

Interacțiuni medicamentoase posibile în tratamentul anti- COVID



Conf. Univ. Dr. Isabel Ghita,
Sef Lucrari Dr. Marinela Chirila Pantazi

Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID



Introducerea tratamentului împotriva COVID-19, atat în ambulatoriu cat si în timpul spitalizării (pentru cazurile severe), ridică problema interacțiunilor medicamentoase severe la pacienti care primesc deja medicamente pentru afecțiuni pre-existente.

Populația cu risc crescut de a dezvolta forme severe de COVID-19 include atat vârstnicii (> 65 de ani), precum și persoanele tinere cu comorbidități precum obezitatea, hipertensiunea arterială și diabetul de tip 2¹⁻³. Cele mai multe dintre aceste persoane beneficiază de tratament cronic, in plus, de multe ori combinând mai multe medicamente.

Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID



Unele dintre medicamentele utilizate la pacienții cu COVID sunt susceptibile de a interacționa cu tratamentul cronic.

Scopul acestei prezentări este de a discuta despre riscul potențial sau dovedit al administrării concomitente a medicamentelor anti-COVID și medicamentele utilizate pentru cele mai frecvente boli cronice.

Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID



Interacțiunile medicament-medicament rezultă în mare parte din proprietățile lor farmacocinetice (de exemplu, datorita inducției sau inhibiției izoenzimelor citocromului P450 (CYP), prin concurența în ceea ce privește eliminarea renală), precum și din proprietățile farmacodinamice ale acestora (de exemplu, unele dintre aceste medicamente pot determina prelungirea intervalului QT).

Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID



Astfel, atunci când se inițiază un tratament anti-COVID la un pacient care primește deja tratament cronic trebuie evaluat riscul interacțiunilor medicamentoase.

În ceea ce privește **interacțiunile farmacocinetice**, o bună cunoaștere a caracteristicilor medicamentului legate de enzimele sau transportatorii care metabolizează medicamentul (substrat, inhibitor sau inductor) face posibilă anticiparea riscului de creștere sau de scădere a concentrației plasmatice a medicamentului respectiv.

Monitorizarea terapeutică a medicamentelor poate ajuta la ajustarea individuală a dozei pentru optimizarea tratamentului.

Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID



Riscul **interacțiunii farmacodinamice** provine din sinergismul sau antagonismul efectelor medicamentelor. Cunoașterea mecanismelor de acțiune ale medicamentelor administrate concomitent, precum și a profilelor lor de siguranță, ajuta la anticiparea riscului. In acest fel, tratamentul poate fi adaptat prin ajustarea dozei sau prin propunerea unei alternative terapeutice adecvate.

Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID



Pe langa proprietățile farmacocinetice și / sau farmacodinamice, este important să se ia în considerare si **factorii legati de pacient** care pot influenta efectele medicamentelor. De exemplu:

- pacienții care suferă de COVID-19 prezintă uneori o stare inflamatorie severa
- pacienții care nu pot înghiti si primesc astfel medicamentele pe tub gastric sau pot primi comprimatele zdrobite

Acesti factori individuali pot, de asemenea, influenta efectele medicamentelor.

Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID



Medicamentele folosite în prezent pentru tratamentul COVID-19 sunt:

- medicamente cunoscute, dar utilizate într-un context diferit de cel al consumului lor obișnuit
- medicamente noi în curs de dezvoltare clinică pentru care nu sunt încă disponibile date suficiente

Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Hidroxiclorochină

Mecanism de actiune:

Mecanismul antiviral al hidroxiclorochinei nu este pe deplin cunoscut. Acesta poate acționa prin inhibarea intrării dependente de pH a anumitor virusi în celulele gazdă sau prin blocarea replicării virusilor prin inhibarea glicozilării proteinelor⁶.

De asemenea, are activități antiinflamatorii și imunomodulatoare prin reglarea producției de $\text{TNF}\alpha$, interferon și alte citokine.

Până în prezent, eficacitatea clinică a medicamentului pare limitată.



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Hidroxiclorochină

Siguranta:

Datorită efectului său inhibitor asupra canalelor de potasiu hERG poate duce la prelungirea intervalului QT ⁶.

De asemenea, are efecte hipoglicemice, uneori severe la subiecții non-diabetici.



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Hidroxiclorochină

Farmacocinetica:

Are un volum mare de distribuției, ceea ce reflectă distribuție extensivă în țesuturi⁷. Se metabolizează hepatic, dar metabolizarea este insuficient caracterizată, implicarea CYP3A4/5, 2D6 și 2C8 fiind extrapolate din datele provenite de la clorochina.

Timpul de înjumătățire este estimat a fi mai mare de 40 de zile. Astfel, concentrațiile în stare de echilibru sunt teoretic atinse numai după câteva luni de tratament și nu după 10 zile (așa cum se recomandă în prezent pentru COVID-19); o doză de încărcare poate permite depășirea parțială a acestei dificultăți.



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Hidroxiclorochină

Principalul risc de interacțiuni medicament-medicament cu hidroxiclorochina este de origine farmacodinamică, datorita riscului de prelungire a intervalului QT.



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Inhibitorii ARN polimerazei: favipiravir și remdesivir

Mecanism de actiune:

Favipiravir și remdesivir sunt două promedicamente care sunt active după fosforibozilarea intracelulară. Acestea acționează ca substraturi false în timpul replicării ARN-ului viral și concurează cu substratul ATP natural pentru încorporarea în lanțurile incipiente ale ARN prin intermediul ARN-polimerazei ARN-dependente a SARS-CoV-2 ceea ce are ca rezultat o finalizare întârziată a formării lanțului în timpul replicării ARN-ului viral. Ca mecanism suplimentar, remdesivir trifosfat poate să inhibe sinteza ARN-ului viral⁸.



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Inhibitorii ARN polimerazei: favipiravir

Farmacocinetica:

Favipiravir este metabolizat hepatic în principal de aldehidoxidază, dar nu este un substrat pentru CYP. Este un inhibitor slab al mai multor căi metabolice și de transport, dar numai efectul său asupra CYP2C8 poate avea consecințe clinice pentru substraturile pentru care nivelul plasmatic poate fi crescut⁹.

Favipiravir este eliminat în principal pe cale renală, mai ales sub formă de metaboliți (82- 92%).



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Inhibitorii ARN polimerazei: favipiravir

Siguranta:

Riscul prelungirii intervalului QT asociat cu administrarea de favipiravir este considerat a fi scăzut ¹⁰.

Se recomanda monitorizarea regulată a intervalului QT atunci când favipiravir este utilizat în combinație cu alte medicamente care pot duce la prelungirea intervalului QT.



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Inhibitorii ARN polimerazei: remdesivir

Farmacocinetica:

Remdesivir este metabolizat rapid de o hidrolază la un derivat nucleozidic monofosfat. Timpul de înjumătățire plasmatică al remdesivirului este scurt (~ 1h), în timp ce cel al metabolitului fosforilat intracelular este de aproximativ 35h¹¹. Conform studiilor *in vitro*, remdesivirul este un substrat și inductor al mai multor CYP-uri și transportatori¹⁰.



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Inhibitorii ARN polimerazei: remdesivir

Remdesivirul este metabolizat rapid si astfel concentratia sa plasmatica este scăzută; astfel se așteaptă puține interacțiuni semnificative *in vivo*. Numai inductorii puternici enzimatici sunt susceptibili să reducă semnificativ concentratia plasmatica a remdesivirului și, prin urmare, administrarea concomitenta nu este recomandata.

Datele disponibile privind potențialul de inducție și/sau inhibiție a metabolizilor săi nu evidentieaza nicio interacțiune farmacocinetică. Impactul unui inductor puternic asupra concentrației metabolitului intracelular activ nu este cunoscut până în prezent.



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Inhibitori de protează HIV: Lopinavir/ritonavir

Mecanism de actiune:

Lopinavir este un inhibitor al proteazelor HIV-1 și 2, ceea ce duce la producerea de virioane imature, neinfecțioase prin inhibarea scindării poliproteinelor virale. Ritonavir este combinat cu lopinavir datorită efectului său inhibitor puternic asupra CYP3A4.



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Inhibitori de protează HIV: Lopinavir/ritonavir

Farmacocinetica:

Lopinavirul este metabolizat complet de CYP3A. Ritonavirul inhibă metabolizarea lopinavirului, crescând astfel concentrația plasmatică a acestuia.

Lopinavir are un timp de înjumătățire de 5-6 h. Lopinavir și ritonavir sunt inductori enzimatici, dar sunt în principal substraturi și inhibitori ai CYP3A4 și ai glicoproteinei P (P-gp) dar și ai transportatorilor BCRP și OATP1B1¹²



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Inhibitori de protează HIV: Lopinavir/ritonavir

Lopinavir/ritonavir responsabili pentru numeroase interacțiuni medicamentoase, cel mai adesea crescând cantitatea plasmatică și toxicitatea medicamentelor administrate concomitent.

Este necesară o atenție deosebită când se prescrie lopinavir/ritonavir concomitent cu medicamente cunoscute pentru că induc prelungirea intervalului QT - clorfeniramină, chinidină, eritromicină, claritromicină¹².



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Interferon

Mecanism de actiune:

Interferonul de tip I (interferon beta-1b în special) a fost propus ca monoterapie sau în combinație cu lopinavir/ritonavir și ribavirină pentru tratamentul COVID-19.

S-a evidențiat faptul că interferonul beta-1b prezintă atât activitate antivirală, cât și imunomodulatoare¹³.



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Interferon

S-a raportat că interferonii reduc activitatea enzimelor hepatice ale citocromul P450 atât la om și la animale. Este necesară precauție în cazul administrării Betaferon în combinație cu medicamente care prezintă un indice terapeutic scăzut și al căror clearance depinde în mare măsură de citocromul P450 hepatic, ca de exemplu antiepilepticele.

Este necesară precauție specială în cazul oricărui medicament administrat concomitent care are efecte asupra sistemului hematopoietic (13).



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Inhibitori ai interleukinei-6 (IL-6): tocilizumab și sarilumab

Mecanism de actiune:

Tocilizumab și sarilumab sunt anticorpi monoclonali (Ab) care se leagă și inhibă receptorii solubili și membranari pentru IL-6.

IL-6 este implicată în diverse procese fiziologice, cum ar fi activarea celulelor T, inducția secreției de imunoglobulină, inducerea sintezei proteinelor hepatice de fază acută și stimularea hematopoiezei. IL-6 a fost implicată în patogeneza bolilor, inclusiv a bolilor inflamatorii, osteoporoză și neoplazii¹⁴.



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Inhibitori ai interleukinei-6 (IL-6): tocilizumab și sarilumab



Exprimarea enzimelor hepatice CYP 450 este inhibată de IL-6 (care stimulează inflamația cronică). Astfel, exprimarea CYP450 poate fi restabilită atunci când se administrează tocilizumab sau sarilumab, inhibitori potenti de citokine.

Tocilizumab normalizează exprimarea enzimelor CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4¹⁴.

Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Anakinra

Mecanism de acțiune

Anakinra este inhibitor de interleukină.

Anakinra neutralizează activitatea biologică a IL-1 α și a IL-1 β prin inhibarea competitivă a legării acestora de receptorul de tip I al interleukinei-1 (IL-1RI). (12) Interleukina-1 (IL-1) este o citokină importantă pro-inflamatoare care mediază multe răspunsuri celulare, inclusiv cele importante în inflamația sinovială¹⁵.

În timpul fazei inflamatorii din COVID, Anakinra ar putea acționa ca un tratament simptomatic.



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Anakinra

În timpul inflamației cronice, formarea enzimelor CYP450 este suprimată de concentrațiile crescute de citokine (de exemplu, IL-1). Astfel, este de așteptat ca anakinra sa regleze formarea enzimelor în timpul tratamentului. Acest lucru este relevant din punct de vedere clinic pentru substraturile CYP450 cu un indice terapeutic restrâns (de exemplu warfarină și fenitoină)¹⁵.



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Azitromicina

Mecanism de actiune:

Azitromicina este un antibiotic aparținând familiei macrolidelor care acționează prin inhibarea sintezei proteinelor bacteriene prin legarea de subunitatea ribozomală 50 S, împiedicând translocarea peptidelor. Azitromicina poate avea activitate imunomodulatoare prin creșterea expresiei interferonului β și λ în timpul infecțiilor respiratorii virale și prin reducerea moderată a producției de interferon $\text{TNF}\alpha$ ¹⁶.

Acest antibiotic este utilizat la pacienții cu COVID-19 in caz de risc de suprainfecție bacteriană.



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Azitromicina

Farmacocinetica:

Azitromicina este distribuită în organism având o afinitate și acumulare tisulară ridicată. Se găsește în principal neschimbat în bilă și urină și are un timp de înjumătățire lung, între două și patru zile. Este un inhibitor slab al CYP3A4, pentru care se așteaptă puține sau nicio interacțiune semnificativa clinic.



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Azitromicina

Siguranta:

În tratamentul cu alte macrolide, s-a observat prelungirea repolarizării cardiace și a intervalului QT conferind riscul dezvoltării aritmiilor cardiace și a torsadei vârfurilor¹⁶.



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Azitromicina

În cazul azitromicinei, riscul de interacțiune medicamentoasă este de natură farmacodinamică, datorită efectului său asupra prelungirii intervalului QT. Astfel se recomandă prudență atunci când se combină azitromicina cu alte medicamente care duc la prelungirea intervalului QT, cum ar fi hidroxiclorochina. Rezultatele unui studiu recent par să indice că riscul de stop cardiac crește atunci când aceste două medicamente sunt combinate¹⁷.



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Baricitinib

Mecanism de actiune:

Baricitinibul este un inhibitor selectiv și reversibil al kinazei Janus (JAK)¹ și JAK2. Kinazele Janus (JAK) sunt enzime care transformă semnalele intracelulare din receptori celulari de suprafață pentru mai multe citokine și factori de creștere implicați în hematopoieză, inflamație și funcția imună. Baricitinib inhibă fosforilarea STAT3 indusă de IL-6 rezultând o scădere globală a inflamației¹⁸.

Baricitinibul poate reduce endocitoza SARS-CoV-2 și reduce faza de inflamație^{19, 20}.



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Baricitinib

Farmacocinetica:

Metabolizarea baricitinibi este mediată de CYP3A4; mai puțin de 10 % din doză fiind supusă biotransformării ¹⁸.

In vitro, baricitinib este un substrat pentru CYP3A4, OAT3, Pgp, BCRP și MATE2-K, și poate fi inhibitor relevant clinic al transportatorilor OAT1. Baricitinib nu este un inhibitor al transportatorilor OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 și MATE2-K la concentrații relevante clinic. Baricitinib este eliminat pe cale renală prin filtrare glomerulară și secreția activă prin OAT3, Pgp, BCRP și MATE2-K ¹⁸.



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Baricitinib

Nu s-au evidentiat si nici nu se așteaptă sa existe interacțiuni de tip
medicament-medicament cu baricitinib¹⁸.



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID



EVALUAREA ȘI GESTIONAREA RISCULUI INTERACȚIUNILOR MEDICAMENTOASE

Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Antipiretice și analgezice

Paracetamol

Paracetamolul este recomandat împotriva febrei la pacienții cu COVID-19. Datorită toxicității hepatice a metabolitului său, trebuie administrat cu prudență atunci când este combinat cu alte medicamente hepatotoxice, cum ar fi lopinavirul.

În combinație cu favipiravir, doza zilnică de paracetamol nu trebuie să depășească 3 g¹⁰.



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS)

Utilizarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și a aspirinei, fie la doze analgezice sau antipiretice, nu este recomandată pentru tratamentul simptomelor COVID-19, pe baza unor argumente științifice care arată un risc crescut de agravare a infecțiilor bacteriene, cu consecințe grave 6 .

Fiind inhibitori slabi ai OAT3, diclofenacul și ibuprofenul ar putea crește ușor expunerea la baricitinib ¹⁸.



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Analgezice opioide

Analgezicele opioide (tramadolul , codeina, oxicodona , morfina) sunt cel mai adesea metabolizate prin mai multe căi și forme, rezultand diversi metaboliți activi.

Astfel, consecințele interacțiunilor care afectează simultan mai multe căi metabolice (de exemplu, inhibarea CYP3A4 și CYP2D6 de către lopinavir / ritonavir) sunt dificil de prezis și nu exista inca suficiente date.

Dacă opioidele sunt administrate în asociere cu lopinavir/ ritonavir, se recomandă monitorizarea atentă a pacienților pentru a detecta orice semn de supradozaj sau ineficiență și pentru a adapta tratamentul analgezic, la nevoie. De notat - soluția orală de Kaletra® conține alcool (42,4%) și poate crește efectul sedativ al opioidelor.



Interacțiuni medicamentoase posibile în tratamentul anti-COVID

Medicamente utilizate în bolile cardiovasculare

Anticoagulante și medicamente antiagregante plachetare

Riscul tromboembolic la pacienții cu COVID-19 este ridicat, astfel au fost emise recomandările specifice în acest sens. Se recomandă utilizarea heparinelor cu greutate moleculară mică sau nefractionate.

Nu se recomandă folosirea anticoagulantelor orale (în special DOAC - anticoagulante directe) din cauza unor posibile interacțiuni cu alte medicamente administrate pacientului cu COVID-19, prezența acestora în tratamentul curent al pacienților COVID-19 necesitând trecerea la anticoagulare parenterală în doză curativă - heparină cu greutate moleculară mică (HGMM) sau la heparina nefracționată (HNF).



Interacțiuni medicamentoase posibile în tratamentul anti-COVID

Medicamente utilizate în bolile cardiovasculare

Anticoagulante și medicamente antiagregante plachetare

Doze mici de aspirina trebuie continuata atata timp cat starea pacientului o justifica. Clopidogrelul nu trebuie asociat cu un inhibitor enzimatic cum ar fi lopinavir/ritonavir, deoarece acest lucru poate reduce efectele sale, caz in care se recomanda un medicament alternativ.

În ghidul Ministerului Sanatatii este precizat faptul ca nu există date pentru a susține folosirea de rutină a antiagregantelor plachetare la pacienții cu COVID-19 pentru profilaxia evenimentelor tromboembolice. Fac excepție pacienții care primesc tratament antiagregant cronic în mono- sau dublă terapie, pentru condiții medicale preexistente, la care se va continua terapia curentă, și pacienții cu risc tromboembolic înalt generat de alte condiții medicale, dar la care nu este indicat sau nu se poate administra tratament anticoagulant.



Interacțiuni medicamentoase posibile în tratamentul anti-COVID

Medicamente utilizate în bolile cardiovasculare

Statinele

Din punct de vedere farmacodinamic, toxicitatea statinelor poate fi crescută prin efectele aditive ale lopinavirului/ritonavirului care este responsabil de dislipidemie (în caz de expunere ridicată), mialgie și/sau creșterea nivelului de CPK. Având în vedere durata scurtă a tratamentului cu lopinavir/ritonavir la pacienții cu COVID-19, doar creșterea toxicității musculare ar putea fi o problema. Se recomandă monitorizarea biologică cu scăderea dozei de statină în cazul unei creșteri a nivelului de CPK.



Interacțiuni medicamentoase posibile în tratamentul anti-COVID

Medicamente utilizate în bolile cardiovasculare

Statinele

Din punct de vedere farmacocinetic, statinele sunt, în grade diferite, substraturi de CYP3A4, BCRP și OATP1B1, care sunt inhibitate de ritonavir. Simvastatina este cel mai puternic substrat pentru CYP, în timp ce pravastatina este cel mai puțin predispusă la interacțiuni²². Din punct de vedere practic, ar fi mai bine să se utilizeze pravastatină la pacienții cu COVID-19 tratați cu lopinavir/ritonavir.



Interacțiuni medicamentoase posibile în tratamentul anti-COVID

Medicamente utilizate în bolile cardiovasculare

Antihipertensivele

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, sartanii și diureticele nu sunt supuși unor interacțiuni farmacocinetice semnificative. Expunerea plasmatică a blocantelor canalelor de calciu, dihidropiridine de tip felodipină, care sunt metabolizate de CYP34, poate fi crescută semnificativ atunci când este administrată împreună cu lopinavir/ ritonavir. Amlodipina prezintă o interacțiune mai slabă și ar putea fi administrată o dată la două zile dacă este nevoie de un blocant al canalelor de calciu. Datele din literatura vizând alte blocante ale canalelor de calciu sunt insuficiente pentru a trage concluzii cu privire la riscurile lor potențiale.



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Medicamente utilizate în bolile cardiovasculare

Antihipertensivele

Expunerea plasmatică a beta-blocantelor, care sunt adesea metabolizate în grade diferite de CYP2D6, este crescută de lopinavir/ritonavir și hidroxiclorochină.

Administrarea concomitentă de metoprolol și lopinavir/ritonavir este asociată cu risc de aritmie sau chiar stop cardiac și este în consecință contraindicată. În plus, trebuie luat în considerare riscul unei interacțiuni între un beta-blocant cu proprietăți bradicardizante și medicamente care prelungesc intervalul QT.



Interacțiuni medicamentoase posibile în tratamentul anti-COVID

Medicamente utilizate în bolile cardiovasculare

Medicamente utilizate în insuficiența cardiacă

Eplerenona este metabolizat extensiv de CYP3A4. Ca atare, expunerea sa crește atunci când este administrată concomitent cu lopinavir/ritonavir. Interacțiunea combinației lopinavir/ritonavir cu spironolactona este probabil slabă, dar nu este documentată. Înlocuirea eplerenonei cu spironolactonă este, prin urmare, o opțiune care merită luată în considerare.



Interacțiuni medicamentoase posibile în tratamentul anti-COVID

Medicamente utilizate în bolile cardiovasculare

Medicamente utilizate în angina pectorală

Derivații de azot nu sunt susceptibili să sufere interacțiuni farmacocinetice cu lopinavir/ritonavir sau hidroxiclorochină.

În schimb ivabradina, care este metabolizată extensiv de calea CYP3A4, prezintă o interacțiune semnificativă atunci când este administrată cu lopinavir/ritonavir. Având în vedere riscul de bradicardie severă, această asocieră este contraindicată.

Un beta-blocant slab metabolizat (atenolol) sau amlodipină (jumătate de doză în contextul precis al acestei interacțiuni) sunt alternative bune.



Interacțiuni medicamentoase posibile în tratamentul anti-COVID

Medicamente utilizate în bolile cardiovasculare

Medicamente antiaritmice (AADs)

Blocantele de canale de sodiu sunt adesea metabolizate de CYP2D6. Astfel expunerea la chinidina și propafenona crește în prezența lopinavir/ritonavir. În ciuda faptului că nu este semnificativa, această creștere poate duce totuși la tulburări cardiace deoarece aceste medicamente au indice terapeutic mic. În acest caz este necesară monitorizarea ECG și eventual o reducere a dozei la jumătate a antiaritmicii.



Interacțiuni medicamentoase posibile în tratamentul anti-COVID

Medicamente utilizate în bolile cardiovasculare

Medicamente antiaritmice (AADs)

Blocantele canalelor de potasiu sunt contraindicate în combinație cu lopinavir/ritonavir. Amiodarona este metabolizată de CYP3A4, CYP2C8 și CYP2C9, iar metaboliți activi de CYP3A4. Concentrațiile lor cresc astfel și au fost raportate cazuri de torsada varfurilor atunci când amiodarona a fost combinată cu inhibitori de protează ²³.

Dronedarona are o interacțiune foarte puternică cu lopinavir/ritonavir și această asocieră este contraindicată.

Concentrațiile de digoxină pot fi dublate în prezența ritonavirului și se recomandă ajustarea dozei ²⁴.



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Antidiabetice orale

Hipoglicemia, uneori observată în timpul infecției cu SARS-Cov2, poate fi agravată de hidroxiclороchină, în timp ce lopinavir/ ritonavir poate provoca hiperglicemie.

În general, controlul glicemic al pacienților cu diabet zaharat trebuie consolidat, iar tratamentul trebuie ajustat, dacă este necesar.



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Antidiabetice orale

Insulina și metformina nu sunt expuse riscului de interacțiune farmacocinetică cu lopinavir/ritonavir.

În schimb, sulfonilureele sunt substraturi ale CYP2C9, iar expunerea lor poate fi redusă de către ritonavir (care induce această izoenzima ²⁵).

Astfel, concentrațiile gliclazidei pot fi înjumătățite.

Deoarece glimepirida este mai puțin afectată, acest medicament poate fi preferat. Cu toate acestea, riscul este scăzut din cauza tratamentului pe termen scurt cu lopinavir/ritonavir și nu va avea neapărat repercusiuni clinice.



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Antidiabetice orale

Gliptinele sunt substraturi de CYP3A4, iar concentrațiile lor pot fi crescute prin lopinavir/ritonavir. În plus, sitagliptina poate induce pneumonie interstițială și poate crește rata infecțiilor (11 până la 14% față de 7% pe placebo) ²⁶. Aceste două efecte secundare ar putea fi, de asemenea, crescute prin interacțiunea cu lopinavir/ritonavir. Astfel, utilizarea acestei clase terapeutice la pacienții cu Covid-19 trebuie evaluată de la caz la caz.



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Medicamente anti-retrovirale (anti-HIV)

Nu este necesară modificarea tratamentului antiretroviral al pacienților cu HIV pentru a introduce lopinavir/ritonavir. Cu toate acestea, gestionarea infecției cu COVID-19 la pacienții cu HIV ar trebui să țină seama de riscul interacțiunilor, în special dacă tratamentul antiretroviral conține medicamente cu boostere farmacocinetice, cum ar fi cobicistat sau ritonavir. Pe baza extrapolării *in vitro/in vivo*, există riscul de supraexpunere la hidroxiclorochină și, prin urmare, de prelungire a QT, atunci când este combinată cu ritonavir sau cobicistat. Rilpivirina poate prelungi, de asemenea, intervalul QT și asocierea sa cu hidroxiclorochina sau lopinavir/r poate fi riscantă²⁷



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Medicamente anti-retrovirale (anti-HIV)

Anumiți inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei, cum ar fi nevirapina, efavirenzul și etravirina, pot scădea expunerea la lopinavir sau hidroxiclorochină prin inducerea CYP3A4²⁸.

În ceea ce privește remdesivirul, în prezent nu sunt disponibile date de interacțiune cu antiretroviralele, dar administrarea concomitentă trebuie realizată cu prudență.



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Tratamentul hepatitei virale B și C

Inițierea tratamentului pentru hepatita B sau C nu este indicată în contextul unei infecții active cu SARS-CoV-2. Cu toate acestea, pacienții care primesc deja tratament pentru hepatită pot necesita tratament pentru COVID-19.

Farmacodinamic, sofosbuvirul a fost asociat cu bradicardie brutală, iar asocierea sa cu hidroxiclorochina poate fi riscantă și necesită o monitorizare atentă prin ECG și măsurarea kaliemiei.



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Tratamentul hepatitei virale B și C



Farmacocinetic, riscul de interacțiune între antiviralele anti-HVC și remdesivir pare să fie scăzut. Pe de altă parte, prin inhibarea OATP1B1, CYP3A4 și P-gp, lopinavir/ritonavir poate crește expunerea la voxilaprevir și combinarea acestor medicamente nu este recomandată ²⁹.

De asemenea, nu se recomandă combinația de lopinavir/r cu glecaprevir/pibrentasvir ³⁰.

Voxilaprevir inhibă CYP3A4 intestinal și crește expunerea pacienților tratați sau co-tratați cu hidroxiclorochină [50]. Glecaprevir/pibrentasvir este un inhibitor slab al CYP3A4 și poate provoca acumularea de hidroxiclorochină.

Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Tratamentul hepatitei virale B și C

Există puține interacțiuni cu tratamentele pentru hepatita B. Poate apărea o interacțiune teoretică între remdesivir și tenofovir disoproxil, care, la fel ca analogii adenozeinei, ar putea duce la concurența efectelor antivirale respective³¹. În plus, profilul de siguranță al acestor medicamente include efecte adverse renale și monitorizarea atentă trebuie luată în considerare în caz de combinație. Lopinavir/ritonavir poate, de asemenea, să crească expunerea la tenofovir, justificând astfel monitorizarea renală¹².



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Medicamente antituberculoză

Inițierea unui tratament anti-tuberculoză nu este indicată pacienților cu COVID-19. Pe de altă parte, boala poate apărea la pacienții supuși tratamentului anti-tuberculoză.

Rifampicină este un inductor enzimatic puternic ceea ce poate induce multe interacțiuni cu medicamentele utilizate pentru tratarea pacienților cu COVID-19. Administrarea concomitentă de rifampicină cu lopinavir și hidroxiclorochină necesită monitorizare strictă.

Expunerea la remdesivir este, de asemenea, mult redusă de rifampicină și nu se recomandă administrarea lor concomitentă.



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Medicamente antituberculoză

Efectul inhibitor al lopinavir/ritonavir asupra metabolismului rifabutinei este bine documentat și poate fi necesară o reducere a dozei de rifabutină¹² dacă lopinavir/ritonavir este introdus pentru tratamentul infecției cu COVID-19.

Farmacodinamic, trebuie luate în considerare efectele torsadogenice aditive ale hidroxiclorochinei și ale medicamentelor antituberculoase care prelungesc intervalul QT. Prin urmare, hidroxiclorochina și moxifloxacină, delamanidul sau bedaquilinele trebuie administrate împreună numai în absența unei alternative terapeutice și numai cu monitorizare cardiacă și electrolitică strictă.



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Medicamente antituberculoză

Monitorizarea funcției hepatice este, de asemenea, recomandată, deoarece mai multe dintre aceste medicamente sunt potențial hepatotoxice. Combinația de hidroxiclorochină și etambutol trebuie utilizată cu prudență deoarece pot apărea efecte secundare oculare cu ambele medicamente. În plus, posibila toxicitate renală cumulativă între remdesivir și amikacin impune o monitorizare atentă a funcției renale.



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Medicamente antituberculoză

În ceea ce privește farmacocinetica, combinația de medicamente antituberculoză care sunt substraturi pentru CYP3A4 (bedaquiline și delamanid) cu lopinavir/ritonavir trebuie utilizată cu prudență. Asocierea pare să fie deosebit de riscantă pentru bedaquiline, pentru care expunerea poate fi mai mult decât dublă ³². Se recomandă monitorizarea prelungirii intervalului QT.



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Medicamente utilizate în bolile neuropsihiatrice

Antidepresive

Citalopramul prelungește intervalul QT într-o manieră dependentă de doză și utilizarea sa este contraindicată concomitent cu orice alte medicamente potențial torsadogenice, inclusiv hidroxiclorochina.

Utilizarea interferonului la pacienții tratați pentru depresie trebuie evaluată din cauza riscului crescut de depresie sau ideeație suicidară.



Interacțiuni medicamentoase posibile în tratamentul anti-COVID

Medicamente utilizate în bolile neuropsihiatrice

Anxiolitice

Utilizarea de hidroxizina, un antihistaminic frecvent utilizat în locul benzodiazepinelor în psihiatrie și geriatrie pentru proprietățile sale sedative și anxiolitice, este asociată cu risc de torsada varfurilor și este contraindicată în caz de administrare a hidroxiclorochinei.



Interacțiuni medicamentoase posibile în tratamentul anti-COVID

Medicamente utilizate în bolile neuropsihiatrice

Antipsihotice

Cele mai multe neuroleptice convenționale (haloperidol, pimozida) au un potențial torsadogenic documentat, dar asocierea lor cu alte medicamente torsadogenice nu este contraindicată. Prin urmare, acestea ar trebui menținute în asociere cu hidroxiclorochina, mai ales că suspendarea unui neuroleptic, chiar și timp de 10 zile, trebuie evitată la un pacient psihotic.



Interacțiuni medicamentoase posibile în tratamentul anti-COVID

Medicamente utilizate în bolile neuropsihiatrice

Medicamente anti-migrenoase

Deși derivații de ergot (ergotamină și dihidroergotamină) sunt mai puțin utilizați pe scară largă decât înainte, ei sunt încă o opțiune atunci când triptanii, AINS sau beta-blocantele nu sunt potrivite. Macrolidele pot inhiba metabolismul derivaților de ergot și le pot crește expunerea și astfel efectul lor vasoconstrictor ducând la risc crescut de necroza a extremitatilor (ergotism).

Utilizarea azitromicinei este contraindicată în cazul tratamentului cu derivați de ergot³³. Riscul este mai mic cu derivații de ergot utilizați în boala Parkinson, dar asocierea trebuie evitată.



Interacțiuni medicamentoase posibile în tratamentul anti-COVID

Medicamente utilizate în bolile neuropsihiatrice

Medicamente antiepilectice

În această boală, riscul de interacțiuni apare din efectul inductor enzimatic al anumitor anticonvulsivante vechi, cum ar fi carbamazepina, fenitoina, fenobarbitalul și medicamentele înrudite (esli- și oxcarbazepină, fosfenitoină, primidonă). Există foarte puține date cu privire la consecințele inducției enzimatică asupra metabolismului hidroxiclorochinei.

În ceea ce privește celelalte medicamente utilizate în infecția cu COVID-19, concentrația de lopinavir/ritonavir poate fi redusă prin inductori enzimatici¹². Ca regulă generală, terapia anticonvulsivantă nu trebuie întreruptă, iar acest lucru se aplică în egală măsură pacienților cu COVID-19.



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Medicamente utilizate în bolile respiratorii

Medicamente antiastmatice

Se recomandă ca medicamentele pentru tratamentul cronic administrat în astm și boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) să fie continuat la o doză eficientă pentru a evita exacerbarea bolii.

În plus, studiile clinice care evaluează eficacitatea medicamentelor prescrise de obicei pentru astm sau BPOC sunt în curs de desfășurare pentru forme severe de COVID-19.



Interacțiuni medicamentoase posibile în tratamentul anti-COVID

Medicamente utilizate în bolile respiratorii

Medicamente antiastmatice

Fluticazona este metabolizată de CYP3A4. După administrarea nazală, s-a demonstrat că ritonavirul îi poate crește concentrația plasmatică de peste 100 de ori. Prin urmare, administrarea concomitentă de fluticazonă și ritonavir trebuie evitată datorită cazurilor publicate de sindrom Cushing raportate în urma administrării acestei combinații³⁴.

Budesonida este metabolizată în principal de CYP3A4 și o creștere semnificativă a expunerii sale poate fi observată cu inhibitori puternici ai CYP3A4. Prin urmare, administrarea concomitentă de budesonida și ritonavir trebuie evitată.



Interacțiuni medicamentoase posibile în tratamentul anti-COVID

Medicamente utilizate în bolile respiratorii

Medicamente antiastmatice

Expunerea sistemică a salmeterolului poate fi crescută de inhibitori puternici ai CYP3A4, chiar dacă medicamentul este doar inhalat. În acest caz, poate exista un risc crescut de dezvoltare a efectelor sistemice ale salmeterolului, cum ar fi prelungirea intervalului QT și palpitații.



Interacțiuni medicamentoase posibile în tratamentul anti-COVID

Medicamente utilizate în bolile respiratorii

Medicamente antiastmatice

Tratamentul cronic al astmului include, de asemenea, și corticosteroizi și β 2-mimetice, administrate pe cale orală, precum și anti-leukotriene (montelukast) și, mai rar, teofilină. Astmul sever poate necesita utilizarea diferitelor anticorpi monoclonali, administrat pe cale parenterală. Pentru aceste medicamente (orale sau injectabile), riscul de interacțiune cu medicamentele utilizate în infecția cu COVID-19 pare să fie scăzut.



Interacțiuni medicamentoase posibile în tratamentul anti-COVID

Medicamente utilizate în bolile respiratorii

Medicamente antiastmatice

Montelukast este metabolizat de CYP2C8 și, într-o măsură mai mică, de 2C9 și 3A4. Combinația cu inhibitori puternici ai CYP2C8 crește expunerea sistemică, dar fără a fi nevoie să se ajusteze doza.

Itraconazolul, un inhibitor puternic al CYP 3A4, conduce la o creștere semnificativă a expunerii sistemice a montelukastului ³⁵. Astfel, chiar dacă combinația sa cu lopinavir/ritonavir poate crește teoretic expunerea sistemică, riscurile de reacții adverse sunt limitate.



Interacțiuni medicamentoase posibile în tratamentul anti-COVID

Medicamente utilizate în bolile respiratorii

Medicamente antiastmatice

Bambuterol este hidrolizat la terbutalină printr-un mecanism independent de CYP, în timp ce terbutalina este slab metabolizată. Aceste două medicamente nu sunt, prin urmare, la risc pentru interacțiuni metabolice. Teofilina este un medicament cu un indice terapeutic mic al cărui metabolismul depinde în principal de CYP1A2, CYP2E1 și CYP3A4. Prin urmare, combinația lopinavir/ritonavir îi poate modifica expunerea sistemică a teofilinei și administrarea concomitentă trebuie făcută cu prudență. Anticorpii monoclonali, fiind eliminați pe căi independente de CYP, nu au risc de interacțiune medicamentoasă.



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Concluzie

Cunoștințele despre infecția cu COVID-19 continuă să evolueze și mai multe medicamente au fost propuse pentru a o trata. Medicamentele propuse sunt uneori utilizate la pacienții care sunt tratați cronic cu alte medicamente sau pentru care poate deveni necesar un nou tratament. Administrarea concomitentă a acestor medicamente pune astfel pacienții la risc semnificativ de interacțiuni medicamentoase.



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Bibliografie

1. Simonnet A., Chetboun M., Poissy J., Raverdy V., Noulette J., Duhamel A. et al. Lille Intensive Care COVID-19 and Obesity study group. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. Obesity (Silver Spring) (2020) 28 1195-1199.
2. Ji D., Zhang D., Xu J., Chen Z., Yang T., Zhao P. et al. Prediction for Progression Risk in Patients with COVID-19 Pneumonia: the CALL Score. Clin. Infect. Dis. (2020) ciaa414 [Online ahead of print].
3. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet (2020) 395 1054–1062.
4. Morgan E.T. Impact of infectious and inflammatory disease on cytochrome P450-mediated drug metabolism and pharmacokinetics. Clin. Pharmacol. Ther. (2009) 85 434–438.
5. Ofotokun I., Lennox J.L., Eaton M.E., Ritchie J.C., Easley K.A., Masalovich S.E. et al. Immune activation mediated change in alpha-1-acid glycoprotein: impact on total and free lopinavir plasma exposure. J. Clin. Pharmacol. (2011) 51 1539–1548.



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

6. Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique. Hot Topics COVID-19 dans Therapies. <https://sfpt-fr.org/groupe-de-travail/m%C3%A9dicaments-covid-19/1166-hot-topics-covid19>
7. Tett S.E., Cutler D.J., Day R.O., Brown K.F. A dose-ranging study of the pharmacokinetics of hydroxy-chloroquine following intravenous administration to healthy volunteers. Br. J. Clin. Pharmacol. (1988) 26 303–313.
8. Veklury 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, Rezumatul Caracteristicilor Produsului, Iulie 2020
9. Du Y.-X., Chen X.-P. Favipiravir: Pharmacokinetics and Concerns About Clinical Trials for 2019-nCoV Infection. Clin. Pharmacol. Ther. (2020) doi: 10.1002/cpt.1844. [Online ahead of print].



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

10. University of Liverpool. COVID-19 Drug interactions [Internet]. [cited 2020 Apr 23]. Available from: <https://www.covid19-druginteractions.org/>

11. Drug Bank. Remdesivir [Internet]. [cited 2020 Apr 23]. available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB14761>

12. EMA. Kaletra product information [Internet]. [cited 2020 Apr 23]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaletra-epar-product-information_en.pdf



Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

13. Betaferon 250 micrograme/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, Rezumatul Caracteristicilor Produsului, https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/betaferon-epar-product-information_ro.pdf
14. RoActemra 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, Rezumatul Caracteristicilor Produsului, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_ro.pdf
15. Kineret 100 mg/0,67 ml soluție injectabilă în seringă preumplută, Rezumatul Caracteristicilor Produsului, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_ro.pdf
16. Azitromicină Terapie 500 mg comprimate filmate , Rezumatul Caracteristicilor Produsului, http://www.anm.ro/_/RCP/RCP_6397_30.04.14.pdf
17. Lane J., Weaver J., Kostka K., Duarte-Salles T., Abrahao M., Alghoul H. et al. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide- spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self- controlled case series study. medRxiv. 2020 Apr 10;

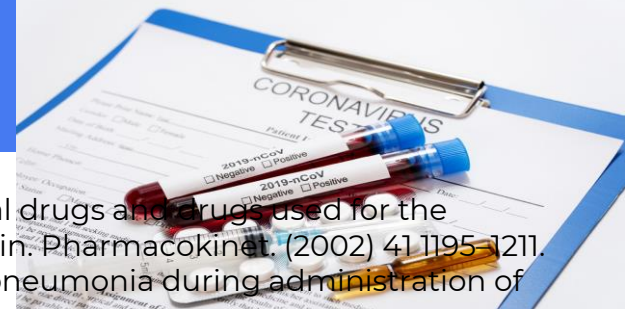


Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID



18. Olumiant 2 mg comprimate filmate , Rezumatul Caracteristicilor Produsului, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_ro.pdf
19. Favalli E.G., Biggioggero M., Maioli G., Caporali R. Baricitinib for COVID-19: a suitable treatment? Lancet Infect Dis. (2020) doi: 10.1016/S1473-3099(20)30262-0. [Online ahead of print].
20. Richardson P., Griffin I., Tucker C., Smith D., Oechsle O., Phelan A. et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. Lancet (2020) 395 e30–31.
21. Ministerul sanatatii ORDIN Nr. 533/2021 din 22 aprilie 2021
https://www.dsptimis.ro/data_files/content/legislatie-covid/files/ordin-nr-533-27-04-2021.pdf
22. Elsby R., Hilgendorf C., Fenner K. Understanding the critical disposition pathways of statins to assess drug-drug interaction risk during drug development: it's not just about OATP1B1. Clin. Pharmacol. Ther. (2012) 92 584–598.
23. Naccarato M., Yoong D., la Porte C., Fong I. Amiodarone and concurrent antiretroviral therapy: a case report and review of the literature. Antivir Ther. (2014) 19 329–339
24. Ding R., Tayrouz Y., Riedel K.-D., Burhenne J., Weiss J., Mikus G. et al. Substantial pharmacokinetic interaction between digoxin and ritonavir in healthy volunteers. Clin. Pharmacol. Ther. (2004) 76 73–84.

Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID



25. Fichtenbaum C.J., Gerber J.G. Interactions between antiretroviral drugs and drugs used for the therapy of the metabolic complications encountered during HIV infection. Clin. Pharmacokinet. (2002) 41 1195–1211.
26. Tagaya Y., Okada S., Hisada T., Nijima Y., Yamada M. Interstitial pneumonia during administration of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. J Diabetes. (2016) 8 442.
27. EMA. Edurant Product Information [Internet]. [cited 2020 Apr 23]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/edurant-epar-product-information_en.pdf
28. Solas C., Poizot-Martin I., Drogoul M.-P., Ravaux I., Dhiver C., Lafeuillade A. et al. Therapeutic drug monitoring of lopinavir/ritonavir given alone or with a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. Br. J. Clin. Pharmacol. (2004) 57 436–440.
29. EMA. Vosevi Product information [Internet]. [cited 2020 Apr 23]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vosevi-epar-product-information_en.pdf
30. Kosloski M.P., Oberoi R., Wang S., Viani R.M., Asatryan A., Hu B. et al. Drug-Drug Interactions of Glecaprevir and Pibrentasvir Coadministered With Human Immunodeficiency Virus Antiretrovirals. J. Infect. Dis. (2020) 221 223–231.
31. Sheahan T.P., Sims A.C., Graham R.L., Menachery V.D., Gralinski L.E., Case J.B. et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. Sci Transl Med. (2017) 9 eaal3653.
32. Pandie M., Wiesner L., McIleron H., Hughes J., Siwendu S., Conradie F. et al. Drug-drug interactions between bedaquiline and the antiretrovirals lopinavir/ritonavir and nevirapine in

Interacțiuni medicamentoase posibile in tratamentul anti-COVID

Va multumesc!

