

C.Z.U.: 616.24-085:616.98:578.828

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.31>

PRELUNGIREA INTERVALULUI QT ÎN CO-INFECȚIA TB/HIV: INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE, RISCURI ȘI RECOMANDĂRI CLINICE

Constantin MARTÎNIUC, dr. hab. în șt. med., conf. cercet.,

Serghei PISARENCO, dr. hab. în șt. med., conf. univer.

Aliona DAVID, dr. în șt. med.,

Oxana PLAMADEALA, ftiziopneumolog, doctorandă,

Victoria NICOLAEV, ftiziopneumolog.

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie “Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: kim612003@mail.ru

Rezumat.

Co-infecția TB/HIV este asociată cu un risc crescut de prelungire a intervalului QT, în special în contextul unei terapii multi-component, ceea ce sporește probabilitatea complicațiilor cardiotoxice severe. Articolul analizează mecanismele prelungirii intervalului QT induse de medicamente în tratamentul pacienților cu co-infecție TB/HIV, precum *Bedaquilinum*, *Moxifloxacinum*, *Clofazeminum* medicamentele antiretrovirale, și discută strategiile de prevenire a aritmiilor. Recomandările includ monitorizarea intervalului QT, controlul echilibrului electrolitic și utilizarea testării genetice pentru o abordare personalizată a terapiei. Studiul urmărește îmbunătățirea siguranței și eficacității tratamentului, contribuind la reducerea mortalității în rândul pacienților cu co-infecție TB/HIV.

Cuvinte cheie: prelungirea intervalului QT, co-infecția TB/HIV, cardiotoxicitate, interacțiuni medicamentoase, monitorizare.

Summary. QT Interval Prolongation in TB/HIV Coinfection: Drug Interactions, Risks, and Clinical Recommendations.

TB/HIV coinfection is associated with a high risk of QT interval prolongation during multi-drug therapy, increasing the likelihood of severe cardiotoxic complications. This article analyzes the mechanisms of drug-induced QT interval prolongation in coinfecting patients, including *Bedaquiline*, *Moxifloxacin*, *Clofazeminum* and antiretroviral drugs, and discusses strategies to prevent arrhythmias. Recommendations include QT interval monitoring, electrolyte balance control, and the use of genetic testing for a personalized therapeutic approach. This study aims to improve the safety and efficacy of treatment, contributing to reduced mortality among TB/HIV coinfecting patients.

Keywords: QT interval prolongation, TB/HIV coinfection, cardiotoxicity, drug interactions, monitoring.

Резюме. Удлинение QT при коинфекции ТБ/ВИЧ: лекарственные взаимодействия, риски и клинические рекомендации.

Коинфекция ТБ/ВИЧ сопровождается высоким риском удлинения интервала QT на фоне многокомпонентной терапии, что увеличивает вероятность серьезных кардиотоксических осложнений. В статье анализируются механизмы лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT при лечении пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ, включая *Бедаквилин*, *Моксифлоксацин*, *Клофаземин* и антиретровирусные препараты, и обсуждаются стратегии предотвращения аритмий. Рекомендации включают мониторинг интервала QT, контроль электролитного баланса и использование генетического тестирования для персонализированного подхода к терапии. Исследование направлено на улучшение безопасности и эффективности лечения, способствуя уменьшению смертности среди пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ.

Ключевые слова: удлинение интервала QT, коинфекция ТБ/ВИЧ, кардиотоксичность, лекарственные взаимодействия, мониторинг.

Introducere.

Co-infecția TB/HIV rămâne o cauză majoră de mortalitate în rândul persoanelor cu HIV, în ciuda progreselor în terapia antiretrovirală (TARV) și prevenire. În 2021, peste 214.000 de decese au fost înregistrate la pacienți co-infecțați, subliniind necesitatea îmbunătățirii siguranței tratamentului [WHO GTB 2023].

Un obstacol major în tratamentul co-infecției este toxicitatea terapiei combinate. Medicamentele noi, precum *Bedaquilinum*, *Clofazeminum*, *Delamanidum* și *Moxifloxacinum*, au îmbunătățit gestionarea infecției, dar au crescut riscul de cardiotoxicitate, în special prelungirea intervalului QT, asociată cu complicații grave, inclusiv torsada vârfurilor și moarte subită cardiacă [Evans et al., 2019].

Gestionarea intervalului QT este esențială în prescrierea tratamentelor antituberculoase și antiretrovirale, deoarece interacțiunile medicamentoase pot amplifica riscurile cardiace. Aceasta impune monitorizarea constantă a funcției cardiace și adaptarea schemei terapeutice pentru a minimiza efectele adverse [Borisov et al., 2017; Polanski et al., 2020].

Scopul acestui studiu este analiza datelor existente privind prelungirea intervalului QT indusă de medicamente la pacienții cu co-infecție TB/HIV. Se acordă atenție mecanismului de interacțiune a medicamentelor, evaluării riscurilor de prelungire a intervalului QT și elaborării de recomandări clinice pentru monitorizarea și prevenirea complicațiilor asociate cu prelungirea intervalului QT [Mase, S. R., et al. 2018].

Materiale și metode.

În acest studiu a fost utilizată metoda analizei sistematice a literaturii științifice pentru evaluarea impactului medicamentelor antiretrovirale și antituberculoase asupra intervalului QT la pacienții cu co-infecție TB/HIV. Sursele de date au inclus articole recenzate, studii clinice și recomandări ale organizațiilor internaționale, precum OMS [WHO, 2023]. Parametrii principali analizați au fost durata intervalului QT, frecvența efectelor secundare și riscul de aritmii asociate interacțiunilor medicamentoase.

Rezultate și discuții.

Patofiziologia co-infecției TB/HIV

Virusul imunodeficienței umane (HIV) este un retrovirus care afectează celulele sistemului imunitar, în special limfocitele T CD4+, ceea ce duce la o pierdere treptată a funcțiilor imunitare. Virusul imunodeficienței umane se leagă de receptorii CD4 de pe suprafața limfocitelor T și pătrunde în celulă, unde se integrează în genomul acesteia și începe replicarea. Ca urmare, celulele CD4+ sunt distruse, ceea ce determină scăderea numărului lor și, implicit, pierderea controlului asupra infecțiilor și bolilor tumorale. Când nivelul de CD4+ scade sub pragul critic (200 celule/ μ l), se dezvoltă sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA), caracterizat printr-o susceptibilitate ridicată la infecții oportuniste, cum ar fi tuberculoza [Meintjes, Graeme, et al. 2020].

Pentru pacienții care trăiesc cu HIV (PTH), tuberculoza rămâne una dintre principalele cauze de mortalitate, deoarece infecția cu HIV accelerează trecerea infecției tuberculoase la forma activă a TB. La pacienții cu co-infecție TB/HIV, tuberculoza are o manifestare mai agresivă, afectând adesea organe extrapulmonare din cauza imunității compromise, iar simptomele atenuate pot întârzia diagnosticul și tratamentul. Conform unui studiu efectuat în Africa

de Sud, la PTH se observă forme extrapulmonare de tuberculoză, precum meningita tuberculoasă și TB miliară, crescând riscul de deces [Meintjes et al., 2008].

Tratamentul co-infecției TB/HIV necesită administrarea combinată de antiretrovirale și antituberculoase, ceea ce poate provoca interacțiuni medicamentoase și complicații, inclusiv prelungirea intervalului QT. Medicamentele antituberculoase pot afecta farmacocinetica TARV, reducând eficacitatea tratamentului HIV și complicând gestionarea infecției [Burger et al., 2009, Martîniuc, C. I., et al. 2018].

Conform Protocolului clinic național „Tuberculoza la adult” (PCN-123, Chișinău, 2024), tratamentul co-infecției TB/HIV presupune administrarea simultană a terapiei antituberculoase și a TARV, cu monitorizarea atentă a efectelor adverse. Se recomandă inițierea TARV în primele 2-8 săptămâni de la începerea tratamentului TB, pentru a reduce mortalitatea și a îmbunătăți prognosticul.

Schema de primă linie pentru adulți și adolescenți include Dolutegravirum (inhibitor de integrază) combinat cu doi inhibitori nucleoz(t)idici ai revers transcriptazei (NRTI), de obicei Tenofovirum și Lamivudinum. Rifampicinum poate reduce concentrațiile plasmatice ale unor antiretrovirale, necesitând ajustări de doză sau modificarea regimului TARV [PCN-211, 2022].

Co-infecția TB/HIV este un proces patologic complex, în care fiecare infecție accelerează progresia celeilalte. Activarea imună cronică asociată co-infecției amplifică riscul cardiovascular, iar inflamația persistentă și citokinele crescute contribuie la disfuncție endotelială și hipercoagulabilitate. Efectul combinat al infecției și toxicității medicamentelor sporește riscul cardiotoxicității, incluzând prelungirea intervalului QT [Evans et al., 2019].

Intervalul QT și semnificația clinică

Intervalul QT pe ECG reprezintă timpul total de depolarizare și repolarizare ventriculară și este esențial pentru evaluarea stabilității ritmului cardiac. Prolungirea QT indică riscul aritmiilor severe, inclusiv torsada vârfurilor [Moss, 2003]. Pentru standardizare se folosește QT corectat (QTc), cu formula lui Fridericia (QTcF) recomandată în ftiziopneumologie, oferind o evaluare mai precisă la frecvențe cardiace variabile.

Conform ghidului ICH E14 (2022), QTc peste 500 ms este considerat critic, indiferent de sex, iar severitatea prelungirii determină abordarea de monitorizare. QTcF de 450–480 ms necesită monitorizare intensivă, inclusiv efectuarea unui ECG cel puțin o dată pe săptămână până la revenirea QTcF la valorile normale. QTcF între 481–500 ms impune

evaluări ECG frecvente și corecții electrolitice. La valori de peste 501 ms, fără aritmie severă, este indicată întreruperea medicamentelor cauzatoare și, uneori, spitalizarea. Dacă QTcF depășește 501 ms și apar aritmii severe, tratamentul necesită spitalizare și întreruperea imediată a medicamentelor implicate [ICH guideline E14/S7B, NCI CTCAE v.4.03, 2010].

Prelungirea intervalului QT poate fi asociată cu diferiți factori, cum ar fi dezechilibrele electrolitice, comorbiditățile (inclusiv anomalii genetice, cum ar fi sindromul de QT lung) și, frecvent, utilizarea medicamentelor [WHO, Module 6].

Prelungirea intervalului QT indusă de medicamente

În terapia ARV, combinații precum Lopinavir/Ritonavir sunt frecvent asociate cu prelungirea QT, deoarece Ritonavir inhibă citocromul P450, ducând la acumularea de metaboliți cardiotoxici [Saitoh et al., 2018]. Riscul este crescut dacă TARV este administrat cu *Moxifloxacinum*, care, prin blocarea canalelor ionice, accentuează riscul de prelungire a QT [Stover et al., 2017; Evans et al., 2019].

Interacțiunile farmacocinetice între TARV și medicamentele antituberculoase complică tratamentul. *Rifampicinum* accelerează metabolismul inhibitorilor de protează, iar Ritonavirul încetinește eliminarea altor compuși, amplificând riscul cardiotoxic [Mase et al., 2018]. Combinația de *Bedaquilinum*, *Moxifloxacinum*, *Clofazeminum* necesită monitorizare atentă a QT și ajustări de terapie pentru a preveni aritmiile potențial letale [Burger et al., 2009].

Frecvența și riscurile prelungirii intervalului QT la pacienții cu co-infecție TB/HIV

Prelungirea intervalului QT este un efect secundar frecvent și riscant la pacienții cu co-infecție TB/HIV care primesc terapii combinate cu medicamente antituberculoase și antiretrovirale. Aproximativ 20% dintre pacienții cu TB MDR tratați cu *Bedaquilinum* și *Moxifloxacinum* prezintă o prelungire semnificativă a QT, ceea ce necesită monitorizarea frecventă a funcției cardiovasculare, având în vedere vulnerabilitatea acestui grup [Borisov et al., 2017; Mase et al., 2018].

Pacienții co-infecțați sunt expuși unui risc crescut de aritmii severe, cum ar fi torsada vârfurilor, ce poate duce la moarte subită cardiacă. În special, un QTc peste 500 ms necesită intervenție imediată și reevaluarea schemei de tratament [Mase, S. R., et al. 2018; Reddy et al., 2017].

Infecția cronică și activarea sistemului de coagulare în co-infecția TB/HIV cresc riscul de disfuncții vasculare și aritmii. Nivelurile ridicate de citokine proinflamatorii și dezechilibrele electrolitice sporesc probabilitatea complicațiilor cardiotoxice,

subliniind necesitatea monitorizării regulate a intervalului QT și ajustării tratamentului pentru siguranța pacienților [Meintjes, Graeme, et al. 2020; Yin et al., 2016].

Interacțiunile farmacologice care provoacă prelungirea intervalului QT

Terapia multicomponentă la pacienții cu co-infecție TB/HIV prezintă un risc semnificativ de prelungire a intervalului QT. Una dintre cele mai periculoase combinații este cea între *Bedaquilinum* și *Moxifloxacinum*, utilizată în tratamentul tuberculozei cu multidrogrezistență (TB MDR). *Bedaquilinum*, prin inhibarea canalelor de potasiu, prelungeste intervalul QT, iar *Moxifloxacinum*, acționând asupra canalelor hERG ale inimii, amplifică acest efect. *Clofaziminum* influențează activitatea cardiacă prin perturbarea funcției pompei de sodiu-potasiu ATP-ază și a canalelor de potasiu, prelungind astfel intervalul QT. Aceste efecte cresc susceptibilitatea la aritmii periculoase, inclusiv torsada de pointes [Borisov et al., 2017; Stover et al., 2017].

Riscuri suplimentare sunt asociate și cu utilizarea *Lopinavir/Ritonavir*, un medicament frecvent folosit în schemele de terapie antiretrovirală. Acest medicament, în combinație cu agenți antituberculoși precum *Rifampicinum* și *Isoniazidum*, inhibă metabolismul altor compuși cardiotoxici prin inhibarea enzimelor citocromului P450. Aceasta duce la acumularea metaboliților în organism, amplificând impactul asupra activității cardiace și crescând probabilitatea prelungirii intervalului QT. În cazul acestor combinații, este necesar un control ECG regulat și, dacă este necesar, reducerea dozelor [Saitoh et al., 2018].

Recomandări clinice și algoritmi pentru monitorizarea intervalului QT

- **Evaluarea inițială:** Înainte de începerea tratamentului cu *Bedaquilinum*, *Moxifloxacinum* și alte medicamente cardiotoxice, se recomandă efectuarea unui ECG pentru stabilirea valorii inițiale a QT, urmată de monitorizare ECG la fiecare două săptămâni în primele luni și apoi lunar [Mase et al., 2018; WHO, 2021].

- **Controlul electroliților:** Menținerea nivelurilor normale de potasiu și magneziu este esențială pentru prevenirea prelungirii QT. Electroliții trebuie verificați și corecți înainte de tratament și monitorizați regulat la pacienții cu risc de dezechilibru [Evans et al., 2019].

- **Individualizarea tratamentului:** Pentru pacienții cu predispoziție genetică la prelungirea QT (ex. mutațiile SCN5A, KCNH2), se recomandă ajustarea dozelor și utilizarea schemelor adaptate, cu testare genetică atunci când este posibil [Iyer et al., 2019].

• *Terapia de susținere:* La pacienții cu QT prelungit, utilizarea beta-blocantelor sau antiaritmicele poate preveni aritmiile severe, dar necesită studii suplimentare pentru stabilirea dozelor optime [Mase, S. R., et al. 2018].

• *Educația pacientului:* Pacienții și aparținătorii trebuie să fie informați asupra simptomelor de aritmie (amețeli, palpitații, pierderea cunoștinței), pentru a obține asistență medicală rapidă [WHO, 2021].

• *Monitorizarea prin dispozitive ECG portabile:* Telemedicina și dispozitivele portabile permit pacienților să monitorizeze QT în timp real și să transmită datele către specialiști, fiind utilă pentru cei cu risc ridicat de cardiotoxicitate [Esmail et al., 2018].

• *Utilizarea biomarkerilor:* Biomarkerii precum troponina cardiacă pot detecta cardiotoxicitatea înainte de modificările ECG, facilitând ajustarea terapiei [Hughes et al., 2019].

• *Inteligența artificială:* Modelele IA pot evalua riscul de prelungire a QT pe baza istoricului cardiac, electroliților și medicamentelor, contribuind la adaptarea schemei de tratament pentru pacienții cu risc crescut [Ali et al., 2024].

Concluzii.

Prelungirea intervalului QT indusă de medicamente reprezintă un risc major pentru pacienții cu co-infecție TB/HIV, din cauza cardiotoxicității combinate a tratamentelor antiretrovirale și antituberculoase. Inflamația cronică, imunitatea compromisă și interacțiunile medicamentoase frecvente cresc și mai mult riscul, făcând monitorizarea ECG esențială pentru prevenirea aritmiilor fatale [Borisov et al., 2017; Evans et al., 2019].

Pentru creșterea siguranței și eficienței tratamentului pacienților cu co-infecție TB/HIV, este necesară o investigație suplimentară a mecanismelor interacțiunilor medicamentoase care influențează intervalul QT și identificarea factorilor genetici care predispun la cardiotoxicitate. Cercetările suplimentare pentru dezvoltarea de medicamente antituberculoase noi, cu un impact mai redus asupra intervalului QT, ar putea diminua efectele adverse și îmbunătăți calitatea vieții pacienților. Un domeniu important rămâne, de asemenea, dezvoltarea unor abordări terapeutice alternative, care să minimizeze efectul cumulativ al terapiei combinate [Saitoh et al., 2018].

Bibliografie.

1. Borisov S, Keertan D, Martin E. *Bedaquiline Improves Outcomes Among Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Multicentre Study*. The European Respiratory Journal, vol. 49, no. 5, 2017, p. 1700387,
2. Inesa N, Rita M, Aelita P, Stephanie Y, Vishwanath V. *HIV–TB Coinfection: Current Therapeutic Approaches and Drug Interactions*. PubMed, 2024 Feb 21;16(3):321.
3. K S Sachdeva, A K Bhatnagar, A Bhaskar, N Singla, R Sridhar, B Ramraj, A Athawale, R Solanki, S R Baruah, Y Patel, R Ramachandran, C Padmapriyadarsini. *QTc prolongation with bedaquiline treatment for drug-resistant pulmonary TB in a programmatic setting*. PubMed, 2023.
4. ICH Guideline E14/S7B: *Clinical and Nonclinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential - Questions and Answers - Step 5*, 2022.
5. Mohammed Ibn-Mas'ud D, Safah K, Farah W, Lina M N, Unwam E, Jumbo & AE. *What is polypharmacy in people living with HIV/AIDS? A systematic review*. AIDS Research and Therapy volume 19, Article number: 37 (2022).
6. Martiniuc, C. I., and Pisarenco, S. V. *Prolongation of QT Interval During Chemotherapy of Pulmonary Tuberculosis*. Tuberculosis and Lung Diseases, vol. 96, no. 6, 2018, p. 66.
7. Sharon I, Kathy B, Eric N, Alison D G, James M. *QT Interval Prolongation in People Treated With Bedaquiline for Drug-Resistant Tuberculosis Under Programmatic Conditions: A Retrospective Cohort Study*. Open Forum Infect Dis. 2021 Aug 1;8(8):ofab413.
8. Graeme M, James C M, James N, Gary M. *Management of Active Tuberculosis in Adults with HIV*. The Lancet HIV, 2019 Jul;6(7):e463-e474.
9. *NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events*, version 4.03, 14 June 2010. National Institutes of Health National Cancer Institute.
10. Ostroumova, O. D., and Goloborodova, I. V. *Drug-Induced QT Interval Prolongation: Prevalence, Risk Factors, Treatment, and Prevention*. *Consilium Medicum*, vol. 21, no. 5, 2019, pp. 62-67,
11. Richard A M, Vincent C, Rajesh T G, Daniel RK, Henry S. *Coadministration of lopinavir/ritonavir and rifampicin in HIV and tuberculosis co-infected adults in South Africa*. PubMed, 2012;7(9):e44793.
12. *Protocol Clinic National "Tuberculoza la Adult"*. (Ediția VI) PCN-I23. Chișinău, 2024, p. 208.
13. *Protocol Clinic Național "Infecția cu HIV la adult și adolescent"* (ediția III) PCN – 211, Chișinău, 2022
14. WHO Operational Handbook on Tuberculosis. Module 6: *Tuberculosis and Comorbidities*. 2nd ed., World Health Organization, 2024, Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
15. World Health Organization (WHO). *Global Tuberculosis Report 2024*. 29 October 2024. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024>.