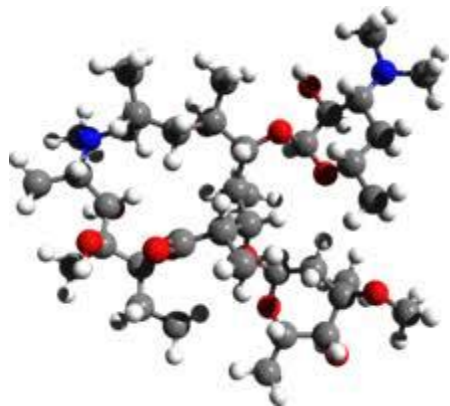
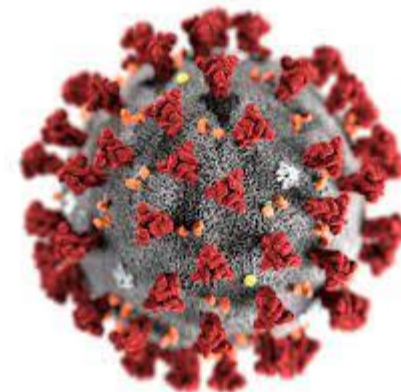




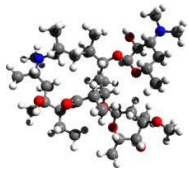
Azitromicină vs. COVID-19

....

de unde până unde?



*Radu Diaconu
UMF Craiova
Sp CI Mun Filantropia*

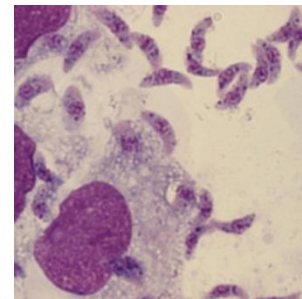
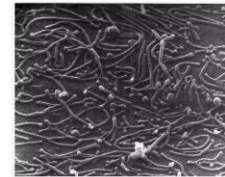
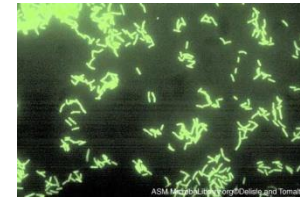
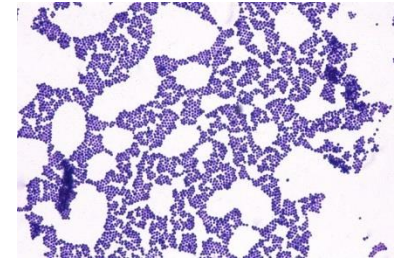
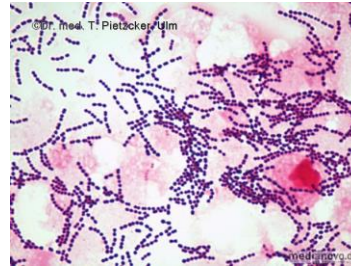


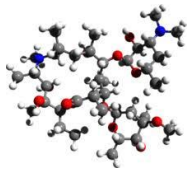
Macrolide

- bacteriostatice/bactericide care acționează prin **inhibarea producerii de proteine** la nivelul ribozomilor
- Clasificare moleculară:
 - Cu 14 atomi (eritro...., claritro ...) generația I
 - Cu 15 atomi azalide – **azitro....** Generația II
 - Cu 16 atomi (josamicină, spiramicină....)

Spectrul util al macrolidelor

- Streptococcus pneumoniae
 - Streptococcus pyogenes
 - Staphylococcus aureus MS
 - Haemophilus influenzae
 - Bordetella pertussis
 - Moraxella catarrhalis
 - Legionella pneumophila
 - Mycoplasma pneumoniae
 - Chlamydia pneumoniae,
 - Chlamydia trachomatis
-
- Pasteurella multocida
 - Campylobacter jejunii
 - Helicobacter pylori
 - Erysipelotrix rhusiopathiae
 - Propionibacterium acnes
 - Mycobacterium avium intracellulare (MAC)
 - Toxoplasma gondii

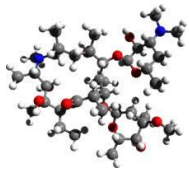




Macrolide - avantaje



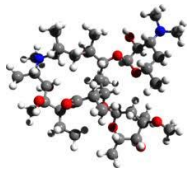
- ✓ Concentrație eficientă **intracelular** – cu eficiență asupra germenilor intracelulari (*Chlamydia pneumoniae*, *trachomatis*, *psittaci*, *Mycoplasma pneumoniae*, *hominis*, *Ureaplasma*, *Legionella pneumophila*, *Rickettsia* spp, *Coxiella burnetii* (sensibilitate moderata), *Bartonella henselae*)
- ✓ Buna **difuziune in tesuturi**, mai ales in plaman, amigdale, ureche interna
- ✓ Posibilitatea administrării la pacientul cu **insuficienta renala** (metabolizare hepatica)



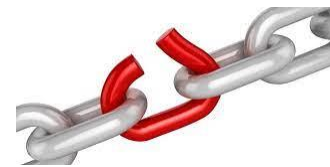
Macrolide - avantaje



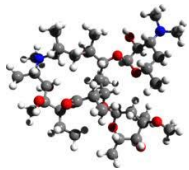
- ✓ Timp de înjumătățire lung, ce permite administrarea unei singure doze zilnice și scurtarea duratei tratamentului (azitromicina)
- ✓ O mai bună toleranță a macrolidelor de generația a II-a față de macrolidele de generația I
- ✓ Siguranță în administrare datorită **toxicității reduse** (inclusiv la femeia gravidă)



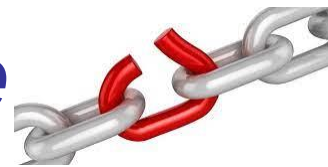
Macrolide - dezavantaje



- ✓ Antibiotice clasic **bacteriostatice** (bactericide la concentratii mari - intracelular si in tesutul respirator)
- ✓ Probleme de rezistenta: **pneumococ, streptococ grup B, stafilococ MR**
- ✓ **Interacțiuni** cu numeroase medicamente (derivați de ergot, AVK, teofilina, digoxina, carbamazepina), mai puțin **azitromicina**
- ✓ **Toxicitate hepatica** (hepatita colestatica)



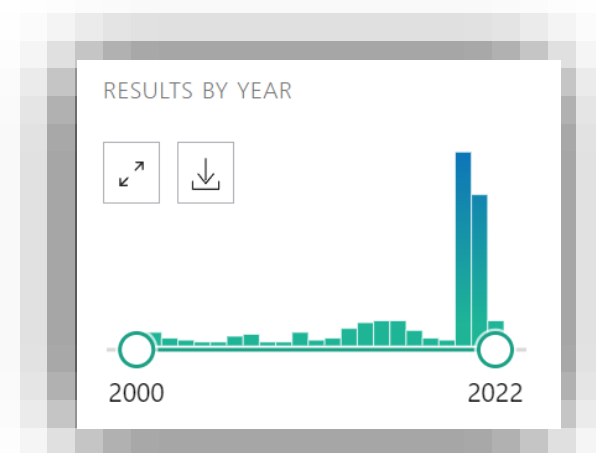
Azitromicină - dezavantaje



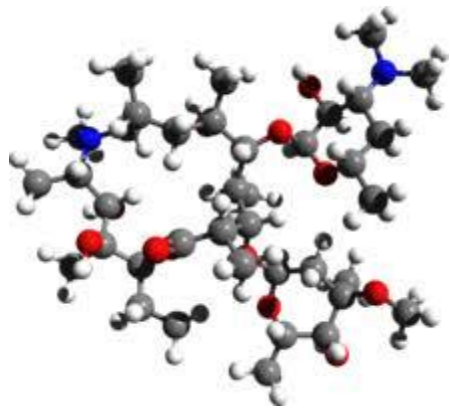
- ✓ Alungirea intervalului QT, mai ales la vârstnici, apariția unui tip particular de aritmie

Choi Y, Lim HS, Chung D, Choi JG, Yoon D. Risk Evaluation of Azithromycin-Induced QT Prolongation in Real-World Practice. Biomed Res Int. 2018 Oct 14;2018
 Yang Z, Prinsen JK, Bersell KR, et al. Azithromycin Causes a Novel Proarrhythmic Syndrome. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2017;10(4)

- ✓ Alungirea intervalului QT, în COVID-19, mai ales la asocierea AZT cu hidroxiclorochină



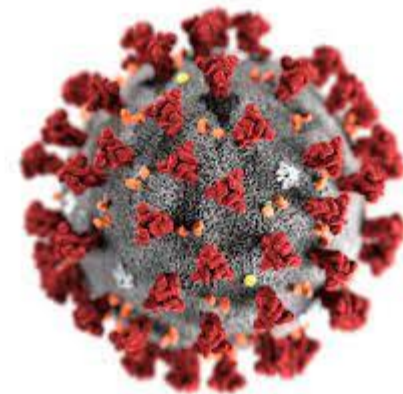
Ramireddy A, Chugh H, Reinier K, Ebinger J, Park E, Thompson M, Cingolani E, Cheng S, Marban E, Albert CM, Chugh SS. Experience With Hydroxychloroquine and Azithromycin in the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: Implications for QT Interval Monitoring. J Am Heart Assoc. 2020 Jun 16;9(12)
 Li W, Luo X, Poetsch MS, Oertel R, Nichani K, Schneider M, Strano A, Hasse M, Steiner RP, Cyganek L, Hettwer K, Uhlig S, Simon K, Guan K, Schubert M. Synergistic Adverse Effects of Azithromycin and Hydroxychloroquine on Human Cardiomyocytes at a Clinically Relevant Treatment Duration. Pharmaceuticals (Basel). 2022 Feb 12;15(2):220.
 Varney JA, Dong VS, Tsao T, et al. COVID-19 and arrhythmia: An overview. J Cardiol. 2022;79(4):468-475.
 Cubeddu LX, de la Rosa D, Ameruoso M. Antiviral and anti-inflammatory drugs to combat COVID-19: Effects on cardiac ion channels and risk of ventricular arrhythmias. Bioimpacts. 2022;12(1):9-20.

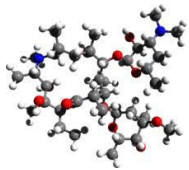


Azitromicină
vs. COVID-19

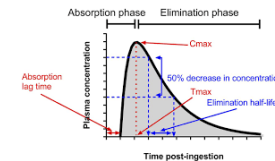
....

de unde până
unde?





Farmacocinetica azitromicinei



- Absorbția este foarte puțin influențată de administrarea concomitentă de antiacide sau de vârsta pacientului
- C_% serică maximă este atinsă la 2-3h după administrare și scade lent până la 68h (T_{1/2})
- C_% tisulare depășesc mult C_% serice și T_{1/2} tisular este lung
- Concentrarea în lizozomi care fuzionează cu fagozomi permit azitromicinei să acționeze asupra germenilor fagocitați
- Transportarea azitromicinei la țesuturi se realizează prin intermediul fagocitelor
- Azitromicina este eliminată lent din organism, calea majoră de excreție fiind biliară

Efect imunitar

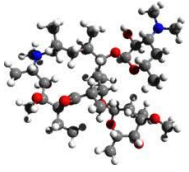
- Efect asupra
- Modificarea
- Efect mucore
- Efect asupra
- Efecte asupra bacteriene



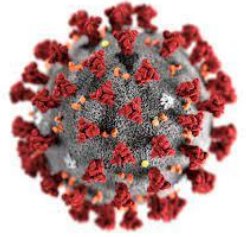
inflamator

și migrare

și aderenței

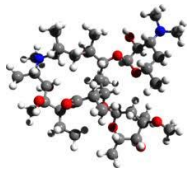


AZT – Efect antiviral direct

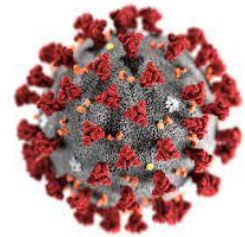


In vitro!!!

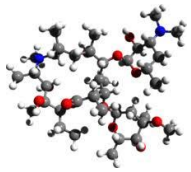
- ***Zyka:*** *pe parcursul epidemiilor din Asia si Brazilia*
- ***Ebola:*** activitate in vitro documentată pe celule Hela
- ***Rhinovirus:*** pe culturi de celule epiteliale bronșice umane
- ***AH1N1*** – la șoareci cu pneumonie indusă de virus



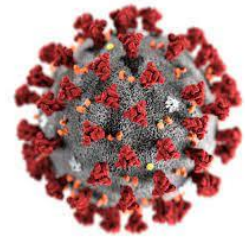
AZT - Mecanisme potențiale de acțiune în COVID-19



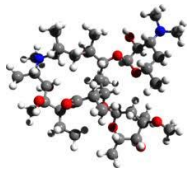
- ***Aderență SARS-COV 2:*** AZT se leagă de site-ul ganglioizidic pt proteina spike
- ***Fuziune membranară, endocitoză și activare a proteazelor lizozomale*** – prin creșterea pH-ului lizozomal care împiedică endocitoza și acțiunea proteazelor (catepsine, furine)
- ***Supresia LyT CD4 +***
- ***Reducerea citokinelor proinflamatorii și chemokinelor:*** IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IFN- γ , IP-10, TNF- α , și GM-CSF.



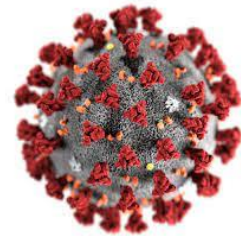
AZT - Mecanisme potențiale de acțiune în COVID-19



- **Macrofagele alveolare:** stimularea fenotipului antiinflamator al acestora și creșterea apoptozei
- **Acțiune antifibroblastică:** inhibarea proliferării fibroblaștilor, producției de collagen, inhibiția genelor profibrotice
- **Celule epiteliale:** stabilizare de membrană, creșterea barierei electrice transepiteliale
- Scăderea secreției de **mucus** și îmbunătățirea clearance-ului mucociliar



AZT și COVID-19 dovezi clinice



- Studii inițiale sugerau eficacitatea AZT în vindecarea COVID-19 comparativ cu hidroxicloroquina sau placebo

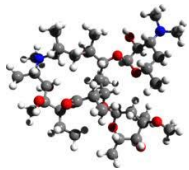
Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020

- Alte cercetări sugerau o eficacitate mult mai redusă și prezența efectelor adverse (sindrom de QT lung)

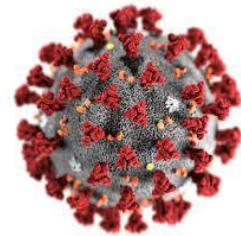
Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarne D, De Castro N. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infectio. *Med Mal Infect*. 2020;50(4):384.

- Combinația cu hidroxicloroquină reduce portajul viral și spitalizarea

Gautret P, Hoang VT, Lagier JC, Raoult D. Effect of hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial, an update with an intention-to-treat analysis and clinical outcomes. *Int J Antimicrob Agents*. 2021;57(1)



AZT și COVID-19 dovezi clinice

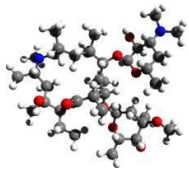


- **Studiul RECOVERY** – peste 16000 pacienți – AZT **nu** a influențat evoluția COVID -19 la pacienții spitalizați și nu se justifica decât în cazurile de suprainfecție bacteriană documentată.

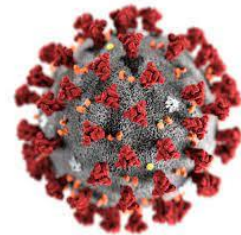
RECOVERY Collaborative Group Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet. 2021;397(10274):605–612.

- **Studiul PRINCIPLE** - folosirea de rutină a AZT la pacienții suspicionați de infecție SARS COV 2 **nu** influențează durata bolii sau riscul de spitalizare

PRINCIPLE Trial Collaborative Group Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. Lancet. 2021;397(10279):1063–1074.



AZT și COVID-19 - siguranță

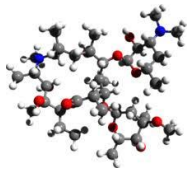


- Inițial, câteva studii observaționale au investigat asocierea între folosirea AZT +/- hidroxiclorochină și riscul de deces de cauză cardiovasculară – rezultate incerte
- Cohorte mari de pacienți tratați astfel, deși au avut sindrom de QT lung, nu au avut o creștere semnificativă a riscului de deces cardiovascular comparativ cu grupurile control.

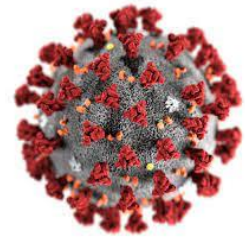
Saleh M, Gabriels J, Chang D, Soo Kim B, Mansoor A, Mahmood E, Makker P, Ismail H, Goldner B, Willner J, Beldner S, Mitra R, John R, Chinitz J, Skipitaris N, Mountantonakis S, Epstein LM. Effect of chloroquine, hydroxychloroquine, and azithromycin on the corrected QT interval in patients with SARS-CoV-2 infection. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020;13(6)

- Mai mult, la cazurile severe COVID-19 decesul de cauză aritmică poate fi consecința hipokaliemiei, hipoxemiei sau a "*furtunii citokinice*"

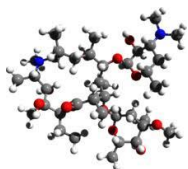
Di Domenico M, De Rosa A, Boccellino M. Detection of SARS-COV-2 proteins using an ELISA Test. *Diagnostics (Basel)* 2021;11(4):698.



AZT și COVID-19 de unde până unde?



- Pe lângă acțiunea antibacteriană, azitromicina are roluri dovedite imunomodulatoare și antivirale.
- În vitro efectele în infecția SARS COV 2 au fost extrem de promițătoare, atât în reducerea adeziunii virale cât și la nivel lizozomal, al producției de citokine, păstrării integrității epiteliale sau a acțiunii antifibrotice.
- Studiile clinice in vivo au avut însă rezultate discordante față de cercetările preclinice, în cohorte mari de pacienți beneficiul AZT fiind dubitabil.



În loc de ... concluzie...



- ✓ Riscul de efecte adverse cardiovasculare, coroborat cu riscul intrinsec al COVID-19 pentru același tip de evenimente a făcut ca azitromicina (o substanță aritmogenă) să fie reevaluată în tratamentul infecției SARS-COV 2.
- ✓ Această substanță are un profil de siguranță excelent și ar trebui în continuare folosită acolo unde este indicată de ghidurile în vigoare.