

CZU: 616.24-002.5:615.33]-036.1

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.39>

PROFILUL DE SIGURANȚĂ AL MEDICAMENTELOR ANTITUBERCULOASE

Lucia ȚURCAN, dr. în șt. med., conf. univ.,
Lilia PODGURSCHI, dr. în șt. med., conf. univ.,
Tatiana RAKOVSKAIA, student-doctorand an.IV, asist. univ.,
Artur SAITOV, stud. an. VI

Catedra de Farmacologie și farmacologie clinică, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”

e-mail: lucia.turcan@usmf.md

Rezumat.

Studierea profilului de siguranță a medicamentelor antituberculoase prezintă o prioritate în elaborarea unui regim de tratament cât mai eficient și cu un grad înalt de tolerabilitate pentru pacienți. Dezvoltarea reacțiilor adverse a medicamentelor antituberculoase continuă să rămână una din cauzele principale de complianță joasă sau chiar abandonarea tratamentului administrat. Depistarea, raportarea și analiza aprofundată a efectelor adverse asociate administrării medicamentelor antituberculoase, atât pentru medicamentele de prima linie, cât și de linia a doua, servește drept garant al unui tratament reușit.

Cuvinte cheie: preparate antituberculoase, reacții adverse medicamentoase, hepatotoxicitate, neurotoxicitate, isoniazida, rifampicina, linezolid.

Summary. Safety profile of antituberculosis drugs.

Studying the safety profile of antituberculosis drugs is a priority for the development of a treatment regimen as efficient as possible and with a high degree of tolerability for patients. The development of side adverse reactions of antituberculosis drugs continues to remain one of the main causes of low compliance or even abandonment of the administered treatment. The detection, reporting and analysis of adverse effects associated with the administration of antituberculosis drugs, both for first-line and second-line drugs, serves as a guarantee of successful treatment.

Keywords: antituberculosis drugs, side effects, hepatotoxicity, neurotoxicity, isoniazid, rifampicin, linezolid.

Резюме. Профиль безопасности противотуберкулезных препаратов.

Изучение профиля безопасности противотуберкулезных препаратов является приоритетной задачей при разработке схемы лечения, максимально эффективной и с высокой степенью переносимости для больных. Развитие побочных эффектов противотуберкулезных препаратов продолжает оставаться одной из основных причин низкой приверженности или даже отказа от назначаемого лечения. Выявление, сообщение и углубленный анализ побочных эффектов, связанных с применением противотуберкулезных препаратов, как препаратов первой, так и второй линии, служит гарантией успешного лечения.

Ключевые слова: противотуберкулезные препараты, побочные эффекты, гепатотоксичность, нейротоксичность, изониазид, рифампицин, линезолид.

Introducere.

Tuberculoza continuă să rămână o provocare pentru sistemul de sănătate publică la nivel global, prezentând anual o rată înaltă de îmbolnăvire și decese. Tratamentul tuberculozei este complicat de dezvoltarea reacțiilor adverse medicamentoase (RAM), care conduc la micșorarea complianței tratamentului sau chiar intreruperea acestuia. Un factor importat este identificarea pacienților care prezintă un risc crescut de reacții adverse, cum ar fi consumatorii de alcool, tutun, substanțe potențial toxice, precum și un șir de comorbidități, precum afecțiunile hepatice, renale, cardiace, diabetul zaharat, etc. Profilul efectelor ad-

verse ale antituberculoaselor este amplificat și la pacienții cu tratament HIV/SIDA concomitent și/sau la cei tratați cu medicamente de linia a doua pentru TB multirezistentă [25, 32].

Monitorizarea regulată a indicatorilor clinici și de laborator, în special la inițierea tratamentului, este foarte importantă pentru a minimiza incidența și severitatea efectelor adverse și impactul acestora asupra aderenței la tratament. Monitorizarea și gestionarea efectelor adverse cauzate de medicamentele antituberculoase sunt componente esențiale ale programelor OMS de control al TB, în special TB cu rezistență multiplă la medicamente.

Scopul studiului.

Analiza incidenței și spectrului manifestărilor reacțiilor adverse la medicamentele antituberculoase și identificarea soluțiilor pentru asigurarea unui tratament eficient și inofensiv.

Materiale și metode.

Au fost studiate datele bibliografice naționale și internaționale din baze de date Pubmed, EMBASE, Google și Google scholar, din anul 2008 pînă în prezent, privind reacțiile adverse ale preparatelor antituberculoase și metodele de management ale acestora.

Rezultate și discuții.

Conform datelor statistice reacțiile adverse la administrarea medicamentelor antituberculoase se dezvoltă aproximativ la 80% din pacienți. Utilizarea regimului combinat din mai multe medicamente, precum și durata îndelungată de tratament (peste 6-9 luni), sporesc riscul dezvoltării RAM. Cunoașterea pacienților din grupa de risc contribuie la instituirea unui regim medicamentos adecvat, cu minimizarea incidenței și severității reacțiilor adverse cunoscute, care pot apărea în special în primele săptămîni de tratament. Printre pacienții din grupa de risc pot fi menționați pacienții cu vârsta peste 60 ani, starea nutrițională precară, sexul feminin, fumatul, abuzul de alcool, abuzul de substanțe stupefiante, maladiile concomitente, precum afecțiunile hepatice preexistente (hepatitele virale, boala alcoolică a ficatului, steatoza non-alcoolică, ciroza hepatică, hepatitele toxice etc.), afecțiunile renale, afecțiunile SNC și periferice, dereglări hematologice, diabetul zaharat, etc [2, 5, 6, 23, 26, §30].

Identificarea particularităților farmacologice responsabile de dezvoltarea RAM. Cunoașterea particularităților farmacodinamice și farmacocinetice ale medicamentelor antituberculoase servesc drept garant al instituirii unui monitoring clinic și de laborator în vederea prevenirii, minimizării și managementului reacțiilor adverse medicamentoase (RAM). Identificarea interacțiunilor medicamentoase clinic semnificative, deasemenea, constituie o abordare relevantă în managementul RAM. Pentru fiecare medicament antituberculos sunt caracteristice propriile mecanisme de apariție a reacțiilor adverse și manifestări clinice ale acestora. Patogeneza acestor complicații diferă de la un medicament la altul. În cele mai dese cazuri dezvoltarea efectelor adverse sunt asociate cu efectul toxic al medicamentului asupra proceselor metabolice și/sau asupra diferitelor organe și sisteme. Manifestările clinice ale reacțiilor toxice depind în mare măsură de structura chimică a medicamentelor, care determină într-o anumită măsură specificitatea lor organotropă, precum și de doza medicamentului,

durata cursului de tratament, comorbiditățile și vârsta pacienților. O altă cauză a apariției reacțiilor adverse este sensibilitatea crescută la administrarea repetată a medicamentelor antituberculoase.

Analiza prevalenței și spectrului manifestărilor clinice ale reacțiilor adverse la medicamentele antituberculoase este foarte importantă în vederea optimizării managementului acestora. Conform datelor statistice din studiile efectuate la nivel internațional frecvența dezvoltării reacțiilor adverse la medicamentele antituberculoase de prima linie variază de la 8% la 85%. Acest fapt se explică prin diferențele existente în definiții ale terminologiilor de Reacție Adversă Medicamentoasă (RAM), gradul de raportare și obiectivitatea comunicării: raportarea de către pacient (subiectiv) sau medic (obiectiv-bazat pe dovezi clinice, inclusiv investigațiile de laborator, precum și complexitatea raportării (toate RAM sau doar RAM grave. Comorbiditățile asociate, cum ar fi diabetul zaharat și co-infecția HIV, determină variații în utilizarea medicamentelor antituberculoase specifice, inclusiv dozajul și, de asemenea, implică și interacțiuni medicamentoase clinic relevante, cu creșterea riscului de dezvoltare a RAM. Totoată, este de menționat faptul, că RAM grave au o incidență mult mai joasă (2%-8%), comparativ cu cele ușoare sau minore. Tratamentul tuberculozei multidrorezistente este complicat prin necesitatea de asocieri noi de medicamente cu un profil de toxicitate ridicat și prelungirea duratei curei de tratament pînă la 24-27 luni. Prevalența reacțiilor adverse, observată în diferite studii efectuate la nivel mondial pentru medicamentele antituberculoase de linia a doua, variază de la 69% la 96%. Cauza acestei diferențe este similară cu cea a preparatelor de linia întâia, cu adăugarea faptului că regimurile pentru tuberculoza multidrorezistentă (TB-MDR) conțin diverse combinații de preparate de linia a II-a, inclusiv medicamente mai noi, cum ar fi Bedaquilin (Bdq) și Delamanid (Dlm). Pentru medicamentele noi rata de raportare a RAM este de regulă mult mai înaltă, deoarece se efectuează monitorizarea reacțiilor adverse în cadrul Programelor de cercetare, apoi în faza a IV-a studiilor clinice post-marcheting [1,34].

Dereglările gastrointestinale. Dereglările digestive precum disconfort gastric, greață, vomă, diaree, dureri abdominale, sunt una dintre cele mai frecvente reacții adverse raportate la administrarea medicamentelor antituberculoase. Gravitatea simptomelor poate varia de la manifestări ușoare, până la complicații periculoase pentru viață. Conform datelor raportate în diferite studii clinice, intreruperea tratamentului din această cauză nu a survenit, doar spitalizarea pacienților în unele cazuri [19,23].

Hepatotoxicitatea. Hepatotoxicitatea prezintă o altă reacție adversă frecventă și semnificativă a preparatelor antituberculoase, în special în cazul terapiei combinate. Preparatele antituberculoase după gradul hepatotoxicității se divizează în: remedii cu potențial mare (isoniazida, rifampicina, rifabutina, pirazinamida, etionamida, protionamida, acidul para-aminosalicilic) și mic sau foarte mic (streptomycină, canamicina, amikacina, capreomicina, etambutol, ofloxacină, levofloxacină, ciprofloxacina, cicloserina). Particularitățile tratamentului antituberculos predispune la dezvoltarea afecțiunilor hepatice datorită utilizării de durată a preparatelor antituberculoase (peste 6-9 luni), precum și folosirii concomitente a medicamentelor ce potențează hepatotoxicitatea și fac dificilă identificarea preparatului responsabil de leziunea hepatică. Atît doza medicamentelor antituberculoase, în special pentru isoniazidă (H), rifampicină (R) și pirazinamidă (Z), cît și hipersensibilitatea la preparate, ar putea fi cauza dezvoltării hepatitelor. Un mecanism aditiv sau sinergic în dezvoltarea hepatotoxicității poate fi inducerea enzimelor hepatice cu creșterea acumulării metaboliților toxici. Hepatitele induse de preparatele antituberculoase, de asemenea, pot fi determinate de fenotipul acetilator și de polimorfismul genetic, inclusiv al citocromului P-450 (CYP 2E1 etc.), glutation-S-transferazei (GST) și a complexului de histocompatibilitate clasa II (HLA-DQ-alele) [31]. Manifestările hepatotoxicității pot fi asimptomatice (creșterea tranzitorie a AlAT); hepatită medicamentoasă (similară hepatitei virale); steatoză hepatică non-alcoolică; hepatită granulomatoasă; coleastă și afecțiune hepatică acută. Determinarea gradului severității hepatotoxicității medicamentelor în studiile clinice se efectuează conform criteriilor recomandate de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) în dependență de activitatea alaninaminotransferazei (AlAT): gradul I (minim) – AlAT sub 2,5 norme (51-125 U/L); gradul II (mic) – AlAT între 2,5 -5 norme (126-250 U/L); gradul III (moderat) – AlAT între 5-10 norme (251- 500 U/L); gradul IV (sever) – AlAT peste 10 norme (peste 500 U/L) [3, 12, 15, 20, 21,37].

Dereglări neurologice. Neurotoxicitatea este o reacție adversă frecventă și se manifestă prin nevrită periferică, nevrită optică, polineuropatie, parestezii, amețeli, ataxie, euforie, agitație, encefalopatie, depresie, psihoză, convulsii - în dependență de medicamentul administrat. Conform datelor statistice, neuropatia periferică apare la aproximativ 20% dintre pacienții tratați cu Isoniazidă (H) [7].

Un alt medicament antituberculos de prima linie care provoacă neuropatie periferică este Etambutolul (E), dar cu o frecvență mult mai rară în comparație cu

Isoniazida. Într-un studiu realizat de Koju și colab., neuropatia periferică a fost raportată doar la 18,57% dintre pacienți. Tot odată, conform datelor literaturii de specialitate, apariția neuropatiei periferice este raportată mai rar în cazul dozelor recomandate de H, utilizate în strategia DOTS. Într-un studiu clinic desfășurat de Shinde și colab., din 893 pacienți care au început tratamentul cu antituberculoase de prima linie, doar 5,04% dintre pacienți au prezent neuropatie periferică, iar 0.22% au dezvoltat psihoză acută [24]. Neuropatia periferică a fost, de asemenea, asociată cu medicamentele antituberculoase de linia a doua - Linezoliul (Lzd), Etionamida (Eto), Cicloserina (Cs) și rareori Fluorochinolone.

Etambutol poate provoca scăderea acuității vizuale, precum și perceperea culorilor, în special verde, din cauza nevritei optice. Nevrita retrobulbară este cea mai semnificativă reacție adversă la administrarea E, poartă caracter reversibil în majoritatea cazurilor și este dependentă de doză și durata tratamentului, dar poate deveni ocazional ireversibilă, rezultând în handicap vizual permanent, în special la populația în vârstă. Incidența nevritei retrobulbare la pacienții care au administrat doze peste 35 mg/kg/zi de E, mai mult de 2 luni constituie 18%, la subiecții care au primit 25 mg/kg/zi – 6%, iar pacenții cu 15 mg/kg/zi - sub 1%. Nevrita optică se observă rar după administrarea Isoniazidei (H) și a medicamentelor antituberculoase de linia a doua, cum ar fi: Lzd și capreomicina (Cm). Nevrita optică indusă de Lzd este de obicei ireversibilă. La Cicloserină este caracteristic în special afectarea sistemul nervos central, cu cefalee, anxietate, tulburări de somn și memorie, iar în cazuri rare este posibilă psihoza acută. Fluorochinolonele pot provoca leziuni toxice ale SNC în 1-2% cazuri și se manifestă prin cefalee, amețeli, surditate, tulburări de somn și foarte rar convulsii. După administrarea ofloxacină și ciprofloxacinei au fost descrise cazuri de psihoză acută [27].

Ototoxicitate. Ototoxicitatea este caracteristică în special aminoglicozidelor și este asociată cu disfuncția aparatului vestibular și a nervului auditiv, ca urmare a acumulării progresive în limfa urechii interne. Se dezvoltă ca urmare a lezării perechii VIII de nervi cranieni (3-14%). Vestibulotoxicitatea este mai frecventă la utilizarea streptomycină și se poate dezvolta după câteva zile și chiar săptămâni de la începerea tratamentului, manifestată prin amețeli, greață, vomă, nistagmus, dezechilibru. Cochleotoxicitatea este caracteristică în special pentru kanamicină și amikacina la administrarea parenterală. Datele audiometriei raportate în diferite studii sugerează că incidența ototoxicității asociată administrării Streptomycină

poate atinge de la 4,8% pînă la 36 % în dependență de doze și durata administrării [22]. Pierderea auzului a fost raportată și la sugari, mamele cărora au primit tratament antituberculos cu Streptomycină în timpul sarcinii. Mai multe studii au demonstrat un potențial ridicat de RAM cu necesitatea suspendării medicamentelor în 19-60%, la tratamentul tuberculozei cu rezistență multiplă cu medicamente antituberculoase de linia a doua [6].

Această prevalență ridicată poate fi explicată prin diagnosticarea precoce a RAM și potențialul toxic crescut al asocierilor de medicamente în cazul programelor de tratament al tuberculozei rezistente la medicamente (PMDT) Baghaei și colab [5].

Nefrotoxicitatea. Efectul negativ al medicamentelor antituberculoase asupra rinichilor se datorează unui șir de factori. Afecțiunile toxice ale rinichilor se dezvoltă în principal în sistemul tubular-interstițial, preponderent în tubii proximali. În primul rând, multe medicamente antituberculoase sunt excretate prin rinichi și se creează concentrații foarte mari în sistemul tubular. În al doilea rând, metabolismul și biotransformarea anumitor medicamente au loc în rinichi. Mai des se formează produse netoxice, dar unora metabolizii sunt mai toxici decât medicamentul administrat. În al treilea rând, toate reacțiile alergice, de hipersensibilitate, care pot surveni după utilizarea oricărui medicament antituberculos, pot provoca leziuni renale. În cazul terapiei îndelungate este posibilă dezvoltarea candidozei rinichilor și al tractului urinar. Adesea, evoluția cronică a tuberculozei duce la amiloidoză secundară a rinichilor, care contribuie la exacerbarea efectelor adverse ale medicamentelor antituberculoase. Aminoglicozidele produc efecte toxice renale datorită acumulării în tubii renali. Astfel de efecte sunt mult mai frecvente la persoanele în vârstă și la pacienții cu afecțiuni renale preexistente. Administrarea îndelungată a aminoglicozidelor, hepatotoxicitatea, deshidratarea, hipotensiunea arterială și utilizarea concomitentă a medicamentelor nefrotice sunt alți factori ce potențază riscul dezvoltării toxicității renale. Riscul efectului nefrotic este mai mic și variază în jur de 2% în cazul utilizării Streptomycină, iar pentru medicamentele injectabile precum Canamicina (Km), Amicacina (Am) și Capreomicina (Cm), utilizate pentru tratamentul tuberculozei cu rezistență multiplă, incidența efectului nefrotic reprezintă 6,7%. Toxicitatea renală a fost raportată și pentru Etambutol (E), Pirazinamid (Z) și Cicloserina (Cs). Medicamentele noi, precum Bedaquilin (Bdq) și Delamanid (Dlm), sunt considerate inofensive pentru tratamentul tuberculozei cu rezistență multiplă la pacienții cu insuficiență renală [36].

Reacții adverse medicamentoase imunologice și hematologice. Conform datelor disponibile administrarea de Rifampicină este asociată cu dezvoltarea leucopeniei, purperei trombocitopenice, anemiei hemolitice, în special la administrarea dozelor intermitente. Deasemenea, au fost raportate și eozinofilia, agranulocitoza, vasculita, neutropenia, nefrită interstițială acută și șocul septic la 0,1% dintre pacienți. Studiile asiatice au raportat, că există reacții alergice la administrarea preparatelor antituberculoase de prima linie cu o incidență de 2,02% - 2,35%, iar RAM hematologice - 0,7%. Se consideră, că la baza dezvoltării acestor efecte stau mecanismele imunologice. Există cazuri izolate de raportare a trombocitopeniei după administrarea Pirazinamidei (Z), Isoniazidei (H) și Etambutol (E) și, deasemenea, sunt atribuite fenomenelor imunologice. Streptomycină este foarte rar asociată cu dezvoltarea trombocitopeniei. Cele mai frecvente reacții adverse hematologice sunt asociate cu administrarea Linezolidă, cu o incidență a raportării de 11,8%. Alte reacții adverse, cum ar fi pancitopenia și mielosupresia sunt mai puțin frecvente în comparație cu trombocitopenia. Aceste RAM hematologice sunt dependente de doză și de obicei, reversibile după managementul clinic [9, 14, 35].

Cardiotoxicitate. Cardiotoxicitatea a fost raportată prin prelungirea intervalului QTc pe electrocardiogramă (ECG) după administrarea fluorochinolonei, în special moxifloxacină (Mfx), macrolidelor- Claritromicină (Clr), Clorafaziminei (Cfz), Bedaquilin (Bdq) și Delamanid (Dlm). Factorii de risc în dezvoltarea cardiotoxicității cu prelungirea intervalului QTc includ vârstnicia, sexul feminin, afecțiunile cardiace, inclusiv congenitale și dobândite, dezechilibru electrolitic și utilizarea concomitentă a altor medicamente cu potențial cardiotoxic. Pentru Bedaquilin rezultatele căutărilor sistematice au demonstrat o tolerabilitate bună, cu întreruperea administrării din cauza reacțiilor adverse în 3,4% și din cauza prelungirii intervalului QTc în 0,6% [18].

Artralgie. Pirazinamida (Z) și Etambutolul (E) sunt două medicamente antituberculoase care au fost asociate cu raportarea artralgiei în rezultatul hiperuricemiei la pacienții care nu sufereau de gută [11]. Tulburarea metabolismului purinei cu reținerea acidului uric și hiperuricemia pot surveni și pot provoca accesele de pseudoguta. Responsabil de efectul hiperuricemic este principalul metabolit al Pirazinamidei - acidul pirazinoic, oxidat de xantin oxidaza, care inhibă secreția de acid uric. Hiperuricemia a fost raportată în 43-100% dintre pacienții tratați cu Z (singur sau în combinație). Crizele de gută au fost, de asemenea, asociate cu pacienții tratați cu Z. Etambutolul dease-

menea, poate provoca hiperuricemie prin scăderea clearance-ului renal al acidului uric, dar o face mai puțin constant și la un grad mai mic decât Z. Într-un studiu realizat de Dhingra et al referitor la pacienții care administrau terapia DOTS s-au raportat artralgiile și dureri generale la aproximativ 35% dintre pacienți. Cu toate acestea, într-un studiu realizat de Shinde et al, artralgia a fost observată doar în 0,67%, ceea ce a fost mai mic comparativ cu incidența de 2,57% raportată la pacienții chinezi care administrau aceeași terapie [17,24]. În cazul tratamentului tuberculozei cu rezistență multiplă artralgia a fost raportată în special după administrarea asociată de fluorchinolone - Levofloxaina (Lfx) și Bedaquilina (Bdq) [8, 13].

Reacții adverse cutanate la medicamente. Sunt descrise diverse afecțiuni ale pielii după administrarea pirazinamidei (Z), cum ar fi erupție maculopapulară, eritem multiform, dermatită exfoliativă, erupții cutanate și eozinofilie cu simptome sistemice (DRESS). Printre medicamentele antituberculoase de prima linie, Z, este cea mai frecventă cauză a reacțiilor adverse cutanate (2,38%), urmată de S (1,45%), E(1,44%), R (1,23%). Până acum, nu există vreo asociere certă între insuficiența renală preexistentă și creșterea incidenței reacțiilor adverse cutanate. Administrarea de H poate cauza producerea anticorpilor și apariția lupusului eritematos la 1% de pacienți, de asemenea, se poate agrava lupusul eritematos preexistent. Erupțiile cutanate au fost, de asemenea, raportate și pentru medicamentele antituberculoase de linia a doua, inclusiv și cele mai noi, precum Bedaquilin (Bdq) și Delamanid (Dlm) [10, 18, 28, 29].

Managementul reacțiilor adverse asociate administrării medicamentelor antituberculoase reprezintă o componentă esențială în vederea asigurării unei aderențe adecvate la regimul de tratament recomandat cu un pronostic favorabil. În vederea realizării acestui obiectiv, OMS a implementat principiile de farmacovigilență în cadrul programelor naționale de control al tuberculozei la nivel global. Conform definiției OMS, Farmacovigilența este „știință și activitățile legate de detectarea, evaluarea și prevenirea reacțiilor adverse sau a oricărei alte probleme legate de medicamente”. Obiectivul Farmacovigilenței este de a optimiza farmacoterapia pacientului prin evaluarea corelației beneficiu/risc. Supraveghere de rutină a RAM conform unui protocol special este o parte integrală a programelor naționale care ar trebui realizate prin raportare bazată pe simptome urmată de investigații de laborator. Monitorizarea RAM trebuie să fie frecventă și mai intensă în special în rândurile pacienților cu risc crescut.

Un sistem de clasificare a fost conceput pentru a evalua gravitatea tuturor tipurilor de RAM, în vederea asigurării acurateții și complexității datelor colectate.

Acest sistem include cinci clase:

1. Gradul 1: Simptome ușoare care necesită doar observație și nicio intervenție;
2. Gradul 2 Simptome moderate care necesită intervenție medicală, cum ar fi medicamente auxiliare;
3. Gradul 3: Simptome severe cu incapacitatea de a desfășura activități sociale sau funcționale, necesitând intervenție medicală sau chiar spitalizare;
4. Gradul 4: Simptome care pun viața în pericol, cu incapacitatea de a efectua îngrijiri medicale de bază care necesită intervenție medicală sau spitalizare pentru a preveni afectarea permanentă, dezabilitate sau deces;
5. Gradul 5: Moartea asociată RAM.

Conceptul de monitorizare activă a securității medicamentelor pentru tratamentul tuberculozei (TB) și management (aDSM) a fost introdus de OMS pentru a oferi supraveghere activă și pentru detectarea reacțiilor adverse majore sau severe asociate cu noi regimuri de tratament, în special pentru tuberculoza cu rezistență multiplă și extinsă, precum și în asigurarea unui tratament eficient și inofensiv cu medicamentele noi, care necesită o monitorizare clinică și de laborator riguroasă și stematică [33].

Concluzii

1. Preparatele antituberculoase se caracterizează printr-un spectru vast de reacții adverse medicamentoase, care se manifestă mai frecvent și sever în primele săptămâni de la inițierea tratamentului.
2. Identificarea și minimizarea factorilor ce sporesc riscul dezvoltării RAM reprezintă un element important în profilaxia acestora.
3. Incidența RAM este mult mai înaltă în cazul tratamentului tuberculozei MDR, când se asociază medicamente antituberculoase cu potențial toxic sporit.
4. Programele internaționale și naționale de raportare și management al RAM reprezintă elementul cheie în asigurarea unui tratament eficient și inofensiv al tuberculozei și garantul aderenței pacientului la acest tratament.
5. Elaborarea medicamentelor noi, cu un profil de siguranță mai puțin toxic și eficient pentru tuberculoza cu rezistență multiplă, continuă să rămână o provocare a secolului nostru.

Bibliografie

1. Arbex M., de Castro Lima Varela M., de Siqueira H., de Mello FAF. *Anti-tuberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations*. Part 1: first-line drugs. J Bras Pneumol. 2010;36:626-640.
2. Athira B., Manju C., Jyothi E. *A study on adverse drug reactions to first line antitubercular drugs in DOTS*

- therapy. *International Journal of Pharmacology and Clinical Sciences*. 2015;4(1):7–11.
3. Bacinschi N., Alexandru S., Donica A., Nepoliuc L., Ceban S., Crivenco L. *Hepatotoxicitatea preparatelor antituberculoase*. *Revistă științifico-practică Sănătate publică, Economie și Management în medicină*. 2020; 1(83), p.12.
 4. Baghaei P., Tabarsi P., Chitsaz E., et al. *Incidence, clinical and epidemiological risk factors, and outcome of drug-induced hepatitis due to anti-tuberculous agents in new tuberculosis cases*. *Am J Therapeut*. 2010;17:17-22.
 5. Baghaei P., Tabarsi P., Dorriz D., et al. *Adverse effects of MDRTB treatment with a standardized regimen: a report from Iran*. *Am J Therapeut*. 2011;18:p.29-34.
 6. Carroll M., Lee M., Cai Y., et al. *Frequency of adverse reactions to first- and second-line anti-tuberculosis chemotherapy in a Korean cohort*. *Int J Tuberc Lung Dis*. -2012;167:961-966.
 7. Chhetri A., Saha A., Verma S., Palaian S., Mishra P., Shankar P. *A study of adverse drug reactions caused by first line anti-tubercular drugs used in Directly Observed Treatment, Short course (DOTS) therapy in western Nepal, Pokharan*. *J Pak Med Assoc*. 2008;58:531-536.
 8. Diacon A., Pym A., Grobusch M. et al. *Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline*. *N Engl J Med*. 2014;371:723-732.
 9. Garg R., Gupta V., Mehra S., Singh R., Prasad R. *Rifampicin induced thrombocytopenia*. *Indian J Tuberc*. 2007;54:94-96.
 10. Garg R., Verma S., Mahajan V., Prasad R. *Exfoliative dermatitis secondary to ethambutol and pyrazinamide*. *Internet J Pulm Med*. 2008;9:1.
 11. Gerdan G., Nurullah A., Ucan E., Bulac Kir S. *Paradoxical increase in uric acid level with allopurinol use in pyrazinamide-induced hyperuricemia*. *Singap Med J*. 2013;54:p.125-128.
 12. Jeong I., Park JS., Cho YJ. et al. *Drug-induced hepatotoxicity of anti-tuberculosis drugs and their serum levels*. *J Korean Med Sci*. 2015 Feb;30(2):167-72.
 13. Kang BH., Jo KW., Shim TS. *Current status of fluoroquinolone use for treatment of tuberculosis in a tertiary care hospital Korea*. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2017;80:143-152.
 14. Kant S., Verma SK., Gupta V., Anand SC., Prasad R. *Pyrazinamide induced thrombocytopenia*. *Indian J Pharmacol*. 2010;42:108-109.
 15. Khalili H. Dashti-Khaviadaki S., Rasolinejad M. et al. *Anti-tuberculosis drugs related hepatotoxicity; incidence, risk factors, pattern of changes in liver enzymes and outcome*. *Daru*. 2009, v.17, N.3, p.163-167.
 16. Kurniawati F., Sulaiman SAS., Gillani SW. *Adverse drug reactions of primary anti-tuberculosis drugs among tuberculosis patients treated in chest clinic*. *International Journal of Pharmacy and Life Sciences*. 2012;3(1):1331–1338.
 17. Lv X., Tang S., Xia Y., et al. *Adverse reactions due to directly observed treatment strategy therapy in Chinese tuberculosis patients: a prospective study*. *PLoS One*. 2013;8, p.65037.
 18. Potter JL., Capstick T., Ricketts WM., Whitehead N., Kon OM. *AUK-based resource to support the monitoring and safe use of anti-tuberculosis drugs and second-line treatment of multidrug-resistant tuberculosis*. *TB Drug Monographs*. 2015:90-96.
 19. Prasad R., Singh A., Srivastava R., et al. *Adverse drug reaction in the treatment of multi drug resistant tuberculosis*. *Indian J Tuberc*. 2016;63:106-114.
 20. Ramappa V., Aithal G.P. *Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management*. *Clin Exp Hepatol*. 2013, Mar; 3(1): 37–49.
 21. Richardson M. et al. *Influence of genetic variants on toxicity to anti-tubercular agents: a systematic review meta-analysis (protocol)*. *Systematic Review*. 2017, 6, p. 142.
 22. Sarin R., Behera D., Khanna A., Singh V., Narang P., Deepak TS. *Second-line injectable induced ototoxicity in drug resistant tuberculosis: a systematic review of Indian studies*. *Indian J Tuberc*. 2019;66:279-287.
 23. Schnippel K., Firmhaber C., Berhanu R., Page-Shipp L., Sinanovic E. *Adverse drug reactions during drug-resistant TB treatment in high HIV prevalence settings: a systematic review and meta-analysis*. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:1871-1879.
 24. Shinde KM., Pore SM., Bapat TR. *Adverse reactions to first-line anti-tuberculous agents in hospitalised patients: pattern, causality, severity and risk factors*. *Indian J Med Specialities*. 2013;4:1-4.
 25. Singh A., Prasad R., Balasubramanian V., Gupta N., Gupta P. *Prevalence of adverse drug reaction with first-line drugs among patients treated for pulmonary tuberculosis*. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2015;3:80–90.
 26. Sinha K., Marak IT., Singh W. *Adverse drug reactions in tuberculosis patients due to directly observed treatment strategy therapy: experience at an outpatient clinic of a teaching hospital in the city of Imphal, Manipur, India*. *The Journal of Association of Chest Physicians*. 2013;1(2):50.
 27. Tang S., Yao L., Hao X., et al. *Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China*. *Eur Respir J*. 2015;45:161-170.
 28. Tawanda G. *Chemotherapy of Tuberculosis, mycobacterium Avium Complex Disease and Leprosy*. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of the Therapeutics. 12th ed. McGraw Hill Med; 2011:1559.
 29. Vedove CD., Del Giglio M., Schena D., Girolomoni G. *Drug induced lupus erythematosus*. *Arch Dermatol Res*. 2009;301:99-105.
 30. Verma R., Mahor GR., Shrivastava AR., Pathak P. *Adverse drug reactions associated with first-line anti-tubercular drugs in a tertiary care hospital of Central India: a study of clinical presentations, causality and severity*. *Asian J Pharm Clin Res*. 2014;7(5):140–143.
 31. World Health Organisation. *Global tuberculosis report 2016*. Geneva, Switzerland: WHO; 2016/CDS/TB/2016.8.
 32. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2018*. Geneva: WHO; 2018/CDS/TB/2018.20.

33. World Health Organization. *WHO Consolidated Guidelines on Drug-Resistant Tuberculosis Treatment*. Geneva: WHO; 2019 (WHO/CDS/TB/2019.7)
34. Wu S., Zhang Y., Sun F., et al. *Adverse events associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis*. *Am J Therapeut.* 2016;23:p.521-530.
35. Yakar F., Yildiz N., Yakar A., Kilicaslan Z. *Isoniazid-and rifampicin-induced thrombocytopenia*. *Multi-discip Respir Med.* 2013;8:13.
36. Yang TW., Park HO., Jang HN., et al. *Side effects associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis at a tuberculosis referral hospital in South Korea: a retrospective study*. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96, p.7482.
37. Вольф С. Б. *Нежелательные побочные реакции на химиотерапию туберкулеза*. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2016; 3, с.141-146.