

CZU: 615.065-616.441-008.64

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.40>

## HIPOTIROIDISMUL INDUS DE PREPRATELE ANTITUBERCULOASE

Nicolae BACINSCHI<sup>1</sup>, dr. hab. în șt. med., profesor universitar,

Lorina VUDU<sup>1</sup>, dr. în șt. med., conferențiar universitar,

Stela BACINSCHI-GHEORGHITA<sup>2</sup>, medic endocrinolog,

Aurelia BACINSCHI<sup>3</sup>, medic endocrinolog

<sup>1</sup>IPUSMF “Nicolae Testemițanu”

<sup>2</sup>IMSP SCR “Timofei Moșneaga”

<sup>3</sup>IMSP CRDM

*e-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md*

### Rezumat.

Tuberculoza constituie o maladie infecțioasă care afectează practic toate organele, inclusiv și glanda tiroidă. Concomitent, hipofuncția glandei tiroide poate crește susceptibilitatea la infecția cu *Mycobacterium tuberculosis*. Tratamentul antituberculos, îndeosebi cu preparatele de linia a doua, poate determina dezvoltarea hipotiroidismului. S-a constatat, că rifampicina, etionamida, prothionamida și acidul para-aminosalicilic sunt printre cele mai frecvente medicamente antituberculoase responsabile de dezvoltarea hipotiroidismului. Aceste preparate pot cauza disfuncție tiroidiană prin creșterea metabolismului și clearance-ului hormonilor tiroidieni prin inducția enzimelor citocromului P-450, dereglarea captării iodului și sintezei hormonilor tiroidieni, alterarea acțiunii hormonilor la nivelul receptorilor și transducției semnalelor intracelulare. Tratamentul cu aceste preparate necesită monitorizarea funcției glandei tiroide pe parcursul tratamentului, îndeosebi în primele 3 luni, dar și perioada post-tratament. Instalarea hipotiroidismului clinic și/sau subclinic va necesita utilizarea dozelor adecvate ale levotiroxinei pe fundalul tratamentului antituberculos.

**Cuvinte cheie:** prepaarte antituberculoase, hipotiroidism, rifampicină, etionamidă, prothionamida, acidul para-aminosalicilic.

### Summary. Hypothyroidism induced by antituberculosis drugs.

Tuberculosis is an infectious disease that affects practically all organs, including the thyroid gland. In the same time, the hypofunction of the thyroid gland may increase susceptibility to infection with *Mycobacterium tuberculosis*. Antituberculosis treatment, especially with second-line drugs, can lead to hypothyroidism. It has been found that rifampicin, ethionamide, prothionamide and para-aminosalicylic acid are among the most common antituberculosis drugs responsible for the development of hypothyroidism. These preparations/agents can cause thyroid dysfunction by increasing the metabolism and clearance of thyroid hormones by inducing cytochrome P-450 enzymes, deregulating/iodine uptake and synthesis of thyroid hormones, altering hormone receptor action and intracellular signal transduction. The treatment with these medications requires the monitoring of the function of the thyroid gland during the treatment, especially in the first 3 months, but also in the post-treatment period. The installation of clinical and/or subclinical hypothyroidism will require the use of appropriate doses of levothyroxine during antituberculosis treatment.

**Key words:** antituberculosis drugs, hypothyroidism, rifampicin, ethionamide, prothionamide, para-aminosalicylic acid

### Резюме: Гипотиреоз, индуцированный противотуберкулезными препаратами.

Туберкулез — инфекционное заболевание, поражающее практически все органы, в том числе и щитовидную железу. Одновременно изменение функции щитовидной железы может повысить восприимчивость к инфекции *Mycobacterium tuberculosis*. Лечение туберкулеза, особенно препаратами второго ряда, может обуславливать развитие гипотиреоза. Установлено, что рифампицин, этионамид, протионамид и парааминосалициловая кислота являются одними из наиболее распространенных противотуберкулезных препаратов, ответственных за развитие гипотиреоза. Эти препараты могут вызывать дисфункцию щитовидной железы путем увеличения метаболизма и клиренса тиреоидных гормонов за счет индукции ферментов цитохрома P-450, нарушения регуляции поглощения йода и синтеза тиреоидных гормонов, изменения действия гормонов на уровне рецепторов и передачи внутриклеточного сигнала. Лечение этими препаратами требует контроля функции щитовидной железы во время лечения, особенно в первые 3 месяца, а также в пост-лечебный период. Развитие клинического и/или субклинического гипотиреоза потребует применения адекватных доз левотироксина на фоне противотуберкулезного лечения.

**Ключевые слова:** противотуберкулезные препараты, гипотиреоз, рифампицин, этионамид, протионамид, парааминосалициловая кислота.

## Introducere

Tuberculoza (TBC) constituie o maladie infecțioasă care provoacă morbiditate și mortalitate a milioane de persoane la nivel global. O estimare recentă a Organizației Mondiale a Sănătății privind tuberculoza globală indică anual circa 10 milioane de cazuri noi și 1,4 milioane de decese. Dezvoltarea tuberculozei multirezistente (TB-MDR) și a tuberculozei cu rezistență extinsă (TB-XDR) la medicamente devine o problemă de sănătate publică globală datorită naturii contagioase a bolii, dificultăților de diagnostic și tratament. Rezistență *Mycobacterium tuberculosis* la izoniazidă și rifampicină a constituit în 2019 circa 3,3% din cazurile noi și 18% din cele de TBC tratate anterior [2].

Hormoni tiroidieni triiodotironina ( $T_3$ ) și tiroxina ( $T_4$ ) joacă roluri critice în reglarea dezvoltării organelor și sistemelor și metabolismului. Reglarea hormonilor tiroidieni are loc prin mecanismul feedback negativ prin axul hipotalamo-hipofizo-tiroidian. Hormonul de stimulare a tiroidei (TSH) din hipofiza anterioară se leagă de receptorul său situat pe membrana bazolaterală a celulelor epiteliale foliculare tiroidiene și apoi promovează producerea de  $T_3$  și  $T_4$ . Hormonul de stimulare a tiroidei este un marker al funcției tiroidiene, iar un nivel de TSH peste 10 mUI/mL indică dezvoltarea hipotiroidismului [6].

Toți pacienții cu tuberculoză rezistentă la medicamente confirmată de laborator sunt tratați cu un regim standard, care include o fază intensivă cu kanamicină, cicloserina, levofloxacină, etionamidă, etambutol și pirazinamidă timp de 6 - 9 luni, urmată de o fază de continuare de 18 luni cu cicloserină, levofloxacină, etionamidă și etambutol. În cazul intoleranței la medicamente sau a reacțiilor adverse severe la kanamicină și cicloserină, paraaminosalicilatul de sodiu (PAS) poate fi utilizat ca medicament substitutiv. Conform studiilor efectuate 54% - 69% dintre pacienți ar putea dezvolta hipotiroidism în timpul tratamentului pentru TB-MDR. Testarea serologică pentru TSH, un biomarker pentru funcționarea tiroidei, este efectuată numai în rândul pacienților cu TB-MDR care raportează semne și simptome de hipotiroidism. Cel mai frecvent hipotiroidismul se prezintă cu manifestări subclinice, care adesea poate fi subdiagnosticat, fiind mascat de alte afecțiuni (artralgie, depresie, displazie ectodermică, psihoză, xerodermie) [10].

Cele mai multe provocări în tratamentul TB-MDR sunt reacțiile adverse la medicamente (RA). Hipotiroidismul se numără printre RA severe survenite în timpul tratamentului TB-MDR. Hipotiroidismul este asociat cu creșterea nivelului TSH-ului și scăderea nivelului de triiodotironină liberă (fT3) și tiroxină liberă (fT4). Ca urmare, concentrația redusă de  $T_4$  și

$T_3$  în ser determină hipersecreția de TSH hipofizar și creșterea notabilă a concentrației TSH în ser. Reacțiile adverse asociate medicamentelor antituberculoase în tratamentul TB-MDR sunt principala cauză a întreruperii farmacoterapiei, precum și un determinant al dezvoltării rezistenței la medicamente, eșecului tratamentului și mortalității. Monitorizarea TSH-ului la pacienții cu TB-MDR este esențială pentru gestionarea efectelor secundare ale medicamentelor antituberculoase utilizate în TB-MDR. [2].

Tratamentul TB-MDR cu preparate de linia a doua, PAS, etionamidă (ETN) și protionamidă (PTN), a determinat dezvoltarea hipotiroidismului până la 58% pacienți. Un studiu de revizuire recentă a raportat, că circa 17% dintre pacienții cu TB-MDR au dezvoltat hipotiroidism. Incidența hipotiroidismului în rândul pacienților cu TB-MDR sub tratament, ar putea varia din cauza diferitor factori, precum starea de nutriție a populației. Astfel, un studiu specific dintr-o anumită zonă geografică ar putea explica factorii de risc asociați cu incidența hipotiroidismului la pacienții cu TB-MDR [1,2].

## Materiale și metode.

S-a efectuat analiza a 24 lucrări științifice în baza de date Pubmed cu selectarea a 12 articole referitor la hipotiroidismul indus de preparatele antituberculoase. Pentru analiza s-au selectat articole prin intermediul termenilor "preparatele antituberculoase și hipotiroidism", "hipotiroidismul medicamentos", "tuberculoza și hormonii tiroidieni".

## Rezultate și discuții.

Hormonii tiroidieni joacă un rol vital în infecția cu *Mycobacterium tuberculosis*, iar unii agenți antituberculoși pot provoca hipotiroidism, din care considerante e necesar de a stabili corelația dintre TBC și hipotiroidism. Un studiu de cohortă retrospectiv, longitudinal a investigat asocierea dintre aceste două maladii, constatând că riscul de a dezvolta TBC la pacienții cu hipotiroidism a fost de 2,91 ori mai mare decât la cei fără hipotiroidism. Terapia de substituție cu levotiroxină a avut un risc mai mic față de grupul fără leotiroxină de a dezvolta TBC. Concomitent, riscul de a dezvolta hipotiroidism la pacienții cu TBC a fost de 2,01 ori mai mare decât la cei fără TBC. S-a concluzionat, că TBC și hipotiroidismul sunt interdependente, iar clinicienii și autoritățile de sănătate publică ar trebui să monitorizeze asocierea dintre aceste două maladii pentru a reduce povara relevantă a bolii [3].

Hormonii tiroidieni modulează diferite funcții ale sistemului imun, inclusiv chemotaxia, fagocitoza, producerea de specii reactive de oxigen și eliberarea de citokine. Hipotiroidismul poate avea un efect dăunător asupra sistemului imun și poate face pacienții

vulnerabili la infecții. Studiile recente au arătat, că semnalizarea hormonilor tiroidieni joacă un rol vital în răspunsul imun optim în timpul infecției cu *Mycobacterium tuberculosis*, care ar putea explica corelația dintre infecție sau hipotiroidismul indus de medicamente. Tuberculoza tiroidiană, care are o frecvență de 0,1–0,4%, poate provoca hipotiroidism datorită distrugerii glandulare extinse din cauza necrozei cazeoase. Rifampina crește clearance-ul  $T_4$ , posibil din cauza inducerii metabolismului hepatic  $T_4$  și a excreției biliare a conjugatilor de iodotironină. S-a raportat, că rifampina cauzează hipotiroidism primar manifestat în marea majoritate prin tiroidita Hashimoto subiacentă. Revizuirea sistemică și meta-analiză au arătat, că etionamida și PAS au fost medicamentele cele mai frecvent asociate cu apariția hipotiroidismului și aceste medicamente pot provoca hipotiroidism prin inhibarea sintezei hormonilor tiroidieni prin inhibarea captării iodului [1,3,7].

Prevalența afectării glandei tiroide în TBC variază de la 2-7%. Cea mai frecventă manifestare a tuberculozei pulmonare care implică glanda tiroidă s-a dovedit a fi sindromul eutiroidian bolnav. Deși, testarea funcției tiroidiene este obligatorie înainte de inițierea medicamentelor TB-MDR, nu există astfel de protocoale la pacienții noi diagnosticați cu TBC pulmonară. Unele studii au observat, că există o scădere a  $T_4$ ,  $fT_4$  și  $rT_3$  cu aproximativ 40% și a  $T_3$  cu 25%. Utilizarea rifampicinei a determinat un clearance-ul crescut al  $T_4$  și  $rT_3$ , dar nu și al  $T_3$ , care s-ar putea datora intensificării metabolismului hepatic prin inducerea citocromului P-450 (CYP3A) și excreției biliare. Astfel, la pacienții hipotiroidieni care urmează terapie de substituție tiroidiană va fi necesară creșterea dozei de levotiroxină [5,7,11].

Un șir de cercetări au demonstrat, că infecțiile HIV și TBC provoacă alterarea funcției tiroidiene. În cadrul unui studiu, care a inclus pacienți fără patologie tiroidiană la inițierea tratamentului TBC, s-au analizat modificările  $T_3$ ,  $T_4$  și TSH înainte și după terapia antituberculoasă. Nu s-au observat modificări semnificative ale valorilor  $T_3$  și  $T_4$ , dar a existat o schimbare esențială a valorilor TSH după terapia antituberculoasă care se încadra în intervalul hipotiroidismului subclinic. Această modificare a fost atribuită în special medicamentelor antituberculoase, îndeosebi de linia a doua, care provoacă mai multe RA decât preparatele de I linie. La utilizarea preparatelor de I linie hipotiroidismul subclinic s-a constatat la sfârșitul a 6 luni de tratament. Unii autori au raportat, că la circa 36% pacienții tratați cu rifampicină s-au depistat anticorpi antitiroidieni (ATA), ce a permis instalarea diagnosticului de tiroidită Hashimoto. Concomitent, admi-

nistrarea rifampicinei a determinat nivele crescute de TSH la o mică parte dintre pacienții ATA pozitivi ce a permis de a constata starea de hipotiroidism, care a necesitat prescrierea levotiroxinei. Hipotiroidismul, indus de rifampicină, s-a rezolvat odată întreruperea rifampicinei. Levotiroxina a fost întreruptă după finisarea terapiei cu rifampicină. Studiul parametrilor farmacocinetici ai hormonilor tiroidieni a arătat, că timpul de înjumătățire al  $T_4$  a scăzut, iar clearance-ul său a crescut, în timp ce a avut loc o scădere a  $T_4$ ,  $fT_4$  și  $rT_3$  cu aproximativ 40% și o scădere a  $T_3$  cu 25%. Astfel, un clearance crescut al  $T_4$  și  $rT_3$  ca urmare a utilizării rifampicinei s-ar putea datora creșterii metabolismului hepatic și excreției biliare [5].

Toți pacienții hipotiroidieni pot fi subdivizați în 2 categorii: hipotiroidism primar (TSH majorat cu  $T_4$  liber și  $T_3$  liber micșorat) și hipotiroidism subclinic (TSH crescut și  $T_4$  liber și  $T_3$  liber normal). Pe parcursul tratamentului antituberculos, hipotiroidismul a crescut de la 10% (la sfârșitul a 3 luni) la 63% (la sfârșitul a 6 luni). Prevalența ridicată a hipotiroidismului la utilizarea rifampicinei se poate explica prin inducția citocromului P-450 cu scăderea marcată a nivelului hormonilor tiroidieni în ser, deoarece crește clearance-ul  $T_4$  din cauza intensificării metabolismului hepatic al tiroxinei și excreției biliare a conjugatilor de iodotironină. S-a concluzionat, că rifampicina are un efect direct descendent asupra nivelului  $T_4$  liber și  $T_3$  liber, ceea ce determină creșterea incidenței hipotiroidismului la sfârșitul a 6 luni. Chimioterapia cu rifampicină la pacienții cu TBC determină scăderea  $T_3$  datorită creșterii legării hormonilor tiroidieni cu tireoglobulina, nivelul căreia probabil este crescut datorită rifampicinei [5,11].

Etionamida, un derivat de nicotinamidă, din cauza efectelor secundare gastrointestinale constituie un preparat antituberculos de linia a doua utilizat ca regim de tratament la pacienții cu TB-MDR. Etionamida are mai multe efecte adverse, iar cel mai frecvent și mai îngrijorător este hipotiroidismul de la ușor până la moderat. Studiile efectuate în mai multe țări au relatat, că ETN poate fi responsabilă de dezvoltarea hipotiroidismului de la 10% până la 69% pacineți. Hipotiroidismul datorat ETN este frecvent la copii și la persoanele cu HIV. S-a presupus, că ETN, datorită asemănării structurale cu tionamidele (propiltiouracil, metimazol), reduce utilizarea iodului în sinteza hormonilor tiroidieni [6,8].

Acțiunea hormonilor tiroidieni este mediată de receptorii specifici, ce aparțin superfamiliei receptorilor nucleari, care acționează ca factori de transcripție prin legarea la o secvență specifică a ADN-ului. Două gene diferite exprimă două subtipuri de recep-

tori tiroidieni (TR), TR $\alpha$  (reglează frecvența cardiacă și contractilitatea) și TR $\beta$  (controlează metabolismul colesterolului și producția de TSH). Hormonii tiroidieni își exercită acțiunile prin căi genomice și non-genomice. La instalarea hipotiroidismului se dereglează metabolismul celular prin întreruperea semnalizării și reglării expresiei diferitor gene din nucleu, citoplasmă și mitocondrii cu disfuncție mitocondrială și scăderea viabilității celulelor. Mecanismul hipotiroidismului indus de ETN se reduce la inhibarea sintezei hormonilor tiroidieni datorită asemănării structurale tioamidele antitiroidiene. Etionamida acționează ca un inhibitor competitiv al peroxidazei tiroidiene, care determină inhibarea absorbției și activării iodului în celulele tiroidiene cu dereglarea sintezei hormonilor și micșorarea T<sub>3</sub> și T<sub>4</sub> în circulație [6].

S-a estimat, că mecaismele de dezvoltare a hipotiroidismului pot fi cauzate nu numai de inhibarea producției de hormoni tiroidieni, ci și de alterarea semnalizării. Etionamida prin interacțiunea cu receptorii TR $\alpha$  și TR $\beta$  formează legături de hidrogen și sterice care determină gradul de ancorare a preparatului la receptori. Preparatul poate interacționa direct cu elementul ligand al receptorilor tiroidieni la nivel nuclear cu care interacționează și T<sub>3</sub>. Astfel, legarea directă a ETN la receptorii tiroidieni poate modifica conformația acestora și modifica semnalizarea hormonilor tiroidieni, considerat un mecanism potențial de dezvoltare a hipotiroidismului indus de ETN la pacienții cu TB-MDR [6].

Acidul para-aminosalicilic se consideră un medicament pentru terapie TB-MDR care poate provoca hipotiroidism. S-a raportat, că în cadrul studiului din 186 de pacienți care urmau terapie pentru TB-MDR testați pentru hipotiroidism, 69% aveau dovezi documentate de hipotiroidism (TSH > 10 mUI/l). Testarea TSH-ului numai la pacienții cu simptome clinice va determina subdiagnosticul de hipotiroidism, din care considerente e important să se monitorizeze TSH-ul la pacienții tratați cu TB-MDR [8].

Studiul retrospectiv multicentric al pacienților cu TB-MDR a constatat, că proporția cumulată de hipotiroidism la 5 ani a fost de 37%, iar majoritatea s-a dezvoltat în primele 12 luni de tratament. Hipotiroidismul a fost asociat cu doze mai mari de PTN/PAS și a fost reversibil odată cu întreruperea medicației antituberculoase. S-a concluzionat, că hipotiroidismul asociat tratamentului cu PTN/PAS este frecvent la pacienții cu TB-MDR și necesită monitorizarea sistematică a funcției tiroidiene. Tratamentul cu hormoni tiroidieni, dacă este inițiată, poate să nu necesite continuare după finalizarea tratamentului TB-MDR [4].

Analiza apariției și caracteristicilor hipotiroidismului la pacienții cu TB-MDR după tratamentul antituberculos cu PTN și/sau PTN+PAS a arătat că incidența hipotiroidismului a fost de 28,87%. Rata de apariție a hipotiroidismului a fost de 19,78% în grupul cu PTN și 32,24% în cel cu PTN+PAS. Incidența hipotiroidismului a fost mai mică la bărbați (24,07%) decât la femei (37,5%). Rata de apariție a hipotiroidismului indus de medicamente a scăzut odată cu durata tratamentului, ratele fiind respectiv de 40,20%, 24,74%, 17,53% și 17,53% după 1,5 luni, 3 luni, 3-6 luni și 6 luni de tratament. Rata de apariție a hipotiroidismului indus de medicamente în grupul PTN+PAS în decurs de 1,5 luni după tratament a fost semnificativ mai mare decât cea din grupul PTN (46,83% vs 11,11%). Pacienții cu hipotiroidism indus de medicamente au fost tratați cu levotiroxină sodică. Doza de levotiroxină a fost  $\leq 50$   $\mu\text{g/zi}$  (62,82%), 51-75  $\mu\text{g/zi}$  (25,64%), peste 75  $\mu\text{g/zi}$  (11,54%). La unii pacienți din grupul PTN+PAS au fost necesare doze peste 125  $\mu\text{g/zi}$  cu efect nesemnificativ, ce a necesitat suspendarea preparatelor. S-a concluzionat, că hipotiroidismul este mai probabil să apară la pacienții cu TB-MDR tratați cu PTN+PAS decât cei tratați numai cu PTN, iar incidența hipotiroidismului este mare în primele 3 luni ale tratamentului antituberculos. Astfel, funcția tiroidiană trebuie monitorizată minuțios, iar tratamentul cu doze adecvate de levotiroxină determină un prognostic mai bun cu continuarea utilizării PTN și PAS [12].

Necesitatea diagnosticului bolii tiroidiene la pacienții cu TB-MDR nu trebuie subestimată deoarece studiile au arătat, că hipotiroidismul subclinic crește riscul de depresie și scade aderența la tratament la pacienții cu TB-MDR, îndeosebi la asocierea cu HIV. S-a raportat, că prevalența hipotiroidismului în rândul pacienților cu TB-MDR aflați sub tratament a fost de 19,8%, iar prezența comorbidităților, masei subponderale și tratamentul cu PTN au fost asociate cu hipotiroidism. Concomitent s-a constatat, că 17,3% dintre pacienții cu TB-MDR au avut hipotiroidism subclinic și 2,5% - hipotiroidism manifest. Mai multe studii au raportat o proporție de hipotiroidism subclinic de la 7,8 la 40%, iar hipotiroidism manifest de la 2,4% la 38% [2].

Ghidurile OMS recomandă screeningul TSH-ului timp de 6-9 luni după începerea terapiei, iar unele ghiduri naționale numai atunci când pacienții sunt simptomatici. Se recomandă screening-ul tuturor pacienților în primele 2-3 luni de la inițierea terapiei TB-MDR, urmat de screening la 6 luni până la stabilirea liniilor directe adecvate pentru screening-ul hipotiroidismului. Monitorizarea sistematică a funcției tiroidiene este recomandată la toți pacienții cu TB-M-

DR tratați pe termen lung. Hipotiroidismul se poate manifesta cu simptome nespecifice, ce subestimează atribuirea simptomelor terapiei și afectează complianța pacientului. Se recomandă tratamentul chiar și a hipotiroidismului subclinic sau ușor, deoarece provoacă depresie și afectează aderarea la terapie. Pacienții care sunt diagnosticați cu hipotiroidism indus de ETN/PAS trebuie tratați cu levotiroxină fără a întrerupe tratamentul antituberculos și de substituție. Funcția tiroidiană se optimizează de obicei în decurs de 2 luni după sistarea terapiei TB-MDR. Resursele limitate în țările cu venituri mici și medii fac dificilă monitorizarea nivelului TSH-ului din care considerente clinicienii trebuie să acorde o atenție mai mare simptomelor și să conștientizeze probabilitatea hipotiroidismului în cazul tratamentului TB-MDR [8].

Efectuarea testului la TSH a demonstrat, că circa 23% pacienți cu TB-MDR au dezvoltat hipotiroidism în timpul tratamentului antituberculos, iar 74% survin după 3 luni de tratament. Aceste rezultate au demonstrat raționalitatea monitorizării TSH-ului pe parcursul tratamentului în comparație cu efectuarea testării doar în rândul pacienților simptomatici. Astfel, se consideră optimal ca toți pacienții trebuie să fie monitorizați după TSH în timpul tratamentului cu TB-MDR pentru a detecta cazurile subclinice de hipotiroidism, care, dacă nu sunt tratate, pot duce la scăderea calității vieții și la rezultate nefavorabile, inclusiv deces. Se consideră, că testarea ar fi necesar de efectuat la intervale stabilite și pe toată durata tratamentului TB-MDR. Monitorizarea ar fi bine venită și în afara instituției medicale deoarece susceptibilitatea pentru hipotiroidism poate continua și în această fază a tratamentului, îndeosebi când pacienții nu sunt supuși unei monitorizări stricte [10].

### Concluzii:

În baza analizei literaturii de specialitate se poate concluziona: subiecții în cursul terapiei antituberculoase trebuie monitorizați pentru semne și simptome de hipotiroidism pentru depistarea hipotiroidismului subclinic; efectuarea testului TSH e necesară pe tot parcursul tratamentului (faza activă și de continuare) la pacienții cu TB-MDR pentru a depista precoce hipotiroidismul subclinic; rifampicina, etionamida, protionamida și acidul paraaminosalicilic sunt preparatele antituberculoase cel mai frecvent responsabile de dezvoltarea hipotiroidismului; rifampicina, prin inducția enzimelor microzomiale hepatice (CYP3A4), contribuie la creșterea metabolismului și clearance-ului hormonilor tiroidieni, îndeosebi  $T_3$ , cu dezvoltarea hipotiroidismului; etionamida poate cauza hipo-

tiroidism prin inhibarea sintezei hormonilor tiroidieni și dereglarea semnalizării prin modificările la nivelul receptorilor tiroidieni; pacienții cu TBC și hipotiroidism pe parcursul terapiei antituberculoase trebuie să administreze o doză adecvată de levotiroxină cu monitorizarea sistematică a funcției tiroidiene.

### Bibliografie.

1. Andries A., Isaakidis P., Das M. et al. *High Rate of Hypothyroidism in Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients Co-Infected with HIV in Mumbai, India*. PLoS ONE. 2013; 8(10): e78313.
2. Biranu E., Wolde M., Negesso A.E. et al. *Thyroid Profile and Factors Associated with Hypothyroidism Among Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients Attending Saint Peter's Specialized Hospital Addis Ababa, Ethiopia*. Infect Drug Resist. 2021; 14:2675-2684
3. Cheng L.T., Chung C.H., Peng C.K. et al. *Bidirectional Relationship Between Tuberculosis and Hypothyroidism: An 18-Year Nationwide Population-Based Longitudinal Cohort Study*. Front Med (Lausanne). 2022 Jul 12; 9:900858.
4. Cheung, Y. M. M., Van, K., Lan, L., Barmanray, R. et al. *Hypothyroidism associated with therapy for multi-drug-resistant tuberculosis in Australia*. Intern. Med. J. 2019 Mar; 49:364-372.
5. Jagadesha C.G., Gokul C.G. *Evaluation of Effect of Antitubercular Drugs on Thyroid Profile in Euthyroid Individuals*. Int J Med Health Sci. 2019, 8(3): 28-33.
6. Lesmana R., Shidqi E.R., Goenawan H. et al. *The Potential Interaction of Ethionamide-Thyroid Hormone Receptor Induces Hypothyroidism*. Pharmacogn J. 2021;13(5): 1174-1179.
7. Madhuri P. *Endocrine and Metabolic Manifestations of Tuberculosis*. US Endocrinology. 2020; 16(2):88-96.
8. Mallela A.R., Koya R., Nagari S.K., Mohapatra A.K. *Ethionamide: Unusual Cause of Hypothyroidism*. J. Clin Diagn Res. 2015 Aug;9(8):OD08-9.
9. Matveyeva S. L., Shevchenko O. S., Pogorelova O. O. *The function of the thyroid gland in patients with multi-drug resistant tuberculosis*. Antimicrobial Resistance and Infection Control (2017) 6:82.
10. Munivenkatappa S., Anil, S., Naik, B. et al. *Drug-Induced Hypothyroidism during Anti-Tuberculosis Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: Notes from the Field*. Journal of Tuberculosis Research, 2016;4, 105-110.
11. Varghese V., Menon K.S., Green S.R. *Effect of anti-tuberculosis treatment on thyroid profile in newly detected smear positive pulmonary tuberculosis cases*. Int J Adv Med. 2018 Jun;5(3):688-693.
12. Zhao Ben-nan, LiuDa-feng, Liu Ya-ling et al. *Clinical analysis of hypothyroidism after anti-tuberculosis treatment in patients with multidrug-resistant tuberculosis[J]*. Chinese Journal of Antituberculosis, 2020, 42(5): 465-471.