

CZU: 616-002.5+615.08:613.2

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.38>

## INTERACȚIUNEA PREPARATELOR ANTITUBERCULOASE CU ALIMENTELE

Nicolae BACINSCHI, dr. hab. în șt. med., prof. univ.,

Ina GUȚU, asist. univ.,

Tatiana RAKOVSKAIA, asist. univ.,

Galina SPÎNOSU, asist. univ.

Catedra de Farmacologie și Farmacologie clinică, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
“Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

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

### Rezumat.

Particularitățile dezvoltării și evoluției tuberculozei necesită o alimentație bogată și variată pentru a reface statusul nutrițional, reduce incidența reacțiilor adverse gastrointestinale și a crește aderența la tratament. Alimentele pot modifica parametrii farmacocinetici ( $C_{max}$ , ASC,  $T_{max}$ ) și astfel influența eficacitatea preparatelor antituberculoase sau contribui la dezvoltarea rezistenței. Rifampicina și izoniazida necesită a fi administrate pe stomacul gol. Alimentele nu influențează semnificativ parametrii farmacocinetici al pirazinamidei și etambutolului. Produsele bogate în calciu vor diminua absorbția fluorochinolonei. Băuturile acide reduc absorbția și  $C_{max}$  a cicloserinei/terizidonei. Alimentele, inclusiv cele acide, cresc absorbția acidului paraaminosalicilic. Interacțiune de tip farmacodinamic se poate constata la asocierea izoniazidei cu produsele ce conțin tiramină și histamină cu creșterea manifestărilor reacțiilor adverse.

**Cuvinte cheie:** tuberculoză, preparate antituberculoase, interacțiune, alimente.

### Summary. Interaction of antituberculosis drugs with food

The peculiarities of the development and evolution of tuberculosis require a rich and varied diet to restore the nutritional status, reduce the incidence of gastrointestinal adverse reactions and increase adherence to treatment. Food can modify the pharmacokinetic parameters ( $C_{max}$ , AUC,  $T_{max}$ ) and thus influence the effectiveness of antituberculosis drugs or contribute to the development of resistance. Rifampicin and isoniazid need to be taken on an empty stomach. Food does not significantly influence the pharmacokinetic parameters of pyrazinamide and ethambutol. Calcium-rich products will decrease the absorption of fluoroquinolones. Acidic drinks reduce the absorption and  $C_{max}$  of cycloserine/terizidone and increase the absorption of paraaminosalicylic acid. Pharmacodynamic interaction can be observed when isoniazid is combined with products containing tyramine and histamine, with increased manifestations of adverse reactions.

**Keywords:** tuberculosis, antituberculosis drugs, interaction, food.

### Резюме. Взаимодействие противотуберкулезных препаратов с пищей

Особенности развития и течения туберкулеза требуют богатое и разнообразное питание для восстановления нутритивного статуса, снижения частоты побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта и повышения приверженности к лечению. Пища может изменять фармакокинетические параметры ( $C_{max}$ , AUC,  $T_{max}$ ) и тем самым влиять на эффективность противотуберкулезных препаратов или способствовать развитию резистентности. Рифампицин и изониазид необходимо принимать натощак. Пища не оказывает существенного влияния на фармакокинетические параметры пиразинамида и этамбутола. Продукты, богатые кальцием, снижают всасывание фторхинолонов. Кислые напитки снижают всасывание и  $C_{max}$  циклосерина/теризидона, но увеличивают всасывание парааминосалициловой кислоты. Фармакодинамическое взаимодействие может наблюдаться при сочетании изониазида с препаратами, содержащими тирамин и гистамин, с усилением проявлений побочных реакций.

**Ключевые слова:** туберкулез, противотуберкулезные препараты, взаимодействие, пища.

### Introducere.

În practica medicală și la pacienți deseori survine o întrebare banală – pot să iau medicamentele cu alimente sau când e mai bine să administrez medicamentele prescrise? Interacțiunea dintre medicamente și alimente se poate releva prin modificarea farmacocineticii sau farmacodinamiei unui medicament sau o alterare în starea nutrițională ca urmare a suplimentă-

rii unui medicament. Consecințele pot fi foarte variate – de la modificarea acțiunii medicamentului până la dezvoltarea sau ameliorarea unui efect secundar sau chiar apariția unui nou efect advers. Interacțiunile de tip farmacocinetic se pot dezvolta la nivelul absorbției, metabolismului și eliminării. Astfel, s-a dovedit, că prezența alimentelor în stomac poate crește sau diminua absorbția multor medicamente datorită modifică-

rii pH-ului gastric, a secreției gastrice, a motilității și a timpului de tranzit al tractului gastrointestinal. Interacțiunile la nivelul metabolismului se pot datora influenței asupra transportorilor (Pgp, transportorilor anionilor și cationilor organici etc.) la nivel intestinal și hepatic, precum și prin modificarea activității enzimelor citocromului P-450. Interacțiunile la nivelul eliminării se pot datora modificării fluxului renal, pH-ului urinei și proceselor de reabsorbție activă sau pasivă cu modificarea parametrilor farmacocinetici. Astfel, timpul de înjumătățire ( $T_{0,5}$ ) al medicamentelor acide va crește în urina acidă la asocierea cu alimente precum carnea, peștele, brânza și ouăle, deoarece medicamentul în mediu acid rămâne în forma sa neionizată și se va reabsorbi. În același timp  $T_{0,5}$  al unui medicament acid în urina alcalină se va reduce la asocierea cu alimentele precum lapte, legume și citrice, deoarece medicamentul este în forma sa ionizată. Interacțiunile de tip farmacodinamic se pot manifesta prin synergism sau antagonism prin componentele alimentelor (vitamina K, cafeină, băuturi alcoolice etc.) [6, 14].

S-au ipotetizat 4 tipuri de interacțiuni alimente-medicamente conform unor mecanisme specifice: tip 1: inactivarea medicamentului de alimente datorită proprietăților sale fizico-chimice și reacțiilor chimice intraluminal (hidroliză, oxidare, neutralizare, precipitare, complexare), ce determină modificări ale ionizării medicamentelor cu scăderea sau creșterea biodisponibilității; tip 2: afectarea absorbției intestinale prin următoarele mecanisme: modificarea pH-ului gastric; influențarea timpului de tranzit intestinal; dizolvarea medicamentului; inducerea sau inhibarea enzimelor metabolice intestinale sau transportatorilor intestinali; tip 3: influențarea efectului farmacologic al medicamentului distribuit în circulația sistemică prin sinteza sau activarea diferitor factori fiziologici; tip 4: accelerarea eliminării biliare (ciclul enterohepatic) sau renale a medicamentelor [14].

**Scopul acestui studiu** a constatat în revizuirea literaturii referitor la rezultatele utilizării concomitente a preparatelor antituberculoase cu alimentele și elaborarea unor recomandări privind timpul optim de administrare a medicamentelor în raport cu regimul alimentar.

#### **Material și metode.**

S-a efectuat o selectare pe site-urile PubMed a articolelor care relatează despre consecințele utilizării preparatelor antituberculoase cu alimentele. În cadrul analizei s-a axat pe evidențierea incidenței, manifestărilor clinice și mecanismelor patogentice ale interacțiunilor dintre produsele alimentare și medicamentele antituberculoase.

#### **Rezultate și discuții.**

Aderarea la tratamentul antituberculos poate fi influențată de un șir de factori, în primul rând de reacțiile adverse digestive (greață, vomă, dureri abdominale), îndeosebi la pacienții cu intoleranță gastrointestinală. În acest context s-a recomandat de a administra preparatele antituberculoase cu alimentele. Studiile recente au arătat, că administrarea concomitentă a preparatelor antituberculoase cu alimentele ar putea reduce biodisponibilitatea medicamentelor, în special a rifampicinei (R) și izoniazidei (H). În consecință, pacienții cu tuberculoză (TB) sunt încurajați să utilizeze medicamentele antituberculoase pe stomacul gol pentru a evita eșecul terapeutic din cauza concentrațiilor reduse din sânge. Astfel, e necesar de a determina timpul optim de administrare a preparatelor antituberculoase pentru a echilibra simptomele digestive și concentrațiile sanguine eficiente [13, 16].

Alimentele exercită o influență complexă asupra biodisponibilității medicamentelor prin interferarea dizolvării formelor medicamentoase solide, tranziției prin tractul gastrointestinal și transformării metabolice în peretele intestinal și ficat. S-a raportat, că consumul de alimente înainte de administrarea medicamentelor antituberculoase poate determina scăderea concentrațiilor sanguine la persoanele sănătoase și la pacienții cu TB. Într-o reviziune sistematică și meta-analiză s-a sugerat, că alimentele au redus concentrația maximă ( $C_{max}$ ) a R, H și etambutolului (E), dar nu și a pirazinamidei (Z) [8].

O meta-analiză a 12 studii a relatat, că alimentele au redus semnificativ  $C_{max}$  și aria de sub curba concentrației (ASC) a H, precum și  $C_{max}$  a R și E, fără a influența ASC. Alimentele nu au modificat  $C_{max}$  și ASC ale Z. Antiacidele nu au influențat  $C_{max}$  și ASC a preparatelor antituberculoase de I linie. Astfel, s-a concluzionat, că pentru pacienții ce dezvoltă simptome digestive nedorite în timpul tratamentului antituberculos cel mai rațional ar fi suplimentarea de antiacide decât administrarea în timpul meselor [9, 14].

Datele din literatură au demonstrat influența alimentelor asupra farmacocineticii preparatelor antituberculoase. Rifampicina trebuie administrată pe stomacul gol deoarece alimentele scad cu până la 26% absorbția medicamentului, cresc timpul necesar pentru atingerea  $C_{max}$  și scad această concentrație cu 15-36%. Isoniazida pentru absorbție necesită un mediu acid din care considerente trebuie administrată pe stomacul gol. Alimentele, în special carbohidrații, pot scădea absorbția medicamentului cu până la 57% și concentrația plasmatică a medicamentului cu până la 30%. Pirazinamida și E pot fi administrate și în timpul mesei deoarece alimentele nu au influențat asupra

absorbției medicamentului. Alimentele, cu excepția produselor lactate cu o concentrație mare de calciu, nu influențează absorbția ofloxacinii (Ofx), levofloxacinii (Lfx) sau moxifloxacinii (Mfx). Pacienții care utilizează ciprofloxacina trebuie să evite ingerarea băuturilor cu conținut crescut de cafeină, deoarece ciprofloxacina inhibă sistemul citocromului P450 cu reducerea clearance-ului cafeinei. Utilizarea concomitentă a cicloserinei/terizidonei (Cs/Td) cu alimentele cresc de 3,5 ori timpul necesar pentru absorbție și poate reduce cu 35% C<sub>max</sub> a medicamentelor. Sucul de portocale și, probabil, alte băuturi acide reduc C<sub>max</sub> a medicamentelor cu 15%. Astfel, Cs/Td trebuie ingerate cu apă, cu mult înainte sau după masă. Alimentele cresc absorbția acidului paraaminosalicilic (PAS). Medicamentul poate fi administrat cu apă, suc de portocale sau alimente bogate în lipide [1, 2].

La pacienții cu TB s-a constatat, că la administrarea R, H și Z imediat după alimente, concentrațiile lor plasmatică la 2 ore, au fost semnificativ mai mici decât în condiții de repaus alimentar. Concomitent, s-a demonstrat, că C<sub>max</sub> și ASC a R, H și Z au fost mai mici când preparatele s-au consumat imediat după masă decât pe stomacul gol. S-a observat, de asemenea, o întârziere a absorbției medicamentelor, manifestată prin T<sub>max</sub> mai întârziat. Astfel, s-a concluzionat, că masa întârzie absorbția medicamentelor și concentrațiile lor în sânge. La utilizarea pe stomacul gol a R, H și Z la 95% din pacienți cu TB s-au atins C<sub>max</sub> la 2 ore după administrare. Acțiunea bactericidă a R și H este determinată de C<sub>max</sub>, fapt ce permite să se concluzioneze, că atingerea lentă a concentrațiilor necesare de preparate ar putea contribui la dobândirea rezistenței la medicamente și influențarea rezultatelor clinice. S-a arătat, că administrarea concomitentă de alimente bogate în glucide și lipide a redus biodisponibilitatea H și R cu 33-56%. Studiile *in vitro* au arătat, că biodisponibilitatea R poate fi influențată de întârzierea de către alimente a timpului de dezințegrare și vitezei de dizolvare. Meta-analiza a 12 studii a sugerat, că din punct de vedere farmacocinetic, ar fi ideal pentru pacienți să utilizeze preparatele antituberculoase în condiții de post alimentar [8, 16].

Pacienții diagnosticați cu TB au administrat medicamentele antituberculoase pe stomacul gol, iar apoi au luat micul dejun la 30 minute și, respectiv, 120 min după dozare. Determinarea C<sub>max</sub> a fost efectuată la 120 minute după dozare. Rezultatele studiului au demonstrat, că C<sub>max</sub> la administrarea peste 30 minute și 120 minute au fost 21,8±2,0 și 19,2±2,0 μg/mL pentru R, 1,6±0,2 și 2,1±2,1 μg/mL pentru H, 1,5±0,1 și 1,5±0,2 μg/mL pentru E și 49,2±3,7 și 41,5±3,9 μg/mL pentru Z. S-a constatat, că 88% și 72% dintre pacienții care au utilizat preparatele la

un interval de 2 ore au avut concentrații de vârf mai mici decât limita inferioară a intervalului de referință pentru H și, respectiv, E. Concomitent, s-a arătat, că C<sub>max</sub> la H au fost determinate de tipul de acetilatori. Astfel, la acetilatorii rapizi C<sub>max</sub> a H au fost de 0,9±0,4 μg/ml, care au fost semnificativ mai mici decât cele la acetilatorii intermediari (1,4±1,0 μg/mL) și lenți (2,5±1,0 μg). S-a concluzionat, că aportul alimentar timpuriu la 30 minute după administrarea medicamentului nu a avut o influență semnificativă asupra concentrațiilor plasmatică. Rezultatele studiului au sugerat, că ingerarea alimentelor la 30 minute după administrarea preparatelor antituberculoase de I linie, s-a considerat potențial adecvată pentru finalizarea absorbției medicamentelor. Concomitent, s-a arătat, că o proporție mare de pacienți care au primit preparate antituberculoase de I linie nu au reușit să atingă intervalele așteptate de concentrații plasmatică de H și E. Polimorfismele N-acetiltransferazei între diferite populații ar putea fi motivul principal pentru diferențele corespunzătoare în farmacocinetica IH. S-au adus dovezi, că concentrația scăzută de H peste 120 min este asociată cu tratamentul defectuos printre pacienții cu TB. Astfel, concentrația plasmatică a H la pacientul cu TB trebuie monitorizată în timpul perioadei inițiale de terapie pentru a determina doza optimă de H. Diminuarea C<sub>max</sub> la E poate crește riscul de rezistență dobândită la medicament și, astfel, doza de E trebuie crescută corespunzător pentru a atinge concentrațiile recomandate [13].

Pacienții cu TB, de regulă, au un indice al masei corporale mai mic și prezintă malnutriție, iar suplimentarea cu alimente a îmbunătățit rezultatele tratamentului. S-a constatat, că suplimentele nutriționale nu au influențat farmacocinetica H, Z și E în timpul fazei intensive de tratament al TB. S-a demonstrat, că farmacocinetica H depinde de polimorfismul N-acetiltransferazei. Astfel, acetilatorii lenți au avut un clearance mai mic, comparativ cu acetilatorii intermediari și rapizi [5].

Alimentele au scăzut biodisponibilitatea absolută a H cu 15% și a R cu 16%, C<sub>max</sub> a H cu 42%, R cu 22% și Z cu 10%, precum și au întârziat T<sub>max</sub> pentru H, R și Z. Aria de sub curba concentrației a Z a fost practic similară la utilizarea preparatului pe stomacul gol și cu alimentele. Farmacocinetica E nu a fost influențată de alimente. S-a concluzionat, că alimentele au scăzut biodisponibilitatea absolută și C<sub>max</sub> de H și R, dar nu de E sau Z la pacienții cu TB la inițierea tratamentului, ce poate compromite și mai mult eficacitatea tratamentului și poate crește riscul de rezistență dobândită la pacienții predispuși la expunere scăzută la medicamente. Astfel, parametrii farmacocinetici eficienți pentru medicamentele antituberculoase sunt ASC și C<sub>max</sub>. Va-

lorile mai mari ale ASC sunt asociate cu o eficacitate crescută, în timp ce micșorarea Cmax a fost asociată cu apariția rezistenței la medicamente. Datele raportate sunt îndeosebi importante pentru pacienții cu TB în timpul primelor 2 săptămâni de tratament, care prezintă o stare mai gravă și reacții gastrointestinale, precum dureri abdominale, greață și vomă. Recomandarea de administrare concomitentă cu alimentele face pacienții mai puțin vulnerabili la simptome gastrointestinale cu creșterea aderenței la tratament, dar poate determina o scădere a biodisponibilității H și R. O meta-analiză a arătat că, alimentele au scăzut ASC și Cmax ale H, Cmax a R și E, fără a influența absorbția Z. Un studiu la pacienții cu TB a arătat, că o dietă bogată în carbohidrați a scăzut ASC și Cmax a H după 2 săptămâni de tratament. Recent, s-a demonstrat că alimentele au redus Cmax și ASC ale tuturor medicamentelor antituberculoase de I linie la pacienții cu TB după cel puțin 4 zile de tratament [11].

Un șir de studii au demonstrat, că alimentele scad foarte mult biodisponibilitatea izoniazidei. S-au constatat interacțiuni între izoniazida cu tiramină și histamină, datorită inhibării monoaminooxidazei și histaminazei de către H, cu reacții adverse ale acestora. Isoniazida poate interacționa cu peștele, brânzeturile și vinul, alimente ce conțin cantități mari de histamină și/sau tiramină prin inhibarea MAO și, într-o măsură mai mică, de diaminooxidazei și respectiv a metabolismului histaminei și tiraminei. Histamina conținută în mai multe specii de pești, inclusiv alterați, poate provoca vasodilatație, spasme ale musculaturii netede, hipersecreție gastrică, cefalee, palpitații, transpirație, hiperemie, diaree, prurit și hipotensiune arterială. Brânzeturile, care conțin tiramina și histamină, pot provoca la pacienții ce administrează izoniazidă fenomene de cefalee, palpitații, transpirație, hiperemie, diaree, prurit și hipertensiune arterială. Concentrații importante de tiramină se conțin în vinul roșu, care la asocierea cu H provoacă efecte adverse similare cu brânzeturile. Astfel, pacienții ce administrează H trebuie să evite alimentele respective [1, 3, 7].

S-au relatat interacțiuni benefice de tip farmacodinamic între acizii grași și izoniazidă. Astfel, acidul oleanolic, prezent pe scară largă în alimente și plante medicinale, ar manifesta un efect sinergic la administrarea concomitentă cu H, datorită activității antimicrobacteriene [1, 3, 4, 6].

În studiile de farmacocinetică a preparatelor antituberculoase, o atenție deosebită s-a acordat cercetărilor influenței alimentelor asupra parametrilor farmacocinetici, precum Cmax, ASC și Tmax. Studiile au arătat, că, la voluntarii și la pacienții cu TB la inițierea tratamentului, administrarea de H cu o masă bogată în grăsimi a redus modest Cmax și biodispo-

nibilitatea, în timp ce sucul de portocale și antiacidul aluminiu-magneziu nu au influențat asupra biodisponibilității H. Rifampicina se administrează de preferință pe stomacul gol, deoarece aportul cu alimente reduce Cmax și determină o scădere modestă a ASC. Cu toate acestea, în cazul reacțiilor adverse gastrointestinale, se recomandă administrarea concomitentă cu o masă ușoară pentru a preveni sau atenua aceste efecte. Etambutolul poate fi administrat indiferent de mese, deoarece alimentele reduc modest Cmax, dar nu afectează ASC a medicamentului. La administrarea concomitentă a bedaquilinei (Bdq) cu alimentele absorbția crește și Cmax se realizează la 4-6 ore. Clofazimina (Cfz) posedă o lipofilitate înaltă din care considerente s-a demonstrat, că la voluntarii administrarea preparatului cu o masă bogată în grăsimi a determinat cea mai mare biodisponibilitate cu o variabilitate ridicată între și intra-subiecți. Sucul de portocale și un antiacid aluminiu-magneziu au redus biodisponibilitatea medie a Cfz. Biodisponibilitatea delamanidei (Dlm) a fost mărită de 2-4 ori de alimente. Biodisponibilitatea pretomanidei s-a dovedit a crește la administrarea cu alimentele, iar la adulții sănătoși s-a demonstrat că ASC și Cmax ar putea fi aproape dublate. Absorbția PAS crește la asocierea cu alimentele acide sau iaurt [12].

Studiile pe voluntarii a demonstrat, că administrarea de doze unice de 300 mg H în asociere cu o masă bogată în grăsimi a redus Cmax cu 51%, ASC cu 12% și a dublat Tmax. S-a concluzionat, că lipidele încetinesc absorbția H din care considerente se recomandă a fi administrate pe stomacul gol. Concomitent, sucul de portocale și antiacidele aluminiu-magneziu nu au influențat parametrii farmacocinetici respectivi ai IZN [10].

S-a dovedit, că subiecții care au administrat o doză de Cs de 500 mg cu o masă bogată în grăsimi, au determinat o concentrație maximă (Cmax) mai mică, un timp al concentrației maxime (Tmax) mai mare, o constantă de absorbție (Ka) redusă și un timp de înjumătățire prin absorbție crescut, în comparație cu persoanele ce au administrat preparatul după o perioadă fără alimente de 12 ore. În aceste circumstanțe, întârzierea atingerii Cmax poate duce la perioade mai lungi, când concentrațiile plasmatică sunt subinhibitoare. Aceste date, din punct de vedere clinic, ar putea fi relevante pentru pacienții cu concentrații plasmatică relativ scăzute sau pentru cei care primesc doze de Cs o dată pe zi, decât de două ori pe zi. Semnificația clinică a acestor modificări nu sunt pe deplin cunoscute, dar ar putea influența eficacitatea tratamentului cu Cs. Concomitent, ingerarea Cs cu suc de portocale și antiacide practic nu a influențat farmacocinetica Cs. Aceste date au permis de concluzionat,

că modificarea pH-ului sucului gastric prin suc de portocale și antiacide nu a influențat absorbția, ce demonstrează, că Cs poate fi administrată pe stomacul gol cu suc de portocale. Astfel, la administrarea cicloserinei trebuie evitată o masă bogată în lipide. S-a constatat, că farmacocinetica Cs ar fi dependentă de timp, deoarece mecanismul de acțiune al Cs este similar cu cel al penicilinei. Aceasta ar necesita, ca concentrațiile Cs să fie menținute peste concentrația minimă inhibitorie cât mai mult timp posibil. Astfel, strategic o administrare de 500 mg de Cs la fiecare 12 ore pare a fi mai rezonabilă. De regulă, dozarea Cs se recomandă de inițiat cu doze mici (250 mg la 12-24 ore), cu majorarea treptată în câteva zile până la doza completă. În aceste condiții se recomandă de a monitoriza concentrațiile Cs la toți pacienții pentru a evita atât subdozarea, cât și toxicitatea asupra sistemului nervos central [4, 6, 15, 16].

### Concluzii

Alimentele pot diminua Cmax, ASC și Tmax a preparatelor antituberculoase, parametri responsabili de reducerea eficacității tratamentului și dezvoltarea rezistenței dobândite. Rifampicina se recomandă a fi administrată pe stomacul gol deoarece alimentele pot întârzi timpul de dezintegrare și viteza de dizolvare. Pentru absorbția H e necesar un mediu acid din care considerente trebuie administrată pe stomacul gol. Alimentele, în special carbohidrații, reduc absorbția H. E necesar de evitat administrarea H cu produsele ce conțin tiramină și histamină (peștele, brânzeturile, vinul) deoarece H, datorită inhibării monoaminoxidazei și histaminazei, determină dezvoltarea de reacții adverse (cefalee, palpitații, transpirație, hiperemie, diaree, prurit, hipo-sau hipertensiune arterială). Pirazinamida și E pot fi administrate și în timpul mesei deoarece alimentele nu influențează absorbția medicamentelor. Absorbția Ofx, Lfx sau Mfx nu este influențată de alimente, cu excepția produselor lactate cu o concentrație mare de calciu. Utilizarea concomitentă a cicloserinei/terizidonei cu alimentele, îndeosebi masă bogată în lipide, reduce absorbția și Cmax a medicamentelor. Alimentele cresc absorbția PAS, iar medicamentul poate fi administrat cu apă, suc de portocale sau alimente bogate în lipide. Pacienților, ce dezvoltă simptome digestive nedorite în timpul tratamentului antituberculos, mai rațional ar fi suplimentarea de antiacide, decât administrarea în timpul meselor.

### Bibliografie

1. Arbex M.A., Varella Mde C., Siqueira H.R., Mello F.A. *Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 1: first-line drugs.* J Bras Pneumol. 2010 Sep-Oct;36(5):626-40.
2. Arbex M.A., Varella Mde C., Siqueira H.R., Mello F.A. *Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 2: second line drugs.* J Bras Pneumol. 2010 Sep-Oct;36(5):641-56.
3. Banerjee S. *Interactions between Common Foods and Drugs - A Narrative Review.* Asian Journal of Pharmaceutical Research. 2020 July- September, 10(3): 188-194.
4. Bushra R., Aslam N., Khan A.Y. *Food-Drug Interactions.* Oman Medical Journal. 2011, 26(2): 77-83.
5. Denti P., Jeremiah K., Chigutsa E. et al. *Pharmacokinetics of Isoniazid, Pyrazinamide, and Ethambutol in Newly Diagnosed Pulmonary TB Patients in Tanzania.* PLoS One. 2015 Oct 26;10(10):e0141002.
6. Kafle A., Mohapatra S.S., Sarma J., Reddy I. *Food-drug interaction: A review.* The Pharma Innovation Journal 2018; 7(1): 114-118.
7. Kaneko T., Ishigatsubo Y. *Isoniazid and food interactions: fish, cheese, and wine.* Intern Med. 2005 Nov; 44(11): 1120-1..
8. Kumar A.K.H., Chandrasekaran V., Kumar A.K. et al. *Food significantly reduces plasma concentrations of first-line anti-tuberculosis drugs.* Indian J Med Res. 2017 Apr; 145(4): 530-535.
9. Lin M.Y., Lin S.J., Chan S.C., Lu Y.C. *Impact of food and antacids on the pharmacokinetics of anti-tuberculosis drugs: systematic review and meta-analysis.* Int J Tuberc Lung Dis. 2010; 14(7): 806- 818.
10. Peloquin C.A., Namdar R., Dodge A.A., Nix D.E. *Pharmacokinetics of isoniazid under fasting conditions, with food, and with antacids.* Int J Tuberc Lung Dis. 1999 Aug; 3(8): 703-10.
11. Saktiawati A.M. I. Sturkenboom M.G.G., Stienstra Y. et al. *Impact of food on the pharmacokinetics of first-line anti-TB drugs in treatment-naive TB patients: a randomized cross-over trial.* Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2016; 71(3): 703-710.
12. Sturkenboom M.G.G., Märtsen A.G., Svensson E.M. et al. *Population Pharmacokinetics and Bayesian Dose Adjustment to Advance TDM of Anti-TB Drugs.* Clin Pharmacokinet. 2021 Jun; 60(6): 685-710.
13. Wang J., Wang J., Du Y. et al. *Effect of interval between food intake and drug administration at fasting condition on the plasma concentrations of first-line anti-tuberculosis drugs in Chinese population.* Medicine (Baltimore). 2020 Oct 30; 99(44): e22258.
14. Ziani K., Negrei C., Ioniță-mîndrican C-B. et al. *Drug-food interactions: the influence on the patient's therapeutic plan.* Farmacia. 2022; 70(5): 785-797.
15. Zhu M., Nix D.E., Adam R.D. et al. *Pharmacokinetics of cycloserine under fasting conditions and with high-fat meal, orange juice, and antacids.* Pharmacotherapy. 2001 Aug; 21(8): 891-7.
16. Усов К. И. *О проблеме влияния приема пищи на эффективность и переносимость противотуберкулезных препаратов.* Сборник научных трудов Ангарского государственного технического университета. 2022; 1: 238-242.