

azole antifungal agent. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(5):2405-2409.

27. Stingaci E, Zveaghinteva M, Pogrebnoi S, Lupascu L, Valica V, Uncu L, et al. *New vinyl-1,2,4-triazole derivatives as antimicrobial agents: Synthesis, biological evaluation*

and molecular docking studies. Bioorganic Med Chem Lett. 2020;30(17):127368.

28. Shaker RM, *The chemistry of mercapto- and thione-substituted 1,2,4-triazoles and their utility in heterocyclic synthesis*. General Papers ARKIVOC 2006;(9):59-112.

CZU: 616.379-008.64

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.20>

INTERACȚIUNEA PREPARATELOR ANTITUBERCULOASE CU MEDICAMENTELE UTILIZATE ÎN COVID-19

Nicolae BACINSCHI¹, dr. hab. în șt. med., prof. univ., Sofia ALEXANDRU², master în managementul sănătății publice,
Anna DONICA², master în managementul sănătății publice,
Elena TUDOR², dr. în șt. med., conf. cercet., membru-coresp. AȘMM,
Anastasia CARACAȘ¹, Eugenia VASILACHE¹

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, R. Moldova,

²IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, R. Moldova

e-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md

Rezumat

Pandemia COVID-19 a ridicat noi probleme de sănătate la nivel mondial, inclusiv prin suprapunerea infecției SARS CoV-2 cu tuberculoza, HIV/SIDA, caracterizate prin morbiditate și mortalitate înaltă. Tratamentul acestor infecții a ridicat din start problemele asocierii medicamentelor antituberculoase și cele utilizate în tratamentul COVID-19 în contextul eficacității și inofensivității. Interacțiunile medicamentoase ale preparatelor antituberculoase cu antiretrovirale, antiinflamatoare, antibacteriene, deși sunt în parte cunoscute, necesită abordări noi în aspectul particularităților evoluției infecției cu SARS CoV-2, momentului asocierii COVID-19 și/sau tuberculozei, preparatelor antituberculoase incluse în schemele de tratament ale tuberculozei.

Cuvinte-cheie: preparate antituberculoase, antiretrovirale, antiinflamatoare, antibacteriene, COVID-19.

Summary. Interaction of anti-tuberculosis preparations with drugs used in COVID-19

The COVID-19 pandemic has raised new global health issues, including overlapping SARS CoV-2 infection with tuberculosis, HIV/AIDS, marked by high morbidity and mortality. The treatment of these infections has raised from the outset the efficacy and safety assessment of combining antituberculosis drugs and those used in the treatment of COVID-19. Drug interactions of antituberculosis preparations with antiretrovirals, anti-inflammatory, antibacterial, although partly known, require new approaches in terms of the peculiarities of the evolution of SARS CoV-2 infection, the time of co-infection (association) with COVID-19 and/or tuberculosis, antituberculosis preparations included in treatment regimens.

Key-words: anti-tuberculosis preparations, antiretrovirals, anti-inflammatory, antibacterial drugs, COVID-19.

Резюме. Взаимодействие противотуберкулезных препаратов с лекарствами, применяемыми при COVID-19

Пандемия COVID-19 создала новые глобальные проблемы для здравоохранения, включая коинфекцию SARS CoV-2 с туберкулезом, ВИЧ/СПИД, из-за высокой заболеваемости и смертности. При лечении этих инфекций острой стала проблема сочетания противотуберкулезных средств и препаратов, используемых для лечения COVID-19, с точки зрения эффективности и безопасности. Лекарственные взаимодействия противотуберкулезных средств с антиретровирусными, противовоспалительными, антибактериальными препаратами, хотя и частично известны, требуют новых подходов с точки зрения особенностей развития инфекции SARS CoV-2, времени коинфекции COVID-19 и/или туберкулеза, противотуберкулезные препараты, входящие в схему лечения туберкулеза.

Ключевые слова: противотуберкулезные препараты, антиретровирусные, противовоспалительные, антибактериальные препараты.

Tabelul 1

Interacţiunea preparatelor antituberculoase cu medicamentele antivirale în COVID-19 (6, 9)

Preparatul antituberculos	Rezultatele interacţiunii	Măsurile necesare
Rifampicina, rifapentina	reduce expunerea la atazanavir, clorochină (CLQ), HCQ şi lopinavir/ritonavir (75%)	Coadministrarea este contraindicată
	poate reduce expunerea la CLQ şi HCQ	necesită ajustarea dozelor CLQ şi HCQ sau monitorizarea aten-tă
	acţiune aditivă în reducerea expunerii la remdesivir,	interacţiune cu relevanţă mică
Rifabutina	Poate reduce expunerea la CLQ, HCQ şi ivermectină	necesită ajustarea dozelor sau monitorizarea aten-tă
	Atazanavirul şi lopinavir/ritonavir creşte expunerea la rifabutină	necesită ajustarea dozelor sau monitorizarea aten-tă
	Nu s-au constatat interacţiuni semnificative cu azitromicina	necesită ajustarea dozelor sau monitorizarea aten-tă
Bedaquilina	Atazanavirul şi lopinavir/ritonavir cresc expunerea la bedaquilină referitor la prelungirea QT şi riscul torsadelor de vârf	necesită ajustarea dozelor sau monitorizarea aten-tă Riscul poate creşte la asocierea cu mai multe preparate sau în funcţie de concentraţie
	Azitromicina, CLQ şi HCQ nu prezintă interacţiuni semnificative referitor la QT şi riscul torsadelor de vârf	necesită ajustarea dozelor sau monitorizarea aten-tă
Delamanida	Atazanavirul şi lopinavir/ritonavir pot creşte nivelul metabolitului delamanidei cu prelungirea QT	necesită ajustarea dozelor sau monitorizarea aten-tă, inclusiv ECG
	Azitromicina, CLQ şi HCQ nu prezintă interacţiuni semnificative referitor la QT şi riscul torsadelor de vârf	asocierea contraindicată
Clofazimina	nu prezintă interacţiuni semnificative cu atazanavir, azitromicina, CLQ, HCQ şi lopinavir/ritonavir	necesită ajustarea dozelor sau monitorizarea aten-tă. Riscul poate creşte la asocierea cu mai multe preparate sau în funcţie de concentraţie
Pirazinamida	Favipiravirul nu modifică concentraţia pirazinamidei, dar creşte concentraţia acidului uric	Monitorizarea concentraţiei aci-dului uric
Ofloxacina, ciprofloxacina, levofloxacina	nu prezintă interacţiuni semnificative cu atazanavir, azitromicina, CLQ, HCQ şi lopinavir/ritonavir	necesită ajustarea dozelor sau monitorizarea aten-tă. Riscul poate creşte la asocierea cu mai multe preparate sau în funcţie de concentraţie
Moxifloxacina	Atazanavirul poate creşte nivelul moxifloxacinei, iar lopinavir/ritonavirul îl poate micşora	necesită ajustarea dozelor sau monitorizarea aten-tă. Riscul poate creşte la asocierea cu mai multe preparate sau în funcţie de concentraţie
	Azitromicina, CLQ şi HCQ nu prezintă interacţiuni semnificative referitor la QT şi riscul torsadelor de vârf	asocierea contraindicată
Linezolidul	Interferonul-beta nu prezintă interacţiuni semnificative cu linezolidul, dar pot manifesta acţiune aditivă de toxicitate hematologică	necesită ajustarea dozelor sau monitorizarea aten-tă.
	Ribavirina şi linezolidul pot provoca mielosupresie	Monitorizarea tabloului sânge-lui periferic
Isoniazida, rifaximina, etambutol, etionamida, streptomycină, cicloserina, acidul paraaminosalicilic	Nu prezintă interacţiuni cu preparatele antivirale utili-zate în COVID-19	

Introducere. Pacienții diagnosticați cu tuberculoză (TBC) pot fi infectați cu COVID-19, iar cei cu vârsta peste 65 de ani, care au funcția respiratorie compromisă din cauza infecției cu TBC sau altor afecțiuni medicale, inclusiv HIV și starea imunodeprimată, prezintă un risc mai mare de infecție severă cu COVID-19. S-a constatat corelația dintre expresia proteinelor gazdei și SARS-CoV-2 și interacțiunea a 26 de proteine din SARS-CoV-2 cu 332 de proteine umane. Este important de menționat că *Mycobacterium tuberculosis* țintește aceleași proteine ale gazdei ca și SARS CoV-2, deci ambele infecții au o afinitate mare față de țesutul pulmonar. Preparatele antivirale, antiinflamatoare, imunomodulatoare, antibacteriene și/sau antimalarice, reprofilate pentru SARS CoV-2, pot prezenta mai multe probleme de eficacitate și siguranță în cazul tratamentului co-infecției TBC și COVID-19. Preparatele antituberculoase, în baza proprietăților farmacocinetice, farmacodinamice și toxicologice, au un risc sporit de interacțiune cu medicamentele utilizate în infecția SARS CoV-2, deși sunt administrate un timp relativ scurt. Interacțiunile de tip farmacocinetic, farmacodinamic și toxicologic între aceste grupe de medicamente prezintă un interes deosebit pentru medicii ftiziopulmonologi, îndeosebi în perioada de tratament intensiv [1, 5, 6, 10, 12].

Materiale și metode. S-a recurs la căutarea în baza de date electronică PubMed a articolelor referitor la interacțiunea preparatelor antituberculoase cu grupele de preparate utilizate în COVID-19. Termenii de căutare utilizați au fost „preparate antituberculoase și COVID-19” „interacțiuni preparate antituberculoase”, „interacțiuni antivirale” „interacțiuni imunomodulatoare” „tuberculoza și SARS CoV-2” etc.

Rezultate și discuții. Preparatele antituberculoase pot prezenta interacțiuni cu preparatele antiinflamatoare și imunomodulatoare utilizate în tratamentul pacienților cu tuberculoză și SARS CoV-2. Rifampicina potențial reduce expunerea la inhibitorii JAK-kinazei (baricitinib-cu 34%, ruxolitinib-cu 71%), glucocorticoizii (dexametazonă), preparatele antiinflamatoare-antimalarice (colchicină, hidroxiclороchină) și practic nu interacționează cu antagoniștii IL-1beta (anakinra, canakinumab), antagoniștii receptorilor IL-6 (sarilumab, tocilizumab), vaccinurile împotriva COVID-19 și terapia cu anticorpi (plasma convalescentă, bamkavinimab, casarivimab/imdevimab). Rifabutina și rifapentina, spre deosebire de rifampicină, nu prezintă interacțiuni cu baricitinibul. La asocierea ansamicinelor cu baricitinib, ruxolitinib, dexametazona, colchicina și hidroxiclороchina poate fi necesară ajustarea dozelor preparatelor antiinflamatoare-imunomodulatoare sau monitorizarea atentă. Linezolidul

nu prezintă interacțiuni cu medicamentele antiinflamatoare-imunomodulatoare, dar e necesară prudență sau o monitorizare atentă la asocierea cu anakinra, baricitinibul, canakinumabul, ruxolitinibul, sarilumabul și tocilizumabul. Ciprofloxacină potențial poate crește expunerea la ruxolitinib. Isoniazida, etambutolul, rifaximina, pirazinamida, streptomycină, clofazimină, bedacvilina, delamanida, cicloserina, etionamida, levofloxacină, moxifloxacină și acidul para-aminosalicilic nu prezintă interacțiuni cu preparatele antiinflamatoare-imunomodulatoare [5].

Rifampicina poate micșora concentrația hidroxiclorochinei (HCQ) și lopinavir/ritonavirului, posibil, datorită inducerii CYP3A4 cu intensificarea metabolizării acestora. Asocierea isoniazidei și etambutolului cu HCQ crește pericolul de neuropatie periferică, îndeosebi, la pacienții peste 60 ani sau cu diabet zaharat (DZ), ce necesită monitorizarea acestor reacții adverse la pacienții respectivi. Tocilizumabul poate reduce concentrația substraturilor CYP3A4 din cauza inversării efectului interleukinei-6 (IL-6), care inhibă activitatea izoenzimei respective, ce necesită monitorizarea pacienților. Lopinavir/ritonavir poate diminua concentrația moxifloxacină [11].

Antagoniștii IL-6 (tocilizumab, sarilumab și siltuximab) nu se supun metabolismului cu participarea enzimelor citocromului P-450 din care considerente parametrilor farmacocinetici vor rămâne nemodificate la pacienții cu boală hepatică preexistentă. S-a demonstrat, că la bolnavii cu infecția SARS CoV-2 IL-6 diminuează activitatea enzimelor microzomiale hepatice, iar tocilizumabul, sarilumabul și siltuximabul, datorită antagonismului cu IL-6, restabilesc activitatea izoenzimelor CYP. Nivelul CYP poate rămâne crescut după întreruperea tratamentului din cauza perioadei de înjumătățire lungă a preparatelor respective, ce trebuie luat în considerație pentru evaluarea ulterioară a oricăror cerințe de ajustare a dozelor în cazul în care pacienții iau medicamente care sunt metabolizate de enzimele CYP. Efecte similare se pot constata și la administrarea anakinrei, antagonist al IL-1beta. Anakinra este eliminată prin filtrare glomerulară și necesită precauție în ajustarea dozei în cazul insuficienței renale moderate până la severe [8].

Utilizarea glucocorticoizilor în primele etape pentru o perioadă scurtă de timp ar putea reduce inflamația, dar utilizarea pe termen mai lung ar putea duce la riscul activării HIV și/sau TB și chiar eșecul tratamentului antituberculos. Fibroza și patologia pulmonară extinsă secundară TB și COVID-19 pot reduce penetrarea medicamentului la nivelul pulmonilor. Este un factor de risc semnificativ pentru rezultatele negative ale tratamentului sau reactivarea tuberculozei, care se pot constata la tratament de durată cu glu-

cocorticoizi cu dezvoltarea tuberculozei cu rezistență multiplă sau extinsă [12].

Clorochina manifestă o toxicitate dozodependentă, ce necesită ajustarea dozei de clorochină și hidroxiclorochină în coinfecția COVID-19/TBC. Aceste date trebuie luate în considerare când clorochina, hidroxiclorochina și remdesivirul se administrează împreună cu rifampicină. În acest caz se recomandă trecerea la rifabutină sau regimuri antituberculoase fără rifampicină [12].

Preparatele antituberculoase și antivirale. Rifampicina și rifapentina reduce expunerea la atazanavir, clorochină (CLQ), HCQ și lopinavir/ritonavir, preparate antivirale utilizate în COVID-19, din care considerente administrarea lor concomitentă este contraindicată. Din cauza riscului de prelungire a intervalului QT și dezvoltării aritmiilor fatale, se recomandă monitorizarea cu precauție în caz de combinare a CLQ și HCQ cu medicamentele antituberculoase precum moxifloxacină, bedacvilina, delamanida și clofazimina. Rifampicina prin inducerea CYP3A4 și CYP2D6 crește metabolismul clorochinei la desetilclorochină și bisdesetilclorochină, dar nu s-a determinat dacă acești metaboliți sunt activi împotriva SARS-CoV-2. Pentru tratamentul pacienților co-infecțati cu TB/HIV/COVID-19, lopinavir/ritonavir în asociere cu rifampicina nu este recomandat din cauza inducerii citocromului P450. Rifabutină în doză de 150 mg/zi, ca alternativă, poate fi utilizată în asociere cu lopinavir/ritonavir [2, 7, 8, 9].

Folosirea preparatelor pentru tratamentul COVID-19 (lopinavir/ritonavir, clorochină, hidroxiclorochină, tocilizumab, interferon-beta) este permisă la pacienții cu tuberculoză cărora li se prescrie izoniazidă, etambutol, pirazinamidă, etionamidă, protionamidă, streptomycină, kanamicină, amikacină, capreomicină, cicloserină, acid aminosalicilic, terizidon, meropenem, imipenem, iar rifabutină, bedacvilina, levofloxacină și moxifloxacină se recomandă a fi utilizate cu precauție. Rifampicina și rifapentina sunt contraindicate în asociere cu meflochină, clorochină, hidroxiclorochină deoarece induc izoenzimele citocromului P450 cu accelerarea metabolismului medicamentelor antimalarice-antiinflamatoare și reducerea concentrației, și activității acestora. La pacienții cu tuberculoză care primesc regimuri de chimioterapie I și III, rifampicina trebuie substituită cu rifabutină și rifapentină (în faza de continuare) cu rifabutină. Rifabutină trebuie utilizată conform schemei de 150 mg/zi zilnic. Rifabutină se poate suspenda la 2-3 săptămâni după sistarea tratamentului în COVID-19, cu reluarea ulterioară a administrării rifampicinei. Fluorochinolonele, reieșind din reacțiile adverse, la asocierea cu clorochina și hidroxiclorochina necesită monitorizarea ECG pentru prelungirea intervalului QT. Linezolidul este permis a fi admi-

nistrat concomitent cu lopinavir/ritonavir și cu precauție cu clorochină, hidroxiclorochină, tocilizumab și interferon-beta. La administrarea medicamentelor antimalarice și linezolid este necesară supravegherea neurologului, oftalmologului din cauza riscului crescut de dezvoltare a nevritei optice. Având în vedere riscul de dezvoltare a trombocitopeniei, este necesară monitorizarea nivelului trombocitelor, în caz de asociere a linezolidului cu tocilizumab și interferon-beta. Combinarea bedacvilinei cu clorochina și hidroxiclorochina necesită monitorizarea ECG pentru prelungirea intervalului QT. Utilizarea tocilizumabului este contraindicată în tuberculoză activă, dar posibilitatea administrării trebuie evaluată de către o comisie medicală, cu condiția ca beneficiile să depășească riscul. Pentru utilizarea clorochinei, hidroxiclorochinei și interferon-beta în tratamentul tuberculozei nu există contraindicații [13].

Preparatele antituberculoase de I și II linie nu manifestă interacțiuni medicamentoase cu acidul acetilsalicilic și heparinele cu masă moleculară mică (dalteparina, enoxaparina) [4].

Nu se recomandă asocierea rifampicinei cu remdesivir, deoarece poate reduce eficacitatea preparatului antiviral din cauza inducției enzimatică. Capacitatea de inducție enzimatică a rifampicinei, care persistă și după întreruperea administrării preparatului, face ca utilizarea mai multor medicamente pentru COVID-19 să fie foarte dificilă pentru pacienții cu terapie antituberculoasă cvadruplă. Rifabutină în aceste situații are un potențial de interacțiuni mai mic. Efectul inhibitor al lopinavir/ritonavirului asupra metabolismului rifabutinei este bine documentat și poate fi necesară o reducere a dozei de rifabutină. Din punct de vedere farmacodinamic, efectele torsadogene aditive ale hidroxiclorochinei trebuie luate în considerare la asocierea cu medicamentele antituberculoase care prelungesc QT, moxifloxacină, delamanida sau bedacvilina. Preparatele pot fi administrate concomitent numai în absența unei alternative și numai cu monitorizare strictă a cordului și ECG. La asocierea preparatelor antituberculoase cu cele antivirale se recomandă monitorizarea funcției hepatice, deoarece mai multe dintre aceste medicamente sunt potențial hepatotoxice. Combinația de hidroxiclorochină și etambutol trebuie utilizată cu prudență din cauza efectele secundare oculare caracteristice ambelor medicamente. La utilizarea remdesivirului și amikacinei e posibilă toxicitatea renală cumulativă ce necesită o monitorizare atentă a funcției renale. Combinația bedacvilinei și delamanidei, substraturi ale CYP3A4, cu lopinavir/ritonavir trebuie utilizată cu precauție datorită inhibării metabolismului, îndeosebi a bedacvilinei. Se recomandă titrarea medicamentelor antituberculoase și monitorizarea QT [2, 3].

Rifampicina potențează activitatea clofaziminei împotriva *Mycobacterium tuberculosis*, ce argumentează administrarea concomitentă a celor două medicamente în tratamentul tuberculozei cu rezistență multiplă prin sporirea eficacității și inofensivității. Utilizarea concomitentă a preparatelor antituberculoase (delamanida, pretomanida, linezolidul) și anti-retrovirale poate potența inhibarea enzimelor hepatice ale citocromului P-450. Delamanida ar avea un potențial redus de inhibare ale izoenzimelor CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 și CYP3A4, iar metabolii săi, posibil, au un efect de supresie mai manifest. Linezolidul pare să nu inhibe CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 sau 3A4 și nici să nu inducă CYP1A, CYP3A și, CYP4A hepatic, dar s-a constatat o creștere de 1,5 ori a nivelului CYPP2E și CYPP2B [2, 7].

Bibliografie

1. Bandyopadhyay A., Palepu S., Bandyopadhyay K., Handu S. *COVID-19 and tuberculosis co-infection: a neglected paradigm*. Monaldi Archives for Chest Disease 2020; 90:1437: 518-522.
2. Cerrone M., Bracchi M., Wasserman S. et al. *Safety implications of combined antiretroviral and anti-tuberculosis drugs*. Expert Opin Drug Saf. 2020 Jan;19(1):23-41.
3. Lemaitre F., Solas C., Grégoire M. Et al. *Potential drug-drug interactions associated with drugs currently proposed for COVID-19 treatment in patients receiving other treatments*. Fundam.Clin. Pharmacol. 2020;34: 530-547.
4. Liverpool Drug Interactions Group. *Interactions with Experimental COVID-19 Adjunct Therapies*. 2021 Jan.5p.
5. Liverpool Drug Interactions Group. *Interactions with Experimental COVID-19 Immune Therapies*. 2021 Jan.31p.
6. Liverpool Drug Interactions Group. *Interactions with Experimental COVID-19 Antiviral Therapies*. 2021 Jan.31p.
7. Mukonzo J., Aklillu E., Marconi V., Schinazi R.F. *Potential drug-drug interactions between antiretroviral therapy and treatment regimens for multi-drug resistant tuberculosis: Implications for HIV care of MDR-TB co-infected individuals*. Int J Infect Dis. 2019 Jun;83:98-101.

Concluzii

Preparatele antituberculoase pot fi responsabile preponderent de interacțiuni farmacocinetice și toxicologice cu medicamentele utilizate în tratamentul COVID-19. Rifampicina manifestă cele mai importante interacțiuni cu preparatele antivirale (lopinavir/ritonavir, remdesivir) și antiinflamatoare (clorochina, hidroxiclorochina, tocilizumab). Preparatele antituberculoase de linia a II (bedacvilina, delamanida, linezolid, moxifloxacină) pot prezenta interacțiuni cu medicamentele ce prelungesc QT. Isoniazida, etambutolul, rifaximina, pirazinamida, streptomycină, clofazimină, cicloserina, etionamida, levofloxacină și acidul para-aminosalicilic nu prezintă interacțiuni cu preparatele antiinflamatoare-imunomodulatoare și antivirale.

8. Penman S.L., Kiy R.T., Jensen R.L. et al. *Safety perspectives on presently considered drugs for the treatment of COVID-19*. Br J Pharmacol. 2020; 177: 4353–4374.
9. Ong C.W.M., Migliori G.B., Raviglione M. et al. *Epidemic and pandemic viral infections: impact on tuberculosis and the lung: A consensus by the World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (Waidid), Global Tuberculosis Network (GTN), and members of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Study Group for Mycobacterial Infections (ESGMYC)*. Eur Respir J. 2020 Oct 1;56(4):2001727.
10. Saunders M.J., Evans C.A. *COVID-19, tuberculosis and poverty: preventing a perfect storm*. European Respiratory Journal. 2020; 56: 2001348.
11. Surmelioglu N., Demirkan K. *COVID-19 drug interactions*. Journal of Critical and Intensive Care, 2020; 11. 43-45. doi.org/10.37678/dcybd.2020.2409.
12. Tamuzi J.L., Ayele B.T., Shumba C.S. et al. *Implications of COVID-19 in high burden countries for HIV/TB: A systematic review of evidence*. BMC Infect. Dis. 2020; 20, 744.
13. Временные методические рекомендации по оказанию противотуберкулезной помощи в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)(под ред. Васильева И. А.). Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров». 2020. 46 с.