

# Лечение сочетанной инфекции ЛУ-ТБ/ВИЧ: обзор лекарственного взаимодействия и управления

Елена Скрягина  
Минск, Беларусь

## Сочетанная инфекция ЛУ-ТБ и ВИЧ

5-й вебинар Виртуального Медицинского Консилиума в рамках Регионального операционного исследования по модифицированным краткосрочным схемам лечения РУ-ТБ исключительно пероральными лекарственными средствами

12 марта 2021 г.

# Принципы лекарственного взаимодействия



- **Фармакодинамические**

- Изменение фармакологического эффекта препарата:
  - аддитивный, синергетический или антагонистический

- **Фармакокинетические**

- Изменение количества препарата в организме:
  - всасывание, распределение, метаболизм, выведение

# Фармакодинамические взаимодействия

*аддитивный или синергетический токсический эффект*

- Периферическая нейропатия

Lnz, Cs, S, H, FQ, Pto/Eto, E, ставудин, диданозин (d4T, ddl)

- Миелосупрессия

Lnz, AZT (зидовудин)

- Удлинение QT

Cfz, Bdq, Mfx, Dlm, Lfx, ННИОТ, Усиленные ИП, эритромицин, кларитромицин, хинидин, кетоконазол, флуконазол, нейролептики, противорвотные (ондансетрон, гранисетрон, домперидон), метадон

- Повреждение зрительного нерва

Lzd, E, Eto/Pto, Cfz, рифабутин, H, S, диданозин (ddl)

- Гепатотоксичность

Lzd, Cfz, Bdq, невирапин (NVP), котримоксазол

- Гипотиреоз

Eto/Pto, PAS, Lnz, ставудин (d4T)

- Нарушения электролитов

Am, S, Mfx, Lzd, НИОТ

- Нефротоксичность

S, Am, TDF



# Фармакокинетические взаимодействия: *абсорбция*

ЛС, снижающие кислотность: ингибиторы  $H^+$ , антагонисты  $H_2$ , антациды  
снижают абсорбцию ЛС, для оптимального всасывания которых требуется кислотность  
желудочного сока

**атазанавир**

Поливалентные катионы: антациды, Fe, Al, Ca, Mg  
связываются с ЛС, уменьшая их абсорбцию

**ингибиторы интегразы (DTG, RAL)**

Индукторы/ингибиторы кишечных: цитохрома P450 (CYP) 3A4,  
P-гликопротеина

Снижают/увеличивают абсорбцию субстратов:

**Рифабутин**, индуцируя P-гликопротеин, снижает абсорбцию **тенофовира алафенамида (TAF)**

# Фармакокинетические взаимодействия

## метаболизм ЛС в печени

### CYP450

**CYP3A4** - наиболее распространенный - окисление

### UGT-1A1

уридин-дифосфат-глюкуронозил-трансфераза -  
глюкоронирование

*ИИ: Биктегравир (BIC) и долутегравир (DTG)  
субстраты и CYP3A4, и UGT1A1*

*Индукторы и ингибиторы CYP3A4 и UGT1A1  
влияют на метаболизм BIC и DTG*

## др. механизмы: переносчики

### OATP

полипептид, переносящий органические анионы

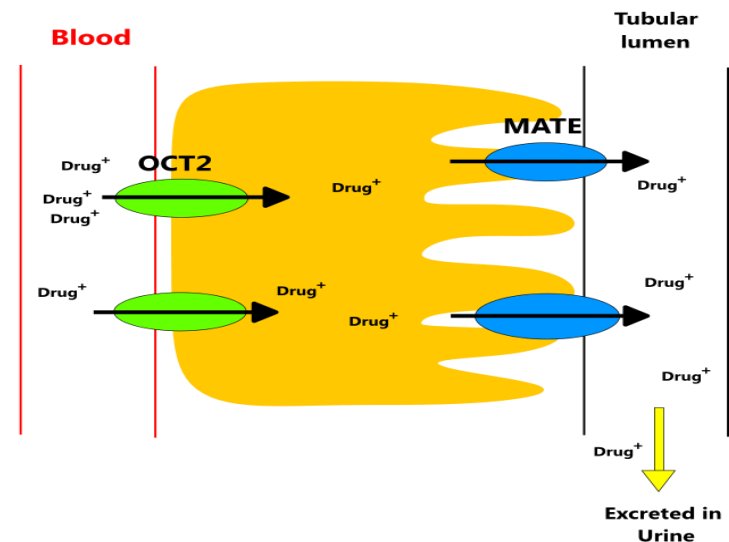
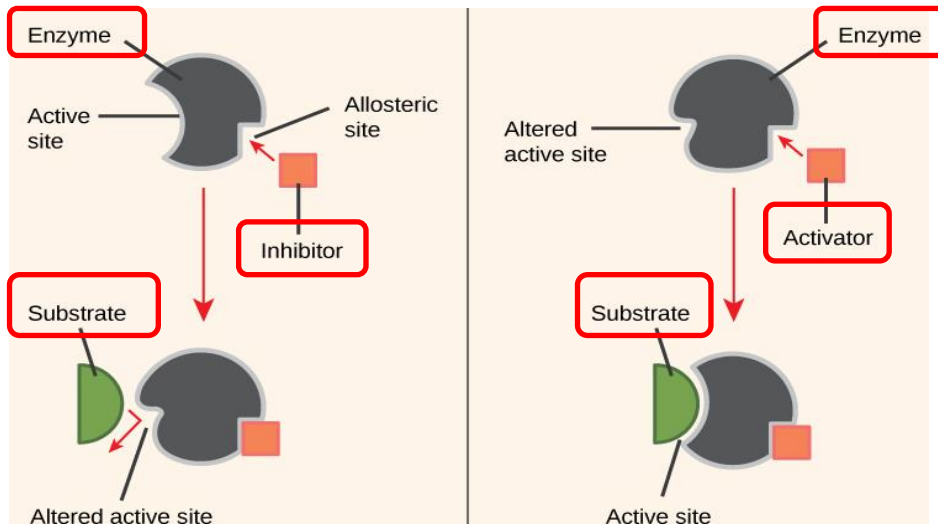
### OCT

переносчики органических катионов 2

### MATE

экструзионный белок лекарств и токсинов

*клиническое значение до конца неясно, но  
изучается*



ARV Drugs by Drug Class	Mechanisms That May Affect Oral Absorption of ARV Drugs			Enzymes That Metabolize or are Induced or Inhibited by ARV Drugs			
	Increasing Gastric pH	Cationic Chelation	P-gp	CYP Substrate	CYP Inhibitor	CYP Inducer	UGT1A1
<b>INSTIs</b>							
BIC	N/A	Concentration decreased by products that contain polyvalent cations (e.g., Ca, Mg, Al, Fe, Zn)	Substrate	3A4	N/A	N/A	Substrate
DTG	N/A		Substrate	3A4 (minor)	N/A	N/A	Substrate
EVG/c	N/A		Inhibitor	3A4	3A4, 2D6	2C9	Substrate
RAL	N/A		N/A	N/A	N/A	N/A	Substrate
<b>PIs</b>							
ATV	Concentration decreased	N/A	Substrate, Inducer, Inhibitor	3A4	3A4, 2C8	N/A	Inhibitor
ATV/c	Concentration decreased	N/A	Substrate, Inhibitor	3A4	3A4, 2D6, 2C8	N/A	Inhibitor
ATV/r	Concentration decreased	N/A	Substrate, Inhibitor	3A4, 2D6	3A4, 2D6, 2C8	1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19	ATV: Inhibitor RTV: Inducer
DRV/c	N/A	N/A	Substrate, effect on P-gp unknown	3A4	3A4, 2D6	N/A	No data
DRV/r	N/A	N/A	Substrate, effect on P-gp unknown	3A4, 2D6	3A4, 2D6	1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19	Inducer
LPV/r	N/A	N/A	Substrate	3A4, 2D6	3A4	1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19	Inducer
TPV/r	N/A	N/A	Substrate, Inducer	3A4, 2D6	3A4, 2D6	No data	Inducer
<b>NNRTIs</b>							
DOR	N/A	N/A	N/A	3A4, 3A5	N/A	N/A	N/A
EFV	N/A	N/A	N/A	2B6 (primary), 2A6, 3A4	3A4	3A4, 2B6, 2C19	N/A
ETR	N/A	N/A	N/A	3A4, 2C9, 2C19	2C9, 2C19	3A4	N/A
NVP	N/A	N/A	N/A	3A4, 2B6	N/A	3A4, 2B6	N/A
RPV	Concentration decreased	N/A	N/A	3A4	N/A	N/A	N/A
<b>NRTIs</b>							
ABC	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Substrate
FTC	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
3TC	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
TAF	N/A	N/A	Substrate	N/A	N/A	N/A	N/A
TDF	N/A	N/A	Substrate	N/A	N/A	N/A	N/A
ZDV	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
<b>CCR5 Antagonist</b>							
MVC	N/A	N/A	Substrate	3A4	N/A	N/A	N/A
<b>Fusion Inhibitor</b>							
T-20	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
<b>Post-Attachment Inhibitor</b>							
IBA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

## Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV



Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC)

### How to Cite the Adult and Adolescent Guidelines:

Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed [insert date] [insert page number, table number, etc. if applicable]

It is emphasized that concepts relevant to HIV management evolve rapidly. The Panel has a mechanism to update recommendations on a regular basis, and the most recent information is available on the AIDSinfo Web site (<http://aidsinfo.nih.gov>).

● Do Not Coadminister  
 ■ Potential Interaction  
 ▲ Potential Weak Interaction  
 ◆ No Interaction Expected

Results Key

	3TC	ABC	ATV/r	BIC/FTC/TAF	DRV/r	DTG	EFV	FTC	NVP	RAL	TDF
Amoxicillin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Bedaquiline	◆	◆	■	◆	■	◆	■	◆	◆	◆	◆
Clavulanic acid	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Clofazimine	◆	◆	■	▲	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cycloserine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Delamanid	◆	◆	■	◆	■	◆	▲	◆	◆	◆	◆
Ethionamide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fluconazole	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆
Imipenem/Cilastatin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Isoniazid	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Levofloxacin	◆	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Linezolid	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Meropenem	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Moxifloxacin	◆	◆	■	◆	■	◆	■	◆	◆	◆	◆
Pyrazinamide	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Pyridoxine (Vitamin B6) [alone]	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Rifabutin	◆	◆	■	●	■	◆	■	◆	▲	◆	◆
Rifampicin	◆	▲	●	●	●	■	▲	◆	●	■	◆
Rifapentine	◆	◆	●	●	●	■	▲	◆	●	■	◆
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	▲	◆	◆	▲	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆

**Bdq****EFV****не рекомендуется**

Совместное введение Bdq (400 мг/сут) и EFV (600 мг/сут) 33 ВИЧ субъектам снижало AUC Bdq на 18%

**Атазанавир/Дарунавир/Лопинавир +  
ритонавир/кобицистат**

**не рекомендуется**

Bdq метаболизируется CYP3A4 и умеренными или сильными ингибиторами CYP3A4 Атазанавир/Дарунавир/Лопинавир/ритонавир/кобицистат усиливают действие Bdq → риск ПЭ  
Bdq удлиняет интервал QTcF, гепатотоксичен

Если замена невозможна → мониторинг QTcF и трансаминаз

**Dlm****EFV****психоневрологический мониторинг**

Общая частота ПЭ была выше при приеме Dlm + EFV в сравнении с одним из них. Нейропсихические ПЭ (эйфорическое настроение и кошмарные сновидения) наблюдались чаще при Dlm + EFV в сравнении с одним из них

**Атазанавир/Дарунавир/Лопинавир +  
ритонавир/кобицистат**

**не рекомендуется**

Dlm метаболизируется альбумином до DM-6705; метаболизм DM-6705 в др. метаболиты идет через CYP3A4.

Dlm + сильный ингибитор CYP3A4 (атазанавир/дарунавир/лопинавир/ритонавир/кобицистат) увеличивало воздействие DM-6705 на 25-30%. Dlm удлиняет QTcF

Если замена невозможна → мониторинг QTcF



## Клофазимин

**Атазанавир/Лопинавир + ритонавир**

### Мониторинг QTcF

Фармакокинетическое взаимодействие маловероятно. Cfz выводится с калом и с желчью в неизменном виде.  
И Атазанавир/Лопинавир + ритонавир, и Cfz удлиняют QTcF

## Левофлоксацин

**Атазанавир / лопинавир + ритонавир**

### Мониторинг QTcF

Фармакокинетическое взаимодействие маловероятно. Lfx метаболизируется незначительно.  
И Атазанавир/Лопинавир + ритонавир, и Lfx удлиняют QTcF

## Моксифлоксацин

**Эфавиренц (EFV)**

### Мониторинг клинического ответа

Mfx глюкуронидируется UGT1A1. EFV индуцирует UGT1A1 и снижает уровень Mfx

**Атазанавир/Дарунавир/Лопинавир + ритонавир**

### Мониторинг клинического ответа

Mfx глюкуронидируется UGT1A1, его концентрация снижается из-за индукции UGT1A1 ритонавиром

**Атазанавир/Лопинавир + ритонавир**

### Мониторинг QTcF

И Атазанавир/Лопинавир + ритонавир, и Mfx удлиняют QTcF

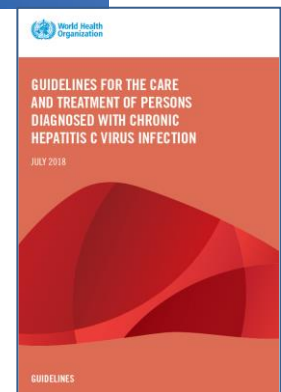
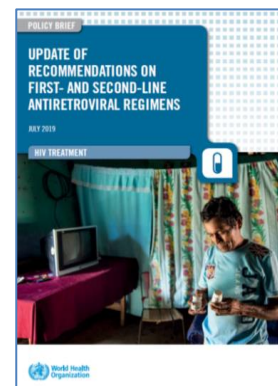
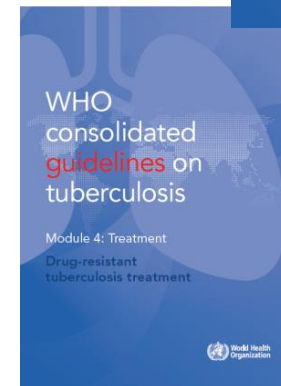
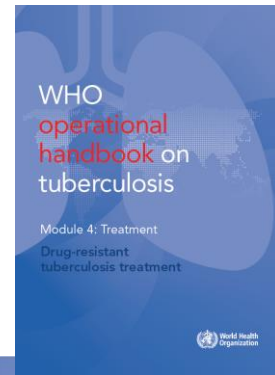
**АРТ:** Dolutegravir (DTG) + Tenofovir DF/Emtricitabine (FTC)

**МЛУ-ТБ:** Lfx, Bdq, Lzd, Cfz, Cs

**Оппортунист. инфекции:** Smx/Tmp, Fluconazole

**Терапия сопровождения:** Pyridoxine

**ВГС:** Daclatasvir, Sofosbuvir



# Interaction Report

Report ID:  
Date Produced: 18 June 2019

## Antiretroviral Treatment

## Co-medications

Dolutegravir  
Emtricitabine (FTC)  
Tenofovir-DF

Bedaquiline  
Clofazimine  
Cycloserine  
Daclatasvir  
Fluconazole  
Levofloxacin  
Linezolid  
Pyridoxine (Vitamin B6)  
Sofosbuvir  
Trimethoprim/Sulfamethoxazole

## Description of the interactions

Potential weak interaction - additional action/monitoring or dosage adjustment is unlikely to be required (YELLOW)

### Emtricitabine (FTC) + Trimethoprim/Sulfamethoxazole

Coadministration has not been studied. Trimethoprim is primarily eliminated by the kidney and in vitro data suggest that it inhibits the renal transporters OCT2 and MATE1, and could therefore potentially decrease emtricitabine renal elimination (via inhibition of MATE1). No a priori dosage adjustment is recommended in patients with normal renal function.

No clinically significant interaction expected (GREEN)

- Tenofovir-DF (TDF) + Trimethoprim/Sulfamethoxazole
- Emtricitabine (FTC) + Fluconazole
- Tenofovir-DF (TDF) + Fluconazole
- Emtricitabine (FTC) + Clofazimine
- Tenofovir-DF (TDF) + Clofazimine
- Emtricitabine (FTC) + Cycloserine
- Tenofovir-DF (TDF) + Cycloserine
- Dolutegravir (DTG) + Clofazimine
- Dolutegravir (DTG) + Cycloserine
- Dolutegravir (DTG) + Trimethoprim/Sulfamethoxazole
- Dolutegravir (DTG) + Fluconazole
- Emtricitabine (FTC) + Sofosbuvir
- Tenofovir-DF (TDF) + Bedaquiline
- Tenofovir-DF (TDF) + Sofosbuvir
- Dolutegravir (DTG) + Bedaquiline
- Dolutegravir (DTG) + Sofosbuvir
- Emtricitabine (FTC) + Bedaquiline
- Dolutegravir (DTG) + Daclatasvir
- Emtricitabine (FTC) + Daclatasvir
- Tenofovir-DF (TDF) + Daclatasvir
- Dolutegravir (DTG) + Levofloxacin
- Tenofovir-DF (TDF) + Levofloxacin
- Emtricitabine (FTC) + Levofloxacin
- Dolutegravir (DTG) + Linezolid
- Emtricitabine (FTC) + Linezolid
- Tenofovir-DF (TDF) + Linezolid
- Emtricitabine (FTC) + Pyridoxine (Vitamin B6) [alone]
- Tenofovir-DF (TDF) + Pyridoxine (Vitamin B6) [alone]
- Dolutegravir (DTG) + Pyridoxine (Vitamin B6) [alone]

## Interaction Report

Report ID:  
Date Produced: 07 March 2021

Antiretroviral Treatment	Co-medications
Efavirenz (EFV)	Bedaquiline
Emtricitabine (FTC)	Clofazimine
Tenofovir-DP (TDF)	Cycloserine
	Daclatasvir
	Fluconazole
	Levofloxacin
	Linezolid
	Pyridoxine (Vitamin B6) (alone)
	Sofosbuvir
	Trimethoprim/Sulfamethoxazole

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above.

Interactions with a "green" or "grey" classification (i.e. no clinically significant interaction or no clear data) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown.

For full details of all interactions, see [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org).

## Description of the interactions

Potential clinically significant interaction - likely to require additional monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration (AMBER)

## Efavirenz (EFV) + Bedaquiline

Coadministration of bedaquiline (400 mg single dose) and efavirenz (600 mg once daily) to 33 HIV/TB-negative subjects decreased bedaquiline AUC by 18% and had no effect on C<sub>max</sub>. Efavirenz pharmacokinetics were similar to ~~historical data from HIV-infected subjects~~. A reduction in bedaquiline exposure may result in loss of activity and ~~coadministration is not recommended~~. There are no clinical data on the safety and efficacy of bedaquiline when co-administered with antiretroviral agents.

## Efavirenz (EFV) + Daclatasvir

Coadministration of efavirenz (600 mg once daily) and daclatasvir (60 or 120 mg once daily) decreased daclatasvir AUC, C<sub>max</sub> and C<sub>min</sub> by 32%, 17% and 59%, respectively (results dose-normalised to 60 mg dose). The dose of daclatasvir should be increased to 90 mg once daily when coadministered with efavirenz.

Potential weak interaction - additional action/monitoring or dosage adjustment is unlikely to be required (YELLOW)

## Emtricitabine (FTC) + Trimethoprim/Sulfamethoxazole

Coadministration has not been studied. Trimethoprim is primarily eliminated by the kidney and in vitro data suggest that it inhibits the renal transporters OCT2 and MATE1, and could therefore potentially decrease emtricitabine renal elimination (via inhibition of MATE1). No a priori dosage adjustment is recommended in patients with normal renal function.

## Drug Interaction Checker

Enter a drug, OTC or herbal supplement:

Print

15 Interactions Found

Patient Regimen

Clear All ⊗

dolutegravir ⊗

tenofovir DF ⊗

emtricitabine ⊗

levofloxacin ⊗

bedaquiline ⊗

linezolid ⊗

cycloserine ⊗

clofazimine ⊗

trimethoprim/sulfamethoxazole ⊗

fluconazole ⊗

pyridoxine ⊗

daclatasvir ⊗

### Monitor Closely

#### sofosbuvir + tenofovir DF

sofosbuvir will increase the level or effect of tenofovir DF by unspecified interaction mechanism. Use Caution/Monitor.

#### sulfamethoxazole + fluconazole

sulfamethoxazole and fluconazole both increase QTc interval. Modify Therapy/Monitor Closely.

#### fluconazole + levofloxacin

fluconazole and levofloxacin both increase QTc interval. Modify Therapy/Monitor Closely.

#### fluconazole + trimethoprim

fluconazole and trimethoprim both increase QTc interval. Modify Therapy/Monitor Closely.

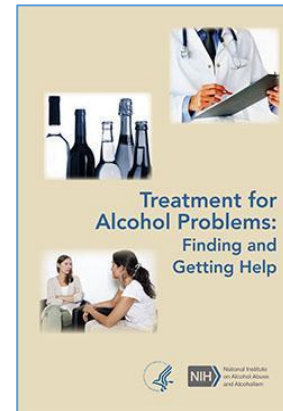
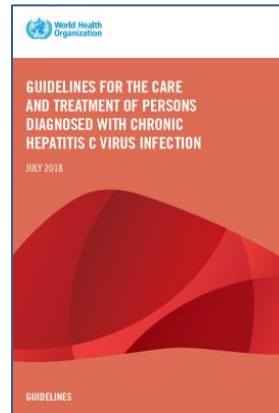
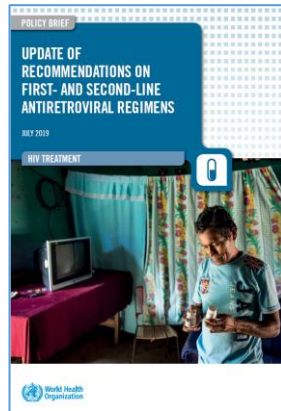
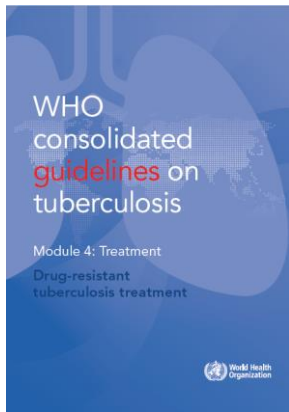
### Monitor Closely

- **sofosbuvir + tenofovir DF**  
sofosbuvir will increase the level or effect of tenofovir DF by unspecified interaction mechanism.
- **sulfamethoxazole + fluconazole**  
sulfamethoxazole and fluconazole both increase QTc interval.
- **fluconazole + levofloxacin**  
fluconazole and levofloxacin both increase QTc interval.
- **fluconazole + trimethoprim**  
fluconazole and trimethoprim both increase QTc interval.
- **fluconazole + bedaquiline**  
fluconazole and bedaquiline both increase QTc interval.
- **levofloxacin + bedaquiline**  
levofloxacin and bedaquiline both increase QTc interval.
- **sulfamethoxazole + levofloxacin**  
sulfamethoxazole and levofloxacin both increase QTc interval.
- **levofloxacin + trimethoprim**  
levofloxacin and trimethoprim both increase QTc interval.

### Minor

- **linezolid + pyridoxine**  
linezolid will decrease the level or effect of pyridoxine by altering intestinal flora. Applies only to oral form of both agents.
- **trimethoprim + pyridoxine**  
trimethoprim will decrease the level or effect of pyridoxine by altering intestinal flora. Applies only to oral **form of both agents.**
- **levofloxacin + pyridoxine**  
levofloxacin will decrease the level or effect of pyridoxine by altering intestinal flora. Applies only to oral form of both agents.
- **sulfamethoxazole + pyridoxine**  
sulfamethoxazole will decrease the level or effect of pyridoxine by altering intestinal flora. Applies only to oral form of both agents.
- **fluconazole + sulfamethoxazole**  
fluconazole will increase the level or effect of sulfamethoxazole by affecting hepatic enzyme CYP2C9/10 metabolism.
- **linezolid + sulfamethoxazole**  
linezolid increases levels of sulfamethoxazole by unspecified interaction mechanism.

# ВИЧ, ВГС, алкогольная и наркотическая зависимости: ART, DAA, OST

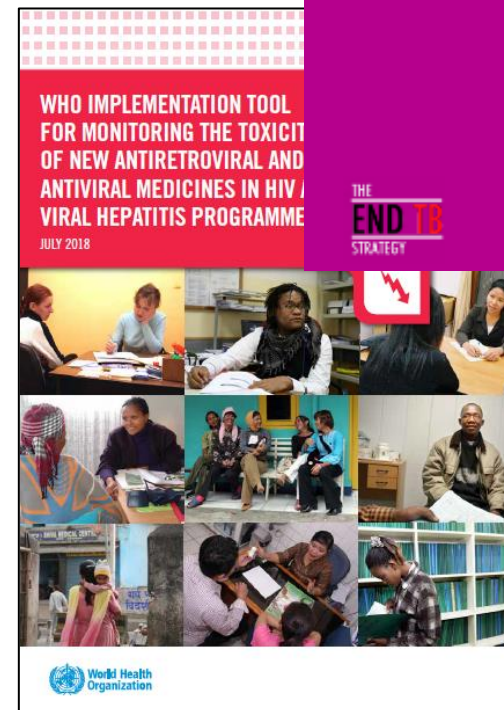


# Беременность, детский возраст, сопутствующая патология (СД и... )



# Основные компоненты стратегии аМБЛ

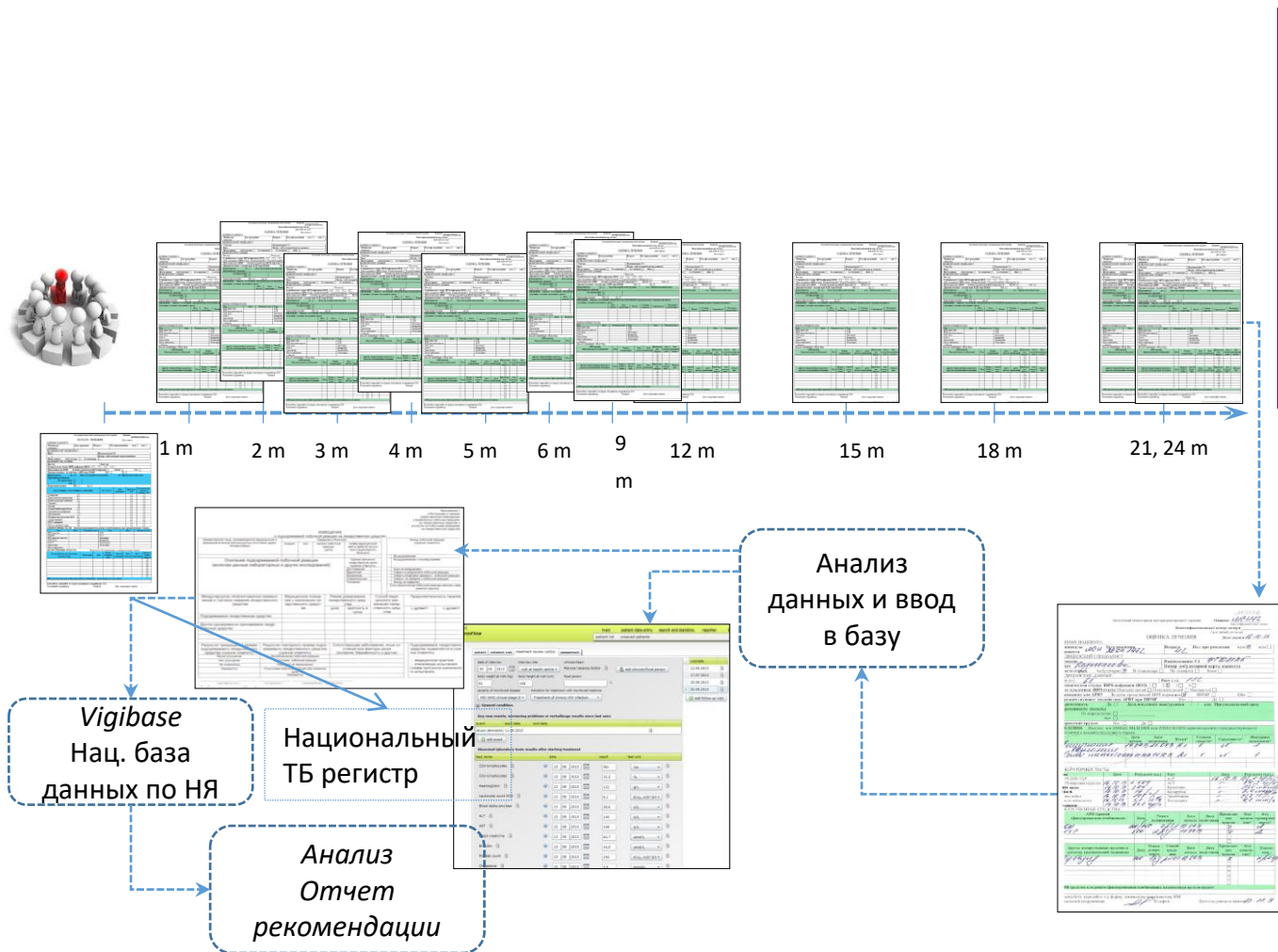
1. Пациенты на аМБЛ должны на протяжении лечения проходить систематическую клиническую и лабораторную оценку с целью выявления нежелательных явлений (НЯ)
2. По всем выявляемым НЯ должны приниматься незамедлительные меры и оказываться медицинская помощь с целью их купирования
3. Стандартизированные данные должны систематически собираться и представляться данные по выявленным нежелательным явлениям



Active tuberculosis  
drug-safety monitoring  
and management (aDSM)

Framework for implementation

# Опыт Беларуси по применению aDSM



Active tuberculosis  
drug-safety monitoring  
and management (aDSM)

Framework for implementation

THE  
END  
STRATEGY



# Протокол мониторинга

Тест / исследование	Месяц										Конец лече ния	+6	+12	+18	+24	
	-1 0	1	2	3	4	5	6	7	8	9						
Мокрота		x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	
Мазок	x															
X-pert	x				Если необходимо											
LPA (1st & 2nd lines)	x															
Посев (ВАСТЕС /L-J)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	
ТЛЧ (ВАСТЕС /L-J)	x				Если необходимо											
Р-гр / КТ	x			x			x			x					x	
Беременность	x	Если необходимо														
HIV, HCV, HBV тест	x	При наличии заболевания лечение и коррекция мониторинга											Если необходимо			
Анамнез	x															
Клин осмотр	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	
ОАК	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	
Креатинин, клиренс	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			x		x	
АЛТ, АСТ	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			x		x	
Билирубин	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			x		x	
Липаза	x	Если необходимо											Если необходимо			
Амилаза	x	Если необходимо											Если необходимо			
ЭКГ( QTcF)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	
К, Mg, Ca, Na	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	
Albumine	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	
Гликелиров. Hb (HbA1c)	x	Если необходимо											Если необходимо			
Глюкоза	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	
ТТГ	x	Если необходимо											Если необходимо			
Офтальмолог	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	
Невролог (ТВЧ)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	

# ВИЧ/РУ-ТБ пациенты на mSTR

## Опыт Беларуси

- Включено в исследование 230 пациентов с РУ-ТБ

- **13 - с ВИЧ ко-инфекцией**

- Все 13 на АРТ

- с долутегравиром - 7
- другие режимы - 6

- 27-51 лет; М - 11, Ж - 2

- Модель лекарственной устойчивости

- R - 1
- HR - 1
- HRE - 2
- HRZ - 2
- HRZE - 2
- HRZE+ любые ПТЛС, кроме ФХ - 5

- Нежелательные реакции 3-4 степени (пациенты):

- ↑трансаминаз - 4
- анемия - 1
- гипокалиемия - 2
- удлинение QTcF более 60 мс от начального - 2

- **Все 13 пациентов излечены**



Благодарю за внимание

