

Predictors of treatment default among patients with pulmonary tuberculosis

*E. Lesnic, V. Uzdris, S. Ciobanu

Department of Pneumophthysiology, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
Chiril Draganiuc Institute of Phthysiopneumology, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: evelinalesnic@yahoo.com. Manuscript received April 03, 2014; accepted July 04, 2014

Abstract

Background: The Republic of Moldova reports the biggest incidence of tuberculosis (114.3/100.000), the lowest succes treatment rate (52.3%) among European region countries and the biggest default rate among new pulmonary TB cases (10.9%).

Material and methods: We studied social, economical, educational, epidemiological and biological features of a total amount of 160 pulmonary tuberculosis new cases, distributed in the study groups, formed of 109 cases, which defaulted the new case antituberculosis treatment and the control group of 51 cured patients under DOTS strategy, having been implemented in the Republic of Moldova since 2001. Statistic evaluation was performed using T Student criteria and Odds Ratio, calculated through the two by two table.

Results: According to the predictable value, high risc factors are: solitary matrimonial persons, chronic/abusive alcohol consumption. Low risk factors are: male sex, active smoking, drug injection using, tuberculosis contact, detentional releasing; Neutral value have unempoyement and low educational status. Migration was established as a protective factor. None of medium risk factors was established.

Conclusions: Default in the treatment of the patients belonging to economically active and young age groups, socially disadvantaged, with harmful habits (alcoholism, drug injection using, active smoking) and low living conditions. Homeless and detention releasing imperil the continuity of antituberculosis treatment, predisposing to default the antituberculosis treatment. Social, educational support and withdrawl technics for harmful habits must be implemented to high risk groups for defaulting to minimise the risk of non-adherence.

Key words: tuberculosis, treatment, default, risk factors.

Factorii predictivi ai abandonului tratamentului tuberculozei pulmonare

Actualitatea temei

Tuberculoza reprezintă o provocare pentru sistemul sănătății publice al țării noastre. Conform ultimului raport al Organizației Mondiale a Sănătății pentru anul 2011, au fost estimate 12 milioane de cazuri de tuberculoză, corespunzător unei prevalențe de 178/100.000 populație și au fost înregistrate 1,1 milioane de decese de tuberculoză, 455 000 fiind HIV pozitive [36, 44]. Indicatorii epidemiologici ai tuberculozei în Moldova, înregistrează cele mai ridicate valori din Europa, fiind plasată pe locul 2 printre țările cu cea mai înaltă povară epidemiologică și pe primul loc cu cea mai joasă rată a succesului terapeutic [44]. Potrivit estimărilor OMS, Republica Moldova se confruntă cu cea mai alarmantă situație în tuberculoză de după cel de-al doilea război mondial, cauzele incriminate fiind: creșterea ponderii populației ce trăiește sub nivelul minim de existență, supraaglomerația, diminuarea rezistenței generale a populației datorită subnutriției și stresului social, radiația și poluarea mediului înconjurător, migrația intensă, răspândirea infecției HIV [1]. Majorarea continuă și rapidă a incidenței TB a început în anii 1990, odată cu debutul crizei socio-economice și reducerii drastice a examenelor radiologice profilactice, aplicate întregii populații. În 1998, numărul de bolnavi de TB, a ajuns la 10190 cazuri, sau cu 3560 mai mult decât în anul 1990. Finanțarea neadecvată a sistemului de sănătate a determinat epuizarea medicamentelor antituberculoase și reducerea numărului examenelor radiologice realizate cu scop profilactic. Acest fenomen a influențat negativ eficacitatea terapeutică, a crescut numărul bolnavilor cu eșec terapeutic, cu abandon al tratamentului ceea ce a crescut direct indicatorii mortalității [3]. În 2001, a

fost aprobat Programul Național de Control al Tuberculozei, care a început printr-un proiect pilot în mun. Chișinău și a fost extins pe întreaga țară în 2005. La baza strategiei DOTS stă tratamentul de scurtă durată realizat sub observație directă. Totuși, la mai mult de 70% dintre bolnavi, tratamentul în faza ambulatorie nu este supravegheat, ceea ce predispune la neregularitate, la întreruperea și abandonul medicației. Indicatorii direct corelați cu rata redusă a succesului terapeutic sunt ratele înalte ale abandonului: 2001 – 5,5%, 2002 – 15,6%, 2003 – 10,5%, 2004 – 10,4%, 2005 – 10,9%, 2006 – 11,7%, 2007 – 10,3%, 2008 – 7,4%, 2009 – 6,2%, 2011 – 3,4%, 2011 – 7,7%. Cauzele ratei crescute ale abandonului tratamentului includ mai mulți factori, clasificați în [11, 12]:

1. Factori sociali și epidemiologici.
2. Factori clinici și terapeutici.
3. Factori farmaceutici și farmacologici.
4. Factori administrativi.

Factorii sociali

Factorii sociali cu risc crescut pentru abandon sunt: statutul social, economic, educațional redus, apartenența la grupuri sociale/etnice/religioase extreme, consumul cronic/abuziv de alcool, utilizarea drogurilor, stigmatizarea bolnavilor, grupurile social-epidemiologice periclitate: migranții și refugiații, deținuții și persoanele eliberate din detenție, persoanele fără loc de trai, bolnavii de focare epidemiologice de infecție tuberculoasă.

Tuberculoza este o boală a sărăciei, iar populația social-vulnerabilă este grupul cu risc major de îmbolnăvire și grupul cu risc maxim pentru abandonul tratamentului [33]. Fatiregun a stabilit că în Nigeria, factorii sociali cu risc major pentru

întreruperea tratamentului sunt: sexul masculin, vârsta tânără, domiciliul rural, nivel socio-economic redus și condițiile precare de viață [26]. Albuquerque M. a stabilit că în Brazilia, un factor social determinant al rezultatului negativ al tratamentului, este capul familiei cu statut educațional jos [19]. Mai multe studii internaționale au constatat că abandonul tratamentului este cel mai frecvent la persoanele fără loc de trai, consumatoare de alcool, droguri și persoanele eliberate din închisori [38, 40]. Consumul abuziv de alcool (> 40ml/zi bărbați, > 20ml/zi femei), sau prezența tulburărilor asociate consumului de alcool, determină un risc sporit pentru abandon, atât prin degradarea personalității, scăderea autocriticii, dar și datorită sindromului de abstenență, care apare la stoparea bruscă a consumului, odată cu inițierea tratamentului antituberculos [32]. Reacțiile adverse cu frecvență mai înaltă la acești bolnavi, determină sistarea temporară a administrării preparatelor, care-i va permite sistarea autonomă. Prevalența abandonului tratamentului TB la bolnavii cu abuz de alcool variază de la 10 la 30% [32]. Riscul crescut pentru abandon este conferit de particularitatea social-dezadaptată a bolnavului alcoolic: șomajul, absența locului stabil de trai, frecventarea localurilor cu incidență mare a surselor de infecție, deficit nutrițional, boli asociate alcoolismului (depresie psihică, boli ale tractului gastro-intestinal, neoplazii) [15]. O particularitate distinctă pentru bolnavii cu abandon este conferit și de rata mai înaltă a infecției cu sușe drogrezistente datorită frecventării grupurilor cu risc epidemiologic. Fleming a constatat că 62% dintre bolnavii de TB ruși erau consumatori de alcool, 60% prezentau depresie, aceștia abandonând tratamentul chiar în fază intensivă și 17% evoluând cu abandon, iar TB-MDR s-a constatat de 8 ori mai frecvent decât la bolnavii neconsumatori [28]. Menținerea unei prevalențe înalte a utilizatorilor de droguri intravenoase (estimativ 20 000 în Republica Moldova) și rata înaltă a abandonului conferă gravitate epidemiei de tuberculoză, în pofida tuturor intervențiilor de reducere a riscurilor, de educare, informare și menținere a aderenței la tratamentul antituberculos [16]. Migrația, ca factor causal al abandonului, este explicată prin lipsa suplینirii cu medicamente a bolnavului migrant în momentul întoarcerii lui în țară, unde și prestează munca. Кочеткова Л, a constatat, că în perioada 2006-2011 au fost depistați 14 000 de bolnavi de TB în Moscova, 20% au rămas pe teritoriul Rusiei și au urmat tratamentul, 17% au fost repatriați, iar restul rămân în continuare să muncească, ca migranți ilegali, în rândul cărora administrarea și monitorizarea tratamentului, măsurilor de control și profilaxie a TB nu sunt posibile. Bolnavii de tuberculoză, repatriați în țara de origine pentru tratamentul antituberculos, revin în Rusia, în faza de continuare a tratamentului, la aceștia riscul abandonului terapeutic fiind foarte mare, datorită non-aderenței terapeutice și absenței suplینirii cu medicamente [32]. Însă nu doar migrația, dar și simplul transfer dintr-o regiune geografică în alta, în interiorul aceleiași țări, determină sistarea tratamentului până la 30% dintre bolnavii de TB, datorită întreruperii tratamentului anti-tuberculos și pierderii din supravegherea medicului referent [37].

Persoanele eliberate din instituțiile penitenciare reprezintă un grup socio-epidemiologic numeros, cu risc major pentru

abandon datorită întreruperii tratamentului tuberculozei după eliberare, de asemenea, se constată o colaborare insuficientă cu departamentele de sănătate locale în vederea continuării tratamentului după eliberare, activități planice de integrare socială necalitative și bariere ce țin de pacient (absența locului de trai, neangajarea în câmpul muncii, utilizarea de alcool și droguri, HIV-infecția) [38]. În pofida faptului că tratamentul TB se efectuează sub stricta supraveghere a personalului medical al instituției penitenciare (închisoarea este locul ideal pentru tratamentul TB), rata abandonului ajunge la 16,5-20%. Reyes N. explică întreruperea tratamentului prin efectul „prizonier-pacient” – dorința de a fi în continuare bolnav, datorită condițiilor de întreținere mai bune în închisoarea-spital decât în închisoarea de ispășire a pedepsei. Cauze legate de atingerea altor scopuri au fost incriminate, cum ar fi: rezervarea unor medicamente, ca rifampicina cu scopul realizării lor deținuților, plata datoriilor sau transmiterea lor familiilor [38].

Non-complianța terapeutică

Complianța terapeutică este definită ca o modalitate prin care pacientul urmează instrucțiunile tratamentului prescris [1]. Haynes a definit complianța „măsură prin care comportamentul unei persoane se supune recomandărilor medicului sau furnizorului de servicii medicale” [29]. Literatura de specialitate indică înlocuirea treptată a termenului „complianța”, care denotă supunere oarbă și acceptare cu „aderența terapeutică”, centrată pe pacient, respectându-i sistemul de valori și credințe. Popa-Velea O. a constatat că principala cauză a non-complianței constă în relația deficitară dintre medic și pacient datorită lipsei comunicării cu pacientul, a încrederii reciproce, a suportului din partea medicului și nerespectarea confidențialității [13].

Non-complianța terapeutică este o problemă majoră în tratamentul tuberculozei deoarece tratamentul este de durată (cel puțin 180 de zile), sunt administrate multiple preparate (cel puțin 4), se semnalează efecte adverse frecvente (2-20% dintre bolnavi), se constată un nivel scăzut al instruirii bolnavului, are loc stabilizarea procesului specific în timpul tratamentului [14]. Reviul literaturii de specialitate a stabilit factorii determinanți ai non-aderenței la tratamentul anti-TB: 1. Factori socio-economici: statut socio-economic scăzut, analfabetism, nivel scăzut de instruire școlară, șomaj, condiții instabile de trai, cultură și idei preconcepute despre boală, costuri ridicate ale transportului și medicamentelor; 2. Factori ce țin de sistemul medical: servicii medicale slab dezvoltate, lipsă de instruire a furnizorilor medicali despre aderență și menținerea ei, absența suportului social și comunitar; 3. Factori de țin de terapie: tratament de lungă durată, multiple preparate, efecte adverse, interacțiune cu alte medicamente utilizate în patologiile cronice, ameliorarea rapidă a stării generale în timpul tratamentului; 4. Factori ce țin de boală: extensia procesului specific, severitatea, complicațiile; 5. Factori ce țin de pacient: cunoștințe reduse despre boală și tratament, stigma pacientului, motivație slabă pentru vindecare și neîncredere în eficiența tratamentului [10, 14, 15, 20, 21]. Recunoașterea acestor factori permite identificarea pacientului non-aderent și instituirea măsurilor de îmbunătățire și menținere a aderenței la tratament [13]. Trialurile clinice,

efectuate în țările cu incidență joasă și resurse financiare mari, au demonstrat că pentru reducerea ratei abandonului, tratamentul tuberculozei trebuie integrat în programele centrate pe pacient, care acordă suport moral, social și financiar, ajustat profilului pacientului [24]. Strategiile de promovare a aderenței la tratamentul antituberculos, trebuie să țintească factorii și barierele care împiedică aderența: comportamentul conflictual, neînțelegerile lingvistice, stilul de viață, absența locului de trai, dependența de alcool și droguri, bolile mentale [21]. Luând în calcul necesitățile pacientului, tratamentul antituberculos trebuie administrat la domiciliu, la serviciu, la colțul străzii, în bar sau în orice loc convenabil bolnavului. Observarea directă a ingestiei medicamentelor reprezintă o tehnică de supraveghere a aderenței terapeutice, aplicată în special pacienților din instituțiile de corecție (închisori, aziluri, adăposturi), fiind o condiție obligatorie a tratamentului tuberculozei în condițiile strategiei DOTS.

Oprea N., în studiul „Factorii psihici care determină refuzul sau întreruperea tratamentului tuberculozei” a determinat că TB este o boală psihosomatică, iar tipul psihologic al pacienților non-complianți este alexitemic (cu capacitate scăzută de verbalizare și de diferențiere a sentimentelor), excesiv de anxioși, cu prag înalt al excitabilității, depresivi și cu tulburări de personalitate. Se atenționează asupra rolului medicului în dezvoltarea reacției de tip armonic față de boală și tratament, diminuarea reacției ipohondrice (creșterea gravității bolii) și a reacției obsesiv fobică (frică de efecte adverse) față de tratamentul antituberculos. Autorul a recomandat efectuarea training-urilor și sesiunilor de intervenții psihoterapeutice, pentru îmbunătățirea stării psihice, aderenței terapeutice, scăderii nivelului anxietății și creșterea sentimentului de încredere în succesul tratamentului [1]. Informarea bolnavului, în cursul mai multor ședințe psihoterapeutice despre TB și necesitatea administrării regulate a tratamentului, crește complianța terapeutică. Antrenarea psihologilor în această activitate îi fac pe pacienți mai responsabili, realiști și insistenți în vindecarea TB. Psihoterapia aplicată acestor pacienți scade nivelul anxietății, îi adaptează condițiilor externe și interne ale mediului prin stimularea abilităților de comunicare și reglementare emoțională [13]. Pentru creșterea suportului din partea familiei, se recomandă distribuirea materialelor educative și organizarea cursurilor de instruire a pacienților și rudelor bolnavului. Aceste obiective sunt realizate prin intermediul TB-cluburilor, ca măsură de implicare a sectorului non-guvernamental în controlul tuberculozei.

Multiple surse de specialitate au stabilit că o cauză importantă a abandonului este stigmatizarea bolnavului de TB [21]. Stigma este diferită în funcție de vârstă, sex și etnie. Bolnavii de tuberculoză, posedă un grad mai înalt al stigmei, dacă au nivel redus de școlarizare, sunt co-infecțați HIV sau au provenit din focare, unde s-au înregistrat persoane decedate prin progresia tuberculozei [19, 21]. Cauzele stigmatizării sunt: frica de a fi izolat de societate, rejețat de familie și eșecul matrimonial. Stigmatizarea este cauza majoră a non-aderenței la tratamentul antituberculos, în comunitățile etnice și culturale marginalizate, a migranților și păturilor social-vulnerabile

extreme (utilizatorii de droguri, persoanele fără loc de trai stabil, persoanele HIV infectate etc.) [8, 15].

Factori administrativi

Factorii administrativi includ toate nivelurile de management al cazului de tuberculoză. Asigurarea nesatisfăcătoare cu medicamente antituberculoase, pe plan național, determină întreruperea tratamentului, iar asocierea redusă a medicamentelor la majoritatea bolnavilor, conferă riscul dezvoltării și amplificării pe scară națională a drogrezistenței, fenomen descris în perioada 1998-2003, în Republica Moldova. Incompetența activităților de planificare și distribuire a medicamentelor, reținerea și întârzierea distribuirii, determină întreruperea tratamentului, la bolnavii domiciliați în localități îndepărtate, rurale sau care aparțin diferitor comunități etnice și religioase marginalizate [2].

Factori biologici ce țin de macroorganism

Factorii biologici ce țin de macroorganism: vârsta cu risc ftiziogen maxim, sexul masculin, anumite stări fiziologice, bolile asociate procesului specific. Literatura de specialitate raportează că vârsta tânără (18-45 de ani) conferă un risc mare pentru abandonul tratamentului tuberculozei datorită factorilor socio-economici agravanți, depistați la 90% dintre acești bolnavi: neîncadrarea în câmpul muncii, migrația masivă, populația tânără numeroasă din penitenciare. Anumite stări fiziologice, asociate vârstei reproductive la femei, precum sarcina, lactația sunt factori de risc pentru abandon. Gravidele întrerup tratamentul din considerente că este toxic pentru făt, nou-născut și din cauza stigmatizării femeii bolnave de TB. În graviditate, tratamentul este standardizat, supunându-se strategiei DOTS. Streptomycină se va înlocui cu etambutol, pentru prevenirea ototoxicității nervului vestibulo-cochlear fetal și a surdității congenitale [14]. Nou-născutului i se va administra vitamina K după naștere pentru prevenția hemoragiei postnatale. Gravida și lăuza trebuie consiliată să urmeze regulat tratamentul pentru prevenția TB congenitale la făt și transmiterii aerogene la copil. Lăuza va fi consiliată să alăpteze, iar copilul va urma chimioprofilaxie timp de 6 luni, fără a fi vaccinat BCG la naștere [14].

Factorii de risc biologici ai abandonului îi constituie comorbiditățile. Sindromul imuno-deficienței dobândite prin infecția HIV a modificat evoluția naturală a tuberculozei, cauzând moartea fiecărui al treilea bolnav HIV, infectat în Republica Moldova. Studiile naționale atestă eficacitatea redusă a tratamentului TB (succes terapeutic 22,4%) în co-infecția HIV, cu o rată înaltă a decesului (62,2%) și insuccesului terapeutic (eșec și abandon) 7,6% [16]. Cauzele determinante ale insuccesului terapeutic au fost: deteriorarea profundă a tuturor funcțiilor organismului, diaree cronică cu *Cryptosporidium*, malabsorbție intestinală, cașexie. Se recomandă ca bolnavii de TB, HIV-pozitivi să urmeze același tratament antituberculos standardizat ca și bolnavii HIV-negativi și să se opteze pentru preparate neinjectabile. Însă dacă pacientul are diaree cronică, cu dereglarea absorbției intestinale și se suspectează ineficiența tratamentului peroral, preparatele antituberculoase vor fi administrate parenteral [14]. Tratamentul TB este prioritar față de tratamentul antiretroviral, care va fi inițiat după

atingerea toleranței la cel antituberculos, peste 8 săptămâni [14]. Administrarea precoce și simultană a tratamentului TB și antiretroviral poate să reducă aderența pacientului la tratament, crescând riscul apariției efectelor adverse prin interacțiunea medicamentoasă și a sindromului inflamator de reconstituire imună.

Alte condiții care provoacă sisterea iatrogenă sau autonomă a tratamentului sunt: sindromul imunodeficienței dobândite din: patologii neoplazice, mai frecvent ale sistemului limf-ganglionar (limfomul Hodgkin și non-Hodgkin), imunodeficiență secundară tratamentului cronic cu imunosupresante, patologii ale aparatului digestiv, patologii infecțioase cronice hepatice evolute cu insuficiență hepatică, diabet zaharat decompensat (tip I/II), boli renale cronice cu insuficiență renală, patologii ale sistemului nervos central și patologii psihice decompensate. Aceste patologii scad toleranța clinică la tratament, concentrația și biovalabilitatea medicamentelor, cresc rata efectelor adverse, determină întreruperi de tratament și individualizarea acestuia, predispon non-aderenței și conferă un risc crescut abandonului terapeutic [9, 16, 18]. Sintetizând informația mai sus expusă, conchidem că Republica Moldova face parte din cele 18 țări ale regiunii Europene, cu cea mai înaltă incidență a tuberculozei, raportând cea mai înaltă rată a abandonului tratamentului tuberculozei, situată mult peste media europeană (5%). Cauzele sociale, migrația, populația numeroasă din penitenciare, grupurile etnice minoritare, predomină în țările slab dezvoltate și în curs de dezvoltare. Din aceste cauze, factorii epidemiologici, clinici și terapeutici sunt interdependenți. Multitudinea și diversitatea cauzelor, care contribuie la abandonul tratamentului tuberculozei pulmonare, sunt reflectate în diferite studii locale și internaționale. Însă evaluarea obiectivă și ierarhizarea factorilor de risc în dependență de puterea lor de influență asupra rezultatului terapeutic, nu a fost efectuată.

Scopul cercetării efectuate constă în studiul factorilor predictivi ai abandonului tratamentului tuberculozei pulmonare.

Obiectivele cercetării formulate au fost: 1. Determinarea particularităților sociale, economice și epidemiologice ale bolnavilor de tuberculoză pulmonară, care au abandonat tratamentul antituberculos; 2. Stabilirea gradului de influență a factorilor predictivi asupra riscului abandonului tratamentului antituberculos și ierarhizarea lor.

Design-ul studiului: lucrarea efectuată constituie un studiu selectiv, descriptiv și retrospectiv, care a preluat modelul liniar, structurat pe etape: scop – eșantionare – cercetare a

cazurilor – colectare a datelor – interpretare. Pentru realizarea scopului, s-au utilizat metodele de cercetare: istorică, epidemiologică, metoda observării directe, metoda analizei documentației, metoda statistică, matematică și comparativă. A fost întreprinsă o evaluare documentară a unui **eșantion de studiu**, format din 109 cazuri noi de tuberculoză pulmonară, înregistrate în municipiul Chișinău, în perioada ultimilor 3 ani, care au abandonat tratamentul antituberculos. Pentru a descrie, analiza, compara și elabora concluzii acest eșantion a fost comparat cu un **eșantion de control**, format din 51 de cazuri noi de tuberculoză tratată. S-au operat cu următoarele definiții de caz, conformate recomandărilor OMS, transpuse în Protocolul Clinic Național „Tuberculoza la adult”: „Caz nou” este pacientul, care anterior nu a luat tratament antituberculos sau care a administrat tratament antituberculos mai puțin de o lună. „Abandon” este considerat pacientul care a întrerupt tratamentul pentru mai mult de 2 luni, indiferent de cauză. „Vindecat” este considerat pacientul, pozitiv microscopic la începutul tratamentului, dar care a avut froțiul negativ la finele tratamentului. Pentru stabilirea gradului de influență a factorului de risc, a fost calculat coeficientul raportului probabilităților, Odds Ratio (OR), conform tabelului de contingență 2 x 2. Factorul a fost apreciat ca neutru, dacă $OR < 1,1$; factorul cu risc mic a fost inclus în intervalul valoric al $OR = 1,1-1,6$; risc mediu a fost conferit de intervalul valoric al $OR = 1,6-2,5$; riscul mare a fost atribuit dacă $OR > 2,6$.

Rezultate și discuții

Eșantionul de studiu a fost reprezentat de 74 (67,9%) bărbați și 35 (32,1%) femei, raportul bărbați/femei fiind de 2,11/1. Eșantionul de control a fost format din 33 (64,7%) bărbați și 18 (35,3%) femei, raportul bărbați/femei fiind de 1,83/1. Analiza comparativă a demonstrat că ambele rezultate terapeutice au predominat nesemnificativ la bărbați, 74 (67,9% vs 33 (64,7%), datorită prevalenței înalte a afecțiunii la bărbați (tab. 1). Valoarea predictivă a genului masculin în calitate de factor de risc a fost apreciată cu risc mic $OR = 1,25$, cu \bar{I} 95% (0,61-2,60).

Distribuind pacienții în grupuri de vârstă, am constatat că abandonul tratamentului tuberculozei a predominat semnificativ statistic la grupul de vârstă de peste 44 de ani, respectiv, 75 (68,8%) vs 27 (52,9%), ($p < 0,01$), (tab. 1).

Pacienții eșantionați au fost evaluați conform nivelului de instruire și repartizați în grupuri: studii primare, medii incomplete, generale complete (studii medii generale, spe-

Tabelul 1

Distribuția cazurilor conform indicatorilor de tip gender și vârstă

Indicatori	Eșantion de studiu		Eșantion de control		P
	Nr = 109	M ± Es (%)	Nr = 51	M ± Es (%)	
Bărbați	74	67,9 ± 4,47	37	72,5 ± 6,2	> 0,05
Femei	35	32,1 ± 4,47	14	67,1 ± 6,2	> 0,05
18-44 de ani	34	31,2 ± 4,4	24	42,1 ± 6,9	< 0,05
> 44 de ani	75	68,8 ± 4,4	27	52,9 ± 6,9	< 0,05

Tabelul 2

Distribuția conform nivelului de instruire a pacienților

Categorie școlarizare	Eșantion de studiu		Eșantion de control		P
	Nr = 109	M ± Es (%)	Nr = 109	M ± Es (%)	
Primare	1	0,9 ± 0,9	7	13,7 ± 4,8	< 0,01
Medii incomplete	31	28,4 ± 4,3	9	17,6 ± 5,3	> 0,05
Medii	33	30,2 ± 4,4	26	50,9 ± 7,1	< 0,05
Medii speciale	27	24,7 ± 4,1	3	5,8 ± 3,2	< 0,05
Superioare	17	15,5 ± 3,4	6	11,7 ± 4,5	> 0,05

ciale, profesionale) și superioare. Repartiția este oglindită în tabelul 2.

Analizând în ansamblu datele tabelului 2, constatăm că bolnavii, care au abandonat tratamentul, au avut un nivel înalt de pregătire școlară, predominând studiile medii speciale și superioare, iar bolnavii vindecați au avut mai frecvent studii primare și medii generale. Această confirmare infirmă mitul precum că nivelul redus de școlarizare predispozează abandonului tratamentului. Sintetizând categoriile de școlarizare în două grupuri am constatat, că nivelul redus de școlarizare (studii primare și medii incomplete) a fost apreciat ca factor cu influență neutră asupra exodului nesatisfăcător, apreciat OR = 1,10.

Evaluând statutul social-economic al bolnavilor, am constatat că cei care au abandonat tratamentul au fost mai frecvent angajați în câmpul muncii 24 (22,0%) vs 4 (7,8%), ($p < 0,05$), ceea ce confirmă că tratamentul de lungă durată (> 180 zile) periclitează stabilitatea financiară a bolnavului, constrângându-l să-l întrerupă și să-și reia activitatea (tab. 3).

Analizând datele mai sus expuse, s-a constatat că persoanele neangajate în câmpul muncii, au predominat în eșantionul bolnavilor vindecați 59 (54,1%) vs 38 (74,5%) ($p < 0,01$), ceea ce demonstrează că asigurarea suportului financiar pe parcursul tratamentului va menține aderența terapeutică și

va preveni abandonul acestuia. Predominarea persoanelor cu grad de invaliditate în eșantionul de studiu 17 (15,5%) vs 2 (3,9%), este explicată prin ponderea mai înaltă a bolnavilor cu patologii asociate invalidante, care scad toleranța clinică la tratament și cresc frecvența interacțiunii medicamentoase cu tratamentul de fond, astfel expunându-se riscului de abandon. Statistic am apreciat că statutul economic dezavantajat (neangajat, pensionar, invalid, student) a avut acțiune indiferentă asupra abandonului RP = 0,99, ÎI 95% (0,64-3,31).

Distribuția pacienților conform statutului matrimonial a evaluat grupuri civile: căsătorit, celibatar, divorțat, văduv. Analiza comparativă între eșantioane a constatat că statutul civil de celibatar a predominat statistic semnificativ în eșantionul de studiu 44 (40,3%) vs 11 (21,5%), ($p < 0,05$), urmat de statutul de divorțat 10 (18,3%) vs 2 (3,9%), ($p < 0,001$) și de văduv 4 (3,6%) vs 0, ($p < 0,05$), iar persoanele căsătorite au predominat în eșantionul de control 38 (74,5%) vs 41 (37,6%), ($p < 0,001$). Deci, statutul de persoană solitară a fost evaluat cu un risc mare pentru abandon apreciat cu OR = 2,88, ÎI 95% (1,50-5,52) (tab. 4).

În fine, putem conchide că suportul familiei și comunității de rude, este important în viața bolnavului pentru depășirea barierelor ce țin de tratament și stigmatizare, astfel reducând riscul abandonului.

Tabelul 3

Evaluarea conform antrenării în câmpul muncii

Indicator	Eșantion de studiu		Eșantion de control		P
	Nr = 109	M ± Es (%)	Nr = 109	M ± Es (%)	
Angajat	24	22,0 ± 3,9	4	7,8 ± 3,7	< 0,05
Neangajat	59	54,1 ± 4,7	38	74,5 ± 6,1	< 0,01
Pensionar	3	2,7 ± 1,5	4	7,8 ± 3,7	> 0,05
Invalid	17	15,5 ± 3,4	2	3,9 ± 2,7	< 0,01
Student	6	5,5 ± 2,1	3	5,8 ± 3,2	> 0,05

Tabelul 4

Distribuția cazurilor conform statutului matrimonial

Indicator	Eșantion de studiu		Eșantion de control		P
	Nr = 109	M ± Es (%)	Nr = 109	M ± Es (%)	
Căsătorit	41	37,6 ± 4,6	38	74,5 ± 6,0	< 0,001
Celibatar	44	40,3 ± 4,6	11	21,5 ± 5,7	< 0,05
Divorțat	20	18,3 ± 3,7	2	3,9 ± 2,7	< 0,001
Văduv	4	3,6 ± 1,8	0	0	< 0,05

Analizând revista literaturii de specialitate, am demonstrat că deprinderile nocive, care periclitează rezultatul terapeutic sunt: fumatul, consumul de alcool și utilizarea stupefiantelor. Fumatul activ, nesevrat pe durata tratamentului a predominat nesemnificativ în eșantionul de studiu, 88 (80,7%) vs 28 (75,6). Însă consumul cronic de alcool și utilizarea intravenoasă a drogurilor predominat concludent în eșantionul de studiu 55 (50,4%) vs 6 (16,2%), ($p < 0,01$), respectiv 5 (4,5%) vs 0, ($p < 0,05$). Apreciind statistic cauzele enumerate, am stabilit că fumatul constituie un factor de risc mic apreciat prin $RP = 1,28$, cu $II\ 95\% (1,66-3,44)$, asemănător fiind apreciată și narcomania $RP = 1,49$, $II\ 95\% (1,33-3,66)$. Consumul de alcool a fost apreciat ca un factor de risc major cu $RP = 7,64$, cu $II\ 95\% (3,01-19,38)$ (tab. 5).

Apreciind condițiile de viață ale bolnavilor de tuberculoză, am urmărit următoarele criterii de clasificare a condițiilor satisfăcătoare de trai: prezența spațiului domiciliar stabil, accesul la grupul sanitar comun, prezența obligatorie a electrocasnicilor și a încălzirii centralizate. Respectiv, lipsa criteriilor menționate a caracterizat condițiile de trai nesatisfăcătoare. Deci, nivelul nesatisfăcător de viață a predominat la două treimi din eșantionul, care a abandonat tratamentul 73 (66,9%) vs 18 (35,2%), ($p < 0,001$), fiind apreciat cu un risc mediu $RP = 2,33$, cu $II\ 95\% (1,84 - 7,48)$. Putem conchide că măsurile de sevraj al fumatului, al consumului de alcool, tratamentul de substituție opioid și alocațiile sociale pentru ameliorarea calității vieții sunt măsurile, care ar reduce riscul abandonului tratamentului antituberculos.

Efectuând studiul epidemiologic am constatat, că doar bolnavii care au fost în detenție pe parcursul vieții au predominat în eșantionul bolnavilor, care au abandonat tratamentul 18 (16,5%) vs 0, ($p < 0,001$). Această constatare demonstrează

lipsa măsurilor de continuitate medico-socială, realizate post-eliberare și perindarea comportamentului neglijent față de sănătate. Persoanele migrante au predominat în eșantionul bolnavilor vindecați 14 (12,8%) vs 11 (29,7%), fapt care demonstrează necesitatea fortificării continuității tratamentului bolnavilor care migrează. Lipsa diferenței statistice între eșantioane cu privire la ponderea bolnavilor cu contact tuberculos, demonstrează activitatea nesatisfăcătoare în focar. Iar prezența persoanelor fără loc de trai doar în eșantionul de studiu, confirmă faptul că tratamentul antituberculos trebuie administrat oriunde îi convine bolnavului: la colț de stradă, în bar sau în adăpost. Factorii epidemiologici și particularitățile agravante sunt relatate în tabelul 6.

Analizând informativitatea predictivă am apreciat, că contactul tuberculos a expus la risc mic pentru eșec, cu $OR = 1,31$ cu $II\ 95\% (0,59-2,90)$, migrația a contribuit ca factor protectiv contra abandonului $RP = 0,75$ cu $II\ 95\% (0,34-1,67)$ și eliberarea din instituția de corecție a fost apreciată ca factor de risc mediu cu $RP 1,56$, având $II\ 95\% (1,38-1,76)$.

Sintetizând particularitățile ce țin de statutul social, economic și educațional al contingentului bolnavilor, care au abandonat tratamentul antituberculos, am determinat că acesta este constituit mai frecvent din bărbați, cu nivel redus de școlarizare, având un statut socio-economic dezavantajat, cu deprinderi nocive și cu un nivel de trai nesatisfăcător. Aceste constatări subliniază necesitatea fortificării măsurilor de suport social grupurilor de bolnavi dezavantajați economic, cu scop de reducere a riscului abandonului.

Particularitățile epidemiologice agravante cum ar fi eliberarea din detenție și absența locului de trai au fost caracteristice doar bolnavilor, care au abandonat tratamentul, însă migrația a protejat bolnavii de abandon, motivându-le

Tabelul 5

Deprinderile nocive și condițiile de viață

Indicatori	Eșantion de studiu		Eșantion de control		P
	Nr = 109	M ± Es (%)	Nr = 109	M ± Es (%)	
Fumat	88	80,7 ± 3,7	28	75,6 ± 7,0	
Consum alcool	55	50,4 ± 4,7	6	16,2 ± 6,6	< 0,01
UDI	5	4,5 ± 2,0	0	0	< 0,05
CV nesatisfăcătoare	73	66,9 ± 4,5	18	35,2 ± 6,6	< 0,001
CV satisfăcătoare	36	33,1 ± 4,5	33	64,3 ± 6,6	< 0,001

Notă: UDI – utilizarea drogurilor intravenoase; CV nesatisfăcătoare – condiții de viață nesatisfăcătoare, CV satisfăcătoare – condiții de viață satisfăcătoare.

Tabelul 6

Factorii epidemiologici și particularitățile agravante

Indicatori	Eșantion de studiu		Eșantion de control		P
	Nr = 109	M ± Es (%)	Nr = 109	M ± Es (%)	
Cu contact TB	29	26,6 ± 4,2	11	29,7 ± 7,5	> 0,05
Migrant	14	12,8 ± 3,2	11	29,7 ± 7,5	< 0,05
Fost deținut	18	16,5 ± 3,5	0	0	< 0,001
FLT	2	1,8 ± 1,2	0	0	> 0,05

Notă: cu contact TB – contact cu bolnav de tuberculoză; FLT – fără loc de trai.

vindecarea pentru reintegrarea în câmpul muncii. În pofida faptului, că în focarele de tuberculoză se menține comportamentul neglijent față de tratament, apartenența bolnavilor la focare epidemiologice nu s-a confirmat ca factor de risc.

Ierarhizarea tuturor factorilor de risc investigați frapează prin polaritatea sa, care contravine miturilor vehiculate în privința bolnavilor care întrerup și abandonează tratamentul antituberculos. Factori cu risc mic: gen masculin, fumat nesevrat, narcomanie, contact tuberculos, eliberarea din detenție; Factori cu risc mare: statut de persoană solitară și consum de alcool abuziv sau cronic. Factori neutri: statut economic de persoană neantrenată în câmpul muncii și nivel redus de școlarizare; Factor protectiv: migrația.

Nu au fost determinați factori cu risc mediu.

Concluzii

1. Abandonează tratamentul antituberculos mai frecvent bolnavii aparținând grupurilor economic active, însă social și economic defavorizate, cu deprinderi nocive și cu nivel de trai nesatisfăcător.

2. Absența locului de trai stabil și eliberarea din detenție, periclitează continuitatea tratamentului antituberculos, presupunând abandonul.

3. Suportul social, măsurile educative și tehnicile de sevraj ale deprinderilor nocive cu impact social sunt tehnicile de reducere a riscului abandonului tratamentului tuberculozei.

4. Factorii cu risc mare au reprezentat solitudinea matrimonială, fapt explicat prin absența suportului familiei în depășirea barierelor ce țin de tratament și stigmă. Consumul de alcool reprezintă factorul cu cel mai mare impact asupra non-aderenței terapeutice.

References

1. Bivol S, Scutelnicu O, Soltan V. Study report: Factorii de risc asociați cu abandonul și eșecul tratamentului tuberculozei în R. Moldova [Risk factors associated with default and failure of antituberculosis treatment in R. Moldova]. Chisinau, 2009;37.
2. Capcelea L. Tuberculoza și factorii determinanți ai succesului terapeutic [Tuberculosis and factors determinants of succes rate]. *Curierul Medical*. 2012;54(2):85-87.
3. Ciobanu A. Raport de studiu: evaluarea factorilor de risc asociați aderenței la tratamentul tuberculozei al pacienților cu tuberculoză multidrog-rezistentă înrolați în DOTS Plus [Risk factors assessment associated with treatment adherence in patients with multidrug resistance tuberculosis enrolled in DOTS Plus]. Chișinău, 2010;78.
4. Ciobanu S, Kavtaradze M. Study report: Analiza comună a Programului National de Control al Tuberculozei [Associated analysis of National Control Programme in R. Moldova]. Chișinău, 2010.
5. Crudu V. Raport de studiu național "Rezistența la medicamentele antituberculoase în Republica Moldova" [National study report "Antituberculosis drug resistance surveillance in Republic of Moldova"]. Chișinău, 2011;34.
6. Dolu S, Sircu S, Gulea O, ș. a. Eficacitatea tratamentului antituberculos standard la pacienții cu tuberculoză pulmonară în penitenciar [Efficiency of standard antituberculosis treatment in patients with pulmonary tuberculosis in penitentiary sector]. *Bul. Acad. Science Moldova*. 2007;3(12):73-78.
7. Hotărârea Guvernului Republicii Moldova Nr1409 din 30 decembrie 2005 „Cu privire la aprobarea Programului Național de Prevenire și Control al Tuberculozei pentru anii 2006-2010”. Monitorul Oficial. 27.01.2006;16-19, p. II, art. 87.

8. Matcovschi S, Ustian A, Nikolenko I. Tuberculoza și sărăcia [Tuberculosis and poverty]. *Bul. Acad. Science Moldova*. 2006;2(6):37-40.
9. Matcovschi S. Starea de nutritivă a populației și tuberculoza [Nutrition state of the population and tuberculosis]. *Arta medica*. 2006;2(17):49-51.
10. Nalivaico N. Managementul internațional al tuberculozei pulmonare în condițiile epidemiologice actuale [International management of pulmonary tuberculosis in actual epidemiological conditions]. *Bul. Acad. Science Moldova*. 2011;4(32):206-211.
11. Oprea N. Report: Evaluarea factorilor psihici determinanți ai întreruperilor tratamentului tuberculozei pulmonare [Psychic risk factors assessment, determinants of anti-tuberculosis treatment interruption]. Chișinău. 2010;126.
12. Pisarenco S, Gerbiș T. Particularitățile tuberculozei pulmonare cu diferiți factori de risc [Features of pulmonary tuberculosis with different risk factors]. *Bul. Acad. Science Moldova*. 2006;2(6):40-43.
13. Popa-Velea O. Complanța terapeutică și strategiile de creștere [Therapeutic compliance and increasing strategies]. Bucuresti, 2000;34.
14. Protocol Clinic National. Tuberculoza la adult [Tuberculosis in adults]. Chisinau, 2012;94.
15. Tolmaci V, Malanciu Iu. Unele deficiențe manageriale în controlul tuberculozei în R. Moldova [Some management deficiencies in tuberculosis control in Republica of Moldova]. *Public health*. 2011;4:31-36.
16. Ustian A, Zbanț A, Cetulean M, et al. Eficacitatea DOTS la cazurile noi cu tuberculoză pulmonară în mun. Chișinău. [Efficiency of DOTS in new cases with pulmonary tuberculosis in mun. Chisinau]. *Scientific Annales*. 2010;11(3):285-288.
17. Acosta C. Tuberculosis stigmatization is associated with disease concealment and poor treatment adherence. In Abstract book: 41st World Conference of Lung Health. Berlin, 2010;S248.
18. American Thoracic Society. Diagnostic Standard and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Am. J. Resp. Crit. Care Medicine*. 2006;161:1376-1395.
19. Albuquerque M. Factors associated with treatment failure, dropout and death in tuberculosis, Brazil. *Cad. Saúde Pública*. 2007;23(7):1573-1582.
20. Braga Weleres J. Is DOT crucial to increase treatment efficacy in TB? In Abstract book: 41st World Conference of Lung Health. Berlin, 2010;330.
21. Courtwright A, Turner A. Tuberculosis and stigmatization: pathways and interventions. *Public Health J*. 2010;4:34-42.
22. Dodor E, Neal K, Kelly S. An exploration of the causes of tuberculosis stigma in an urban district in Ghana. *Int. J. Tub. Lung Diseases*. 2008;12(9):1048-1054.
23. Dooley K. Risk factors for TB treatment failure, default, relapse and outcomes of retreatment in Morocco. *BMC Public Health*. 2011;11:140-142.
24. European Centre for Disease Prevention and Control. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe. Stockholm: ECDC, 2012.
25. Espinal MA. Time to abandon the standard retreatment regimen with first-line drugs for failures of standard treatment. *Int. J. Tub. Lung Diseases*. 2003;7:607-608.
26. Fatiregun A. Treatment outcomes among TB patients in Nigeria. *Annals of African Medicine*. 2009;8:1000-1004.
27. Figueroa-Damian R, Arredondo-Garcia JL. Pregnancy and tuberculosis: influence of treatment on perinatal outcome. *Am. Journal Perinatal*. 1998;15(5):303-306.
28. Fleming MF. Alcohol and drug use disorders, HIV status and drug resistance in Russian TB patients. *Int. J. Tub. Lung Diseases*. 2006;10(1):565-70.
29. Haynes R, Montague P, Oliver T. Interventions for helping people to follow prescriptions for medications. Oxford: Cochrane, 2009;56.
30. International Standards for Tuberculosis Care. The Hague. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. 2009;260.
31. Kipp AM, Pungrassami P, Nilmanat K. Socio-demographic and AIDS-related factors associated with tuberculosis stigma in southern Thailand. *BMC Public Health*. 2011;30(11):675-677.
32. Kochetkova EYa, Seltsovsky PP, Gorbunov AV. Particularities of the epidemiologic situation of Tuberculosis in Moscow. In Abstract Book: 5-th Congress of the Int. Union Againsts TB and Lung Diseases. Dubrovnik, 2010;S267.
33. Kurbatova E, Yazenny B. Risk factors for poor treatment outcomes in Russian TB patients. In: Abstract book: 41st World Conference of Lung Health. Berlin, 2010;S331.

34. Laifer G. TB in a low-incidence country: differences between new immigrants, foreign-born residents and native residents. *Am. J. Med.* 2007;120:350-356.
35. Langendam MW, van der Werf MJ, Huitric E, et al. Prevalence of inappropriate tuberculosis treatment regimens: a systematic review. *Eur. Respir. J.* 2011;26-28.
36. Manissero D. Analysis of tuberculosis treatment outcomes in the European Union and European Economic Area. *Euro Surveillance.* 2010;18:195-199.
37. Mishra P. Adherence is associated with the quality of professional-patient interaction in DOTS. *Patient Educ. Couns.* 2006;63:29-37.
38. Reyes H. Pitfalls of TB management in prisons. *Int. J. of Prisoner Health.* 2007;3:43-67.
39. Smailova G, Sagintaeva G. Cauzele prelungirii fazei intensive a tratamentului la cazurile noi detectate cu tuberculoză pulmonară [The causes of prolongation of the intensive phase in regimens with chemotherapy for newly detected patients with pulmonary tuberculosis]. *Bull. Acad. Science Moldova.* 2011;4(32):43-44.
40. Tarasyuk O, Verbinets A. Caracteristicile psihosociale ale pacienților cu tuberculoză pulmonară [Psychosocial characteristics of patients with pulmonary detected tuberculosis]. *Bull. Acad. Science Moldova.* 2011;4(32):79-81.
41. Tessema B. Treatment outcome of tuberculosis patients at Gondar Hospital, Ethiopia. *BMC Public Health.* 2009;9:371-373.
42. Toossi Z. Virological and immunological impact of tuberculosis on human immunodeficiency virus type I disease. *J. Inf. Diseases.* 2003;188(8):1146-1155.
43. Van der Werf MJ, Langendam MW, Huitric E, et al. Multidrug-resistance after inappropriate tuberculosis treatment. *ERJ.* 2012;39(6):1911-1119.
44. World Health Organization. Global tuberculosis control. Epidemiology, strategy, finances. WHO Report, Geneva, 2011;113.

The efficacy of parabolbar administration of the Retinalamin peptide bioregulator in the patients with age-related macular degeneration

S. Andronic

Department of Ophthalmology, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: andronic.ey@gmail.com. Manuscript received April 25, 2014; accepted July 04, 2014

Abstract

Background: One of the basic problems of contemporary medicine in the diagnosis and treatment remains the age-related macular degeneration (AMD). This is a pathology that affects the macular area of the retina, progresses and manifests itself by chronic degenerative processes of the retina. AMD is the leading cause of central vision loss linked to a sight less than 0.05 – to the population over 65.

Material and methods: The study includes 68 patients (136 eyes) with AMD in the period 2010-2013. The patients were divided into two lots: the basic group (38 patients, 76 eyes) that received parabolbar treatment with peptidic bioregulator Retinalamin and the control group (30 patients, 60 eyes) that followed traditional treatment with angioprotector preparations. Patients were subjected to AV, CVC and TCO examination before and after the treatment.

Results: the visual functions improved to the basic group of patients beginning with the fifth day of treatment and continued to grow until the tenth day, maintaining constant for a month from the treatment too. Visual acuity increased in 97.22% cases and scotoma surface decreased by 50,9% in comparison with the control group.

Conclusions: Retinalamin facilitates the restoration of retinal photosensitivity for the patients with AMD subjected to the treatment, exerting a specific stimulatory action on retinal photoreceptors, improves functional interactions between pigment epithelium and external segments of photoreceptors that leads to the increase in visual acuity and central scotoma decrease.

Key words: age-related macular degeneration, optical coherence tomography, retinalamin.

Eficacitatea administrării parabolbare a bioreglatorului peptidic Retinalamin la pacienții cu degenerescență maculară legată de vârstă

Introducere

Una din problemele de bază în medicina contemporană, rămâne a fi diagnosticul și tratamentul degenerescenței maculare legată de vârstă (DMLV). Ea avansează rapid și afectează vederea ambilor ochi. Degenerescența maculară legată de vârstă (DMLV) este o patologie ce afectează zona maculară, progresează și se manifestă prin procese degenerative cronice în epiteliul pigmentar, membrana Bruch și stratul choriocapilar adiacent retinei [1, 3]; este principala cauză a pierderii vederii centrale – cecitate legată de vedere mai mică de 0,05 – la populația de peste 65 de ani, în țările dezvoltate (SUA, Australia, Franța, Germania) cât și cele în

curs de dezvoltare (țările Asiatice). Conform datelor OMS, în țările dezvoltate frecvența DMLV constituie mai mult de 20% în rândurile populației de peste 60 ani și se prognozează că în 2050 va constitui peste 33%. La populația cu vârstă cuprinsă între 65-74 ani se depistează modificări maculare legate de vârstă în 10% și la cei cu vârstă mai mare de 74 ani constituie 25% (Bressler, 2003). În SUA, dintre circa 8 milioane de persoane cu modificări maculare, la 1,75 mln. s-a depistat stadiul tardiv al bolii, care se manifestă printr-o diminuare considerabilă a funcțiilor vizuale (Bressler, 2003; Friedman, 2004) [3]. Actualmente, administrarea unui tratament corespunzător stadiului și formei patologiei, care ar fi