

# Лечение сочетанной патологии ТБ/сахарный диабет: необходимость строгого гликемического контроля, обзор лекарственных взаимодействий (включая препараты модифицированных укороченных схем лечения)

Нана Кирия  
НЦТЛЗ, зам.директора  
Проф., эксперт ВМК

5 февраля, 2021

# Сахарный диабет и туберкулез

*Больные ТБ с СД могут столкнуться с худшими исходами, чем пациенты без СД, по нескольким причинам:*

- ❑ по исследованиям *in vivo* и *in vitro*, СД влияет на врожденные и адаптивные иммунные реакции, необходимые для борьбы с инфекцией ТБ;
- ❑ снижение способности бороться с инфекцией, вероятно, может привести к смерти, связанной с ТБ, среди людей с СД; также возможно, что эти пациенты умирают во время противотуберкулезного лечения, с большей вероятностью, из-за осложнений, связанных с СД (болезни сердца, инсульт и почечная недостаточность);
- ❑ СД может влиять на фармакокинетику противотуберкулезных препаратов, снижая их бактерицидную активность;
- ❑ применение рифампицина может повлиять на фармакокинетику гипогликемических средств (глибурид, росиглитазон), что препятствует контролю уровня глюкозы. Все эти фармакодинамические взаимодействия могут способствовать ухудшению результатов у больных ТБ/СД;
- ❑ у некоторых пациентов с СД может быть почечная недостаточность, что требует точной настройки дозы или интервала приема из-за потенциальной токсичности (кумуляция медикаментов, потенциальное разбавление посредством гемодиализа);
- ❑ пациенты с СД могут столкнуться с более высокой вероятностью рецидива ТБ из-за снижения иммунитета.

# Скрининг больных туберкулезом на сахарный диабет

*ВНО и UNION рекомендуют проверять всех взрослых  
больных туберкулезом на сахарный диабет*

При ограниченных ресурсах более рентабельно проведение целевого обследования .

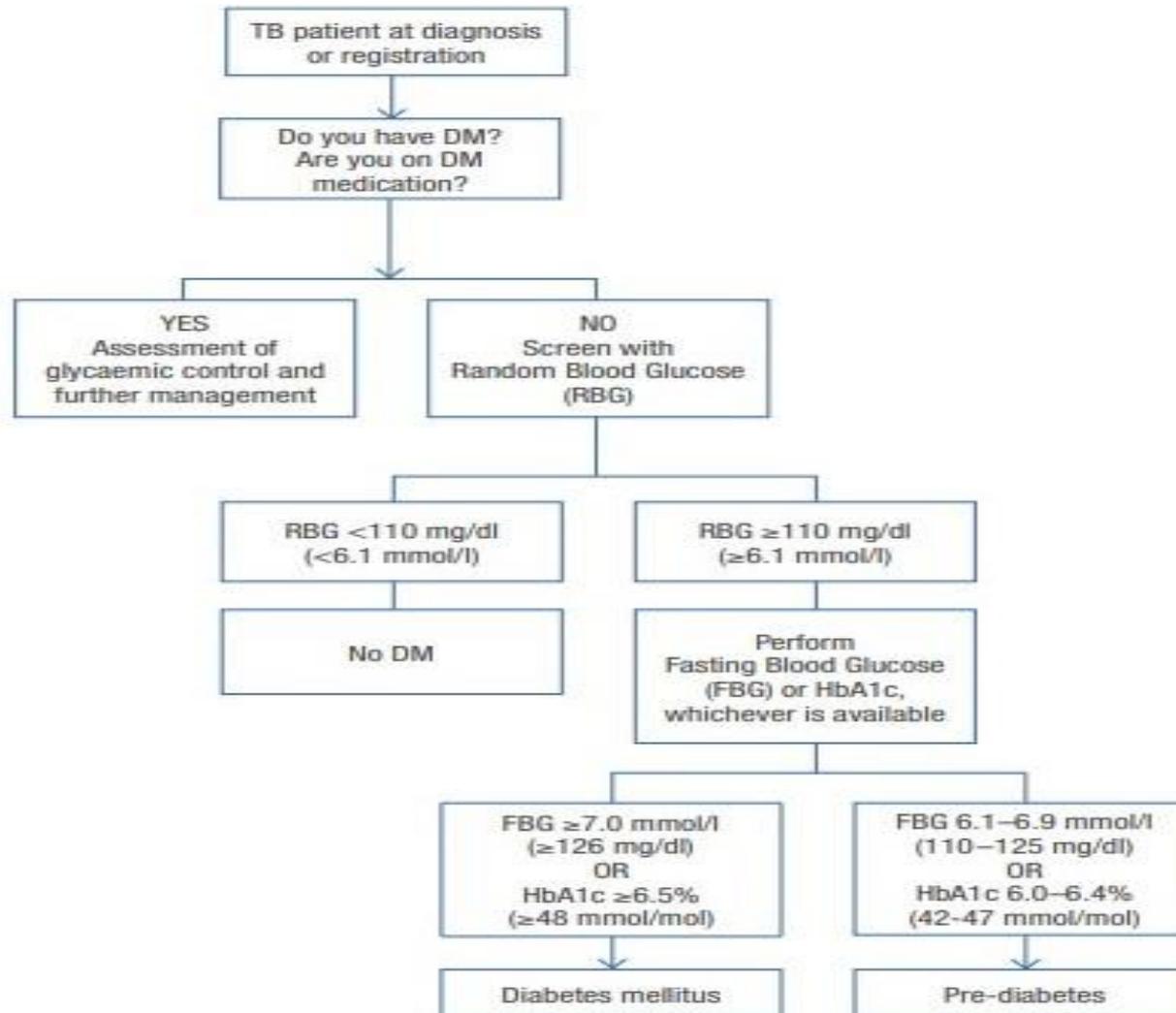
Целевыми группами можно рассматривать больных туберкулезом :

- ❑ в возрасте 40 лет и старше;
- ❑ с избыточным весом или ожирением (с индексом массы тела 25 и выше);
- ❑ с семейной историей СД;
- ❑ злоупотребляющих алкоголем;
- ❑ с предыдущим гестационным СД или предыдущим пре- СД.

# Скрининг больных туберкулезом на сахарный диабет

- Во время постановки диагноза и регистрации больных туберкулезом следует сначала спросить, известно ли, что у них уже имеется СД, и принимают ли они какие-либо лекарства от СД. У этих пациентов должен быть оценен гликемический контроль с помощью HbA1c или FBC (в зависимости от того, какой тест доступен и удобен) и провести дальнейшее лечение на основе полученных результатов;
- Пациентам с туберкулезом, которые заявляют, что у них нет СД, следует предложить однократное измерение RBC на данном этапе для выявления тех, кто находится в группе риска и требует дальнейшего исследования с помощью FBC или HbA1c.

# Алгоритм диагностики СД у больных туберкулезом



# Скрининг больных туберкулезом на сахарный диабет

## *Основные тесты для диагностики СД*

- ❑ Глюкозотолерантный тест (ОГТТ);
- ❑ Уровень глюкозы в крови натощак (FBG);
- ❑ Гликированный гемоглобин (HbA1c).

(рекомендация WHO и  
American Diabetes Association)

# Скрининг больных туберкулезом на сахарный диабет

<b>FBG &lt; 6.1 mmol/l (&lt; 110 mg/dl)</b>	Больной ТБ с низким риском развития СД и дальнейшее исследование не требуется
<b>FBG ≥ 6.1 mmol/l (&lt; 110 mg/dl)</b>	Больной туберкулезом требует дальнейшего обследования. Это можно сделать в тот же день с использованием HbA1c или в другой день натощак тестом FBG
<b>HbA1c ≥ 6,5% (≥ 48 mmol/mol)</b>	У пациента диагностирован СД
<b>FBG ≥ 7.0 mmol/l (≥ 126 mg/dl):</b>	У пациента диагностирован СД

# Лечение сахарного диабета у больных туберкулезом

Важными аспектами успешного лечения туберкулеза у пациента с СД является достижение хорошего гликемического контроля как можно раньше и его поддержание на протяжении всего курса противотуберкулезного лечения, не вызывая лекарственного взаимодействия или побочных эффектов. Строгий контроль гликемии делает противотуберкулезные препараты более эффективными. Это также необходимо для лучшего клинического, радиологического и бактериологического разрешения болезни. Гликемическая цель для пациента с сопутствующей патологией ТБ/СД такая же, как у самого СД. Однако могут потребоваться индивидуализированные гликемические цели, учитывая

- возраст пациента
- продолжительность СД
- риск нежелательных явлений (гипогликемия, нефропатия, нейропатия, дисфункция печени).

# Цели для контроля уровня глюкозы во время лечения ТБ.

Метод исследования	Цели
уровень глюкозы в крови натощак (FBG)	<10 mmol/l (<180 mg/dl)
концентрация глюкозы в плазме после еды (PPG)	<11.1 mmol/l (<200 mg/dl)
HbA1c	<8%

# Лечение сахарного диабета у больных туберкулезом

*Несколько факторов, за исключением лекарственного взаимодействия, определяют выбор противодиабетических препаратов, которые будут использоваться у больных туберкулезом, например, доступность, стоимость, простота введения и безопасность. Проблемы безопасности включают:*

- ❑ гипогликемия, вызванная сульфонилмочевинной и инсулином;
- ❑ лактоацидоз (особенно в условиях гипоксии) с применением бегуанидов;
- ❑ жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта, связанные с бигуанидами, меглитинидами и ингибиторами альфа-глюкозидазы;
- ❑ гиперчувствительность к сульфонилмочевинам (которая может перекрываться с побочными эффектами противотуберкулезных препаратов).

## Лечение сахарного диабета у больных туберкулезом

*Какие глюкозопонижающие препараты следует использовать у больных туберкулезом?*

- ❑ *метформин*
- ❑ *SU*
- ❑ *инсулин*

Новые препараты для лечения СД, такие как препараты на основе инкретина–инкретиномиметики (агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 / GLP1–RI и ингибиторы дипептидилпептидазы 4 / DPP4–i) и ингибиторы натрий– глюкозно транспортера 2 типа / SGLT2–i), как правило, недоступны для людей с ограниченными ресурсами, кроме того, меньше информации об их применении у больных туберкулезом

# Лечение сахарного диабета у больных туберкулезом

## Инсулин

- ❑ является предпочтительным средством для контроля диабета у больных туберкулезом;
- ❑ обладает анаболическим действием (улучшает аппетит и способствует увеличению веса у истощенных больных туберкулезом, помимо уменьшения количества таблеток);
- ❑ является лучшим средством для наиболее быстрого снижения HbA1c;
- ❑ является лучшим лекарством от СД для пациентов с сопутствующей нефропатией / гепатотоксичностью и противопоказанием для пероральных антидиабетических препаратов (OAD);
- ❑ желательно назначать на протяжении всего курса противотуберкулезного лечения.

# Лечение сахарного диабета у больных туберкулезом

*Метформин , как гипогликемическое средство в сочетании с лечением туберкулеза*

- сахаропонижающее средство первого выбора, рекомендованное при СД 2 типа, включая пациентов с туберкулезом. Его преимущества включают:
  - ❖ обширный опыт его использования;
  - ❖ чрезвычайно низкий риск гипогликемии;
  - ❖ Эффективность;
  - ❖ низкую стоимость;
  - ❖ применение при сердечно–сосудистых заболеваниях;
  - ❖ отсутствие клинически значимого взаимодействия с рифампицином ;
  - ❖ потенциальную пользу от самого ТБ.
- побочные эффекты со стороны желудочно–кишечного тракта и, в редких случаях, развитие лактоацидоза, который может быть фатальным, если его не распознать и не лечить.(В условиях ограниченных ресурсов трудно диагностировать лактоацидоз, поэтому это состояние необходимо заподозрить у любого пациента с СД и ТБ, получающего метформин, состояние которого ухудшается в процессе лечения ТБ).
- Начальную дозу 500 мг 1 раз в день можно увеличить до 1000 мг 2 раза в день или 500 мг 2 раза в день для пациентов с почечным клиренсом (pСКФ) <50 мл / мин.

# Лечение сахарного диабета у больных туберкулезом

## *Препараты сульфонилмочевины в качестве гипогликемического средства в сочетании с лечением туберкулеза*

- препараты второго выбора, снижающие уровень глюкозы в крови, которые можно использовать в качестве «дополнений» к метформину, если только метформин неэффективен, или если имеется непереносимость или противопоказания к метформину. Наиболее широко используемые SU – это гликлазид, глибенкламид, глимепирид и глипизид;
- *Недостатки*
  - а) риск гипогликемии;
  - б) сильное взаимодействие с рифампицином, которое приводит к снижению их эффективности на 30–80%.

*Рифампицин увеличивает печеночный метаболизм всех производных сульфонилмочевины, наиболее широко применяемого класса пероральных лекарств от диабета во всем мире. Этот эффект на производные сульфонилмочевины сильно различается у разных людей, что затрудняет корректировку дозы и увеличивает риск гипергликемии или гипогликемии у пациента. Индивидуальные различия в индукции метаболизма лекарств от диабета затрудняют корректировку дозы, когда лечение рифампицином прерывается или прекращается; то же самое верно и для большинства других пероральных противодиабетических препаратов.*

# Ведение СД при ТБ: инсулинотерапия

Ведение СД при ТБ должно быть агрессивным. Оптимальный гликемический контроль приводит к лучшему исходу для пациента; поэтому необходимо предпринять энергичные усилия для достижения такого контроля. Однако этот подход должен быть сбалансирован с учетом возможного вреда и дополнительных усилий, необходимых для реализации. Могут потребоваться персонализированные прагматические целевые показатели гликемии, учитывающие множество факторов, таких как тяжесть и прогноз туберкулеза у конкретного пациента, риск нежелательных явлений ( гипогликемия), продолжительность диабета, сопутствующие заболевания, возраст, возможности пациента и предпочтения в лечении, а также доступные ресурсы. Для обеспечения хорошего гликемического контроля необходим частый мониторинг. Следует рекомендовать самостоятельное измерение уровня глюкозы в крови.

## Менеджмент СД при ТБ: инсулинотерапия

- ❑ Инсулиновую терапию следует начинать с самого начала. Американская ассоциация клинических эндокринологов рекомендует использовать современные инсулины или аналоги инсулина, поскольку они более предсказуемы по действию и реже вызывают гипогликемию, а также не включают специфических лекарственных взаимодействий. Использование традиционных человеческих инсулинов не рекомендуется;
- ❑ Если у пациента с СД, получающего инсулин, развивается туберкулез, дозу инсулина следует скорректировать в соответствии с требованиями;
- ❑ Если у пациента с СД, получающего ОАД, развивается туберкулез, его следует перевести на инсулин с ОАД;
- ❑ Если СД впервые обнаружен у больного туберкулезом, пациенту следует начать лечение инсулином для контроля диабета.

# Лечение сахарного диабета у больных туберкулезом

- ❑ Инсулин показан в случае тяжелой гипергликемии (например, HbA1c > 10% или FBG > 15 ммоль / л (> 270 мг / дл), или если цели по контролю глюкозы не могут быть достигнуты с помощью метформина и других использование инсулина обычно сопровождается необходимостью самостоятельного контроля уровня глюкозы в крови с помощью глюкометров.
- ❑ Если пациент принимает метформин, рекомендовано продолжить; если пациент принимает другие пероральные глюкозопонижающие препараты, желательно переход на метформин, который не взаимодействует с рифампицином.
- ❑ Обеспечить соответствующие инструкции по питанию.
- ❑ пациентам с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями (или имеющих в анамнезе инфаркт или инсульт) следует назначить аспирин.

# Лечение сахарного диабета у больных туберкулезом

## Характеристика глюкозопонижающих препаратов, используемых для лечения СД у больных туберкулезом

Characteristic	Metformin**	Sulphonylureaderivates	Insulin
Drug of choice	First choice	Add-on Used in case there is a contraindication or intolerance to metformin	Use if targets for HbA1c or FBG cannot be reached or if there is symptomatic hyperglycaemia
Risk of hypoglycaemia	No	Yes	Yes
Contraindication if eGFR<30 ml/min * dose (od = once a day; bid = twice a day)	500 mg od or bid, titrated to a maximum dose of 2,000 mg daily	Gliclazide 40–80 mg OD Glibenclamide 2.5–5 mg OD Glimepiride 1–2 mg OD Glipizide 5 mg OD	10 units basal insulin per day as the starting point
Interaction with rifampicin	Not clinically relevant	Yes, 30–80% lower efficacy with rifampicin	None
Main side effects	Gastrointestinal Lactic acidosis	Hypoglycaemia	Hypoglycaemia
Use in reduced kidney function(GFR = glomerular filtration rate)	Dose adjustment if eGFR Contraindication if eGFR<30 ml/min *	Increased risk of hypoglycaemia Preference gliclazide	Can be safely used
Cardiovascular events	Recognised benefit	Neutral	Neutral

# Менеджмент уровня HbA1c или уровня глюкозы в крови перед началом противотуберкулёзного лечения

HbA1c или FBG перед началом лечения	ТБ больной с впервые диагностированным СД	ТБ больной, получающий лечение от СД
<i>Если HbA1c &lt;8% или FBG &lt;10.0 mmol/l (180 mg/dl)</i>	<i>Никаких дальнейших немедленных действий не предпринимается; повторно оценить уровень глюкозы в крови через 2 месяца и еще раз по окончании лечения ТБ</i>	<i>пациент продолжает назначенное лечение от СД</i>
<i>Если HbA1c ≥8% но меньше less than 10% или FBG ≥10 mmol/l (180 mg/dl) но меньше чем 15 mmol/l (270 mg/dl)</i>	<i>Назначить прием метформина в дозе 500 мг один раз в день, пересмотреть его через две недели и увеличить дозу до 500 мг два раза в день. изменить тактику лечения, если уровень глюкозы в крови не снижается.</i>	<i>Усилить назначенное лечение и пересмотреть его через 1–2 недели</i>

# Наиболее частые побочные эффекты четырех основных противотуберкулезных препаратов, их связь с СД предлагаемые методы лечения

<i>медикамент</i>	<i>Нежелательные явления</i>	<i>Связь с DM</i>	<i>менеджмент</i>
изониазид	Периферическая нейропатия Гепатит	Может усугубляться по причине СД	Назначить пиридоксин, отменить все лекарства
рифампицин	Жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта, Гепатит Красная моча	Может усугубляться метформинном	Симптоматическое лечение; отменить все лекарства
пиразинамид	Артралгия Гепатит	Артралгия и гепатотоксичность могут чаще встречаться при СД.	Аспирин или НПВП отменить все лекарства
этамбутол	Ретро-бульбарный неврит	Может усугубляться при диабетической ретинопатии	отменить все лекарства

# Программные вопросы, связанные с лечением

и уходом за пациентами с ТБ /СД

Соображения



Продолжительность  
противоТБ лечения

4 HRZE/2 HR

- Повышенная частота неэффективности лечения и рецидивов туберкулеза свидетельствует о необходимости рассмотреть возможность длительного лечения; это должно быть оценено в официальных клинических испытаниях;
- Причины повышенной неэффективности и рецидива ТБ неизвестны и включают более обширное поражение при ТБ, измененный иммунный ответ на СД, снижение концентрации противотуберкулёзных препаратов

# Программные вопросы, связанные с лечением и уходом за пациентами с ТБ и СД

<i>Программный вопрос</i>	<i>Вмешательство</i>	<i>Соображения</i>
токсичность препаратов		
	Н и СД	Периферическая нейропатия, вызванная как изониазидом, так и сахарным диабетом. Используйте дополнительный пиридоксин;
	Е и СД	Е-индуцированные глазные эффекты и ретинопатия, вызванная СД;
	Метформин и противотуберкулезные препараты	Желудочно-кишечная токсичность метформина и противотуберкулезных препаратов.;
	все препараты	лактоацидоз с потенциально летальным исходом в результате взаимодействия с INH; более интенсивный лабораторный мониторинг пациентов с СД и туберкулезом

# Программные вопросы, связанные с лечением и уходом за пациентами с ТБ и СД

<i>Программный вопрос</i>	<i>Вмешательство</i>	<i>Соображения</i>
Приверженность к лечению	Приверженность к лечению может быть нарушена из-за симптомов обоих заболеваний, большого количества таблеток и побочных эффектов лекарств	<input type="checkbox"/> Соблюдение режима лечения может быть нарушено из-за симптомов обоих заболеваний, большого количества таблеток, побочных эффектов лекарств; <input type="checkbox"/> Соответствующее обучение пациентов, использование комбинаций фиксированных доз противотуберкулезных препаратов.
ТБ Инфекционный контроль	Убедитесь, что клиники СД оборудованы хорошей вентиляцией – открывайте окна, световые люки	Требуется дополнительная информация о роли клиник СД в содействии передачи <i>Mycobacterium tuberculosis</i>

# Программные вопросы, связанные с лечением и уходом за пациентами с ТБ и СД

<i>Программный вопрос</i>	<i>Вмешательство</i>	<i>Considerations</i>
изменение образа жизни	Побуждение пациентов бросить курить и снизить потребление алкоголя Рекомендации по питанию	<ul style="list-style-type: none"><li>❑ курение и алкоголь являются факторами риска туберкулеза и ставят под угрозу результаты лечения неинфекционных заболеваний, таких как СД.</li><li>❑ Классические диетические рекомендации по контролю СД и ТБ могут быть противоречивыми: ограничение калорий для похудения (СД) или высокое потребление белка, высокое потребление калорий для набора веса (ТБ). Чтобы справиться с этим, медицинским работникам потребуется специальное руководство. Это также может дезориентировать пациентов, которым потребуется надлежащая консультация.</li><li>❑ Пациентам с СД необходимо ежедневная физическая активность, что может быть затруднено из-за состояния пациента при сопутствующем ТБ. По мере улучшения состояния пациента, можно постепенно увеличить физические нагрузки..</li></ul>

## СД и Р/МЛУ–ТБ

- ❑ СД и гипогликемические средства влияют на противотуберкулезное лечение ;
- ❑ ТБ, так и некоторые противотуберкулезные препараты влияют на уровень глюкозы при СД;
- ❑ СД может влиять на фармакокинетику различных препаратов, в том числе применяемых для лечения туберкулеза. СД может влиять на абсорбцию (из-за изменений подкожного жирового кровотока, мышечного кровотока и опорожнения желудка), распределение (из-за неферментативного гликирования альбумина), биотрансформацию (из-за регуляции ферментов / переносчиков, участвующих в этом процессе) и выведение лекарств (из-за нефропатии).

# Фармакокинетика: применение бедаквилина и деламанида у больных сахарным диабетом

Oral hypoglycemic agent	Sirturo <sup>®</sup> (bedaquiline)	Delyba <sup>®</sup> (delamanid)
<b>Meglitinides</b>		
Starlix <sup>®</sup> (nateglinide)	3A4	3A4
Prandin <sup>®</sup> (repaglinide)	3A4/2C8	3A4
<b>Thiazolidinediones</b>		
Actos <sup>®</sup> (pioglitazone)	3A4/2C8	3A4
Avandia <sup>®</sup> (rosiglitazone)	2C8	NC
<b>Sulfonylureas</b>		
Glyburide <sup>®</sup> (glibenclamide)	3A4	3A4
Diamicron <sup>®</sup> (gliclazide)	2C8	NC
Glurenorm <sup>®</sup> (gliquidone)	3A4	3A4
<b>DPP-IV inhibitors</b>		
Januvia <sup>®</sup> (sitagliptin)	3A4/2C8	3A4
Onglyza <sup>®</sup> (saxagliptin)	3A4	3A4
<b>Other</b>		
Cycloset <sup>®</sup> (bromocriptine mesylate)	3A4	3A4

**Abbreviations:** NC, no crossing; DPP-IV, dipeptidyl peptidase IV.

# Преимущества и недостатки применения аналогов инсулина метформина у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, получающих бедаквилин / деламанид

Clinical impact	Metformin	Insulin analogs
Advantages	<p>No interaction at the ABCB1, CYP3A4, or protein-binding site levels</p> <p>Anti-inflammatory properties</p> <p>No risk of QT prolongation</p>	<p>No interaction at the transporter or CYP3A4 levels</p> <p>Possible interaction at the protein-binding site (detemir, degludec)</p> <p>Anti-inflammatory, vasodilatory, and antioxidant properties</p> <p>No risk of QT prolongation</p> <p>More predictable hypoglycemic effect in severe infection compared to metformin</p> <p>Allowed in renal and hepatic impairment</p>
Disadvantages	Enhanced gastrointestinal toxicity	
	<p>Unpredictable hypoglycemic effect in severe infections</p> <p>Not allowed with renal or hepatic impairment</p>	Possibly increased risk of hypertensive episodes and muscle damage (glargine)

# Фармакокинетика: применение бемаквилина и деламанида у больных сахарным диабетом

фармакокинетические взаимодействия между бемаквилином / деламанидом и гипогликемическими средствами и их ожидаемые клинические эффекты



Interaction level	Possible pharmacokinetics	Expected clinical effects
Transporter level (ABCB1)	Inhibition of SU and SGLT-2 inhibitors	Lack of hypoglycemic efficacy
Protein-binding level	Competition for protein-binding sites (bedaquiline/delamanid vs SU, glinides, SGLT-2 inhibitors)	Unclear
Hepatic metabolism level	Decreased exposure to bedaquiline/delamanid with strong CYP3A4 inducers (bromocriptine)	Lack of antituberculosis efficacy
	Increased exposure to oral hypoglycemic agents mainly metabolized by CYP3A4 (nateglinide, sitagliptin, saxagliptin) due to inhibitory effect of M	Hypoglycemic episodes
	Increased exposure to bedaquiline in severe infection (downregulation of P450 expression)	Toxicity of bedaquiline
	Increased exposure to oral hypoglycemic agents in severe infections (downregulation of P450 expression)	Hypoglycemic episodes

**Note:** ABCB1 is a P-glycoprotein, and M2 is the bedaquiline metabolite.

Клинические соображения, связанные с применением бедаквилина и деламанида у пациентов с диабетом

### Почечная недостаточность

- Легкое нарушение функции почек (клиренс креатинина 50–80 мл / мин [CrCLN]), по-видимому, не влияет на экспозицию бедаквилина / деламанида, так как их почечная экскреция незначительна (<0,001% для бедаквилина и <5% для деламанида);
- у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или у пациентов, требовавшим гемодиализ или перитонеальный диализ, концентрации препарата могут быть повышены из-за изменения фармакокинетики лекарственного средства, опосредованного нарушением функции почек.
- бедаквилин следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (<30 мл / мин), но применение деламанида в этой группе пациентов не рекомендуется (Краткое описание характеристик продукта – SMPC)
- деламанид противопоказан пациентам с альбумином <2,8 г / дл

# Клинические соображения, связанные с применением бемаквиллина и деламаманида у пациентов с диабетом

## Печеночная недостаточность

Бемаквиллин и деламаманид не рекомендуют применять и у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (SmPC);

## Гипокалиемия

У пациентов с диабетом часто наблюдаются нарушения электролитного баланса, включая гипокалиемию в результате лечения инсулином, а также потерю K<sup>+</sup> со стороны желудочно-кишечного тракта или почек. Следует соблюдать особые меры предосторожности при назначении del или Bdq пациентам с гипокалиемией;

## Фосфолипидоз

Длительное применение бемаквиллина и деламаманида вызывают фосфолипидоз животных. Это открытие может представлять особый интерес для пациентов с диабетом, поскольку есть сообщения, предполагающие роли лекарственно-индуцированного фосфолипидоза в прогрессирующей почечной недостаточности у людей.

# Побочные реакции медикаментов

## сердечно-сосудистая система

- ❑ деламамид и бедаквилин метаболизируются CYP3A4, ингибиторы CYP3A4 могут дополнительно увеличивать интервал QTc, особенно мощный ингибитор CYP3A4 – SU и глинидные агенты (они ингибируют АТФ-зависимые K<sup>+</sup> каналы, задерживая время реполяризации и удлиняя QTc);
- ❑ Артериальная гипотензия часто наблюдалась в клинических исследованиях деламамидом. Патофизиология гипотонии, вызванной деламамидом, еще не ясна, но следует тщательно контролировать его одновременное применение с другими потенциально гипотензивными средствами.
- ❑ Сердечно-сосудистая токсичность не характерна для аналогов инсулина. Тем не менее, имеются многочисленные сообщения о случаях, описывающих эпизоды гипертонии при применении гларгина (Lantus) [SmPC не включает гипертензию в качестве возможного побочного эффекта]. Деламамид также вызывал гипертензию у пациентов с МЛУ / ТБ. Хотя причинно-следственная связь между артериальной гипертензией и воздействием гларгина еще не установлена, рекомендуется контролировать этот побочный эффект при сочетании гларгина и деламамидом.

### со стороны печени и желудочно-кишечные расстройства.

- ❑ особое внимание следует уделять одновременному применению бедаквилина, тиазолидиндионов и акарбозы, которые также известны своим гепатотоксическим потенциалом;
- ❑ рвота, диарея, тошнота и боль в верхней части живота могут усиливаться при сочетании бедаквилина / делаганида с бигуанидами, ингибиторами альфа-глюкозидазы, бромкриптином, глинидами и ингибиторами SGLT-2, которые также вызывают желудочно-кишечные расстройства, как и аналоги инсулина, GLP-1 агонисты рецепторов и прамлинтид;
- ❑ следует соблюдать осторожность при сочетании бедаквилина с ингибиторами DPP-IV, эксенатидом и агонистами рецепторов GLP-1, которые могут вызывать панкреатит или изменять ферменты поджелудочной железы.

# Побочные реакции медикаментов

## Возможности рабдомиолиза

- ❑ дегенеративные изменения скелетных мышц наблюдались у мышей, крыс и собак, получавших бедаквилин. Фиброгистиоцитарная инфильтрация и дегенерация мышечных волокон языка и четырехглавой мышцы были обнаружены у крыс, получавших в течение 13 недель бедаквилин в высоких дозах (24 мг / кг). Эта миопатия была обратимой через 12 недель после прекращения лечения. В клинических испытаниях бедаквилина не было зарегистрировано случаев рабдомиолиза. Однако миалгия описывалась как частый побочный эффект для бедаквилина и деламанида. Поскольку бедаквилин–индуцированное повреждение мышц является обратимым, риск возможных мышечных воздействий может не перевешивать преимущества, которые дает этот препарат для лечения МЛУ–ТБ. Однако сочетание бедаквилина с другими препаратами, которые могут вызвать повреждение мышц, такими как пиоглитазон или инсулин гларгин, может быть опасным. Сообщалось, что пиоглитазон вызывает тяжелый острый рабдомиолиз с дозозависимой миалгией в качестве распространенного побочного эффекта. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить способность бедаквилина вызывать рабдомиолиз у людей и последствия его одновременного применения с другими агентами, которые потенциально могут вызвать повреждение мышц.

## Периферическая нейропатия

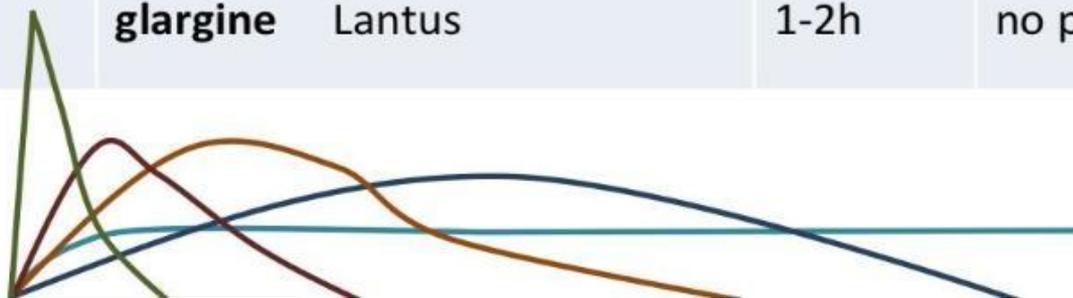
- ❑ преходящая острая болезненная периферическая нейропатия наблюдалась у пациентов с быстрым улучшением гликемического контроля при применении детемира. Периферическая нейропатия описывается как частый побочный эффект деламанида, но остается неясным, усугубит ли одновременный прием этих препаратов этот побочный эффект.

# DIABETES

## Insulin Types

IMIG

		Type	Trade Name	Onset	Peak	Duration
<b>Bolus</b>	Rapid Acting	<b>aspart</b> <b>glulisine</b> <b>lipsro</b>	NovoRapid Apidra Humalog	10-15m	1-1.5h	3-5h
	Short Acting	<b>Regular</b>	Humulin-R Novolin grToronto	30-45m	2-3h	6.5h
<b>Basal</b>	Intermediate	<b>NPH</b>	Humulin-N Novolin ge NPH	1-3h	5-8h	14-18h
	Long Acting	<b>detemir</b> <b>glargine</b>	Levemir Lantus	1-2h 1-2h	8-10h no peak	12-24h 22-24h



## Drug interaction chacker (Medscape)

apidra + (Lfx+Bdq+Lzd+Clz+Cs)

### ❑ **линезолид + инсулин глулизин**

линезолид усиливает действие инсулин глулизина по неизвестному механизму. использовать осторожно / требуется тщательный мониторинг.

### ❑ **левофлоксацин + инсулин глулизин**

левофлоксацин усиливает действие инсулина глулизина за счет фармакодинамического синергизма. использовать Осторожно / требуется тщательный мониторинг. Применение хинолонов может привести к гипер- или гипогликемии. Гатифлоксацин, скорее всего, вызывает дисгликемию; моксифлоксацин вызывает с меньшей вероятностью.

### ❑ **левофлоксацин + бедаквилин**

левофлоксацин и бедаквилин увеличивают интервал QTc. использовать осторожно / требуется тщательный ЭКГ мониторинг.

## Drug interaction chacker (Medscape)

Humalog + (Lfx+Bdq+Lzd+Clz+Cs)

### ❑ ***левофлоксацин + инсулин лизпро***

Левофлоксацин усиливает действие инсулина лизпро за счет фармакодинамического синергизма. использовать осторожно / требуется тщательный мониторинг. Применение хинолонов может привести к гипер- или гипогликемии. Гатифлоксацин, скорее всего, вызывает дисгликемию; моксифлоксацин с меньшей вероятностью.

### ❑ ***линезолид + инсулин лизпро***

линезолид усиливает действие инсулина лизпро по неизвестному механизму. использовать осторожно / требуется тщательный мониторинг

### ❑ ***левофлоксацин + бедаквилин***

левофлоксацин и бедаквилин увеличивают интервал QTc. использовать осторожно / требуется тщательный ЭКГ мониторинг

## Drug interaction chacker (Medscape)

Humulin –R + (Lfx+Bdq+Lzd+Clz+Cs)

- ❑ ***левофлоксацин + инсулин обычный человеческий***  
Левифлоксацин усиливает действие обычного человеческого инсулина за счет фармакодинамического синергизма. использовать осторожно / требуется тщательный мониторинг. Применение хинолонов может привести к гипер- или гипогликемии. Гатифлоксацин, скорее всего, вызывает дисгликемию; моксифлоксацин с меньшей вероятностью.
- ❑ ***линезолид + инсулин обычный человеческий***  
линезолид усиливает действие обычного человеческого инсулина по неизвестному механизму. использовать осторожно / требуется тщательный мониторинг.
- ❑ ***левофлоксацин + бедаквилин***  
левофлоксацин и бедаквилин увеличивают интервал QTc. использовать осторожно / требуется тщательный ЭКГ мониторинг.

# Drug interaction chacker (Medscape)

## Humulin –N + (Lfx+Bdq+Lzd+Clz+Cs)

### ■ **линезолид + инсулин НПХ**

линезолид усиливает действие инсулина НПХ по неизвестному механизму. использовать осторожно / требуется тщательный мониторинг

### ■ **левофлоксацин + инсулин НПХ**

левофлоксацин усиливает действие инсулина НПХ за счет фармакодинамического синергизма. использовать осторожно / требуется тщательный мониторинг  
Применение хинолонов может привести к гипер- или гипогликемии. Гатифлоксацин, скорее всего, вызывает дисгликемию; моксифлоксацин с меньшей вероятностью.

### ■ **левофлоксацин + бедаквилин**

левофлоксацин и бедаквилин увеличивают интервал QTc. использовать . терапию / монитор. следует внимательно контролировать

## Drug interaction chacker (Medscape)

Lantus + (Lfx+Bdq+Lzd+Clz+Cs)

### ■ **линезолид + инсулин гларгин**

линезолид усиливает действие инсулина гларгина по неизвестному механизму. использовать осторожно / требуется тщательный мониторинг .

### ■ **левофлоксацин + инсулин гларгин**

левофлоксацин усиливает действие инсулина гларгина за счет фармакодинамического синергизма. использовать осторожно / требуется тщательный мониторинг. Применение хинолонов может привести к гипер- или гипогликемии. Гатифлоксацин, скорее всего, вызывает дисгликемию; моксифлоксацин с меньшей вероятностью.

### ■ **левофлоксацин + бедаквилин**

левофлоксацин и бедаквилин увеличивают интервал QTc. использовать осторожно / требуется тщательный ЭКГ мониторинг.

## chemotherapy regimen

## metformin

Lfx +Bdq+Lzd+Clz+Cs

❑ **левофлоксацин + метформин**  
левофлоксацин усиливает действие метформина за счет фармакодинамического синергизма. Используйте Осторожно / Монитор. Применение антибиотика хинолона может привести к гипер- или гипогликемии. Гатифлоксацин, скорее всего, вызывает дисгликемию; моксифлоксацин менее вероятен.

❑ **линезолид + метформин**  
линезолид увеличивает уровень или эффект метформина за счет неустановленного механизма взаимодействия. Используйте Осторожно / Монитор.

❑ **левофлоксацин + бедаквилин**  
левофлоксацин и бедаквилин увеличивают интервал QTc.

## References:

1. Diabetes Care in the Hospital: *Standards of Medical Care in Diabetes—2020* ADA, Diabetes Care, 2020 Jan; 43(Supplement 1): S193–S202;
2. The Union. Management of Diabetes Mellitus–Tuberculosis. A guide to the essential practice, first edition, 2019;
3. Standards of Medical Care in Diabetes—2020, ADA Clinical Diabetes, v. 38, no.1, December 20, 2019
4. MANAGEMENT OF DIABETES MELLITUS–TUBERCULOSIS A Guide to the Essential Practice, First Edition, 2019, Yan Lin, Anthony D Harries, Ajay M V Kumar, et al, International Union for Tuberculosis and Lung Diseases e, Paris, France World Diabetes Foundation, Bagsvaerd, Denmark;
5. Management of drug-resistant tuberculosis in special sub-populations including those with HIV co-infection, pregnancy, diabetes, organ-specific dysfunction and in the critically ill. Aliasgar Esmail, Natasha F. Sabur, Ikechi Okpechi and Keertan Dheda, J. Thorac. Dis., 2018, May; 10(5); 3102–3118; doi:10.21037/jtd.2018.05.11
6. Clinical management of combined TB and diabetes, Reinout van Crevel, Nijmegen, The Netherlands, Int J Tuberc Lung Dis. 2018 Dec 1; 22(12):1404–1410. doi: 10.5588/ijtld.18.0340
7. Diabetes mellitus and tuberculosis: programmatic management issues A. D. Harries, A. M. V. Kumar, S. Satyanarayana, Y. Lin, R. Zachariah, K. L. Lonroth, A. Kapur, INT J TUBERC LUNG DIS 19(8):879–886;
8. national guidelines on the management of tuberculosis and diabetes mellitus co-morbidity (summary), M.D. Hossain, J.U. Ahmed, M.A. Rahim, et al, Indian J Endocrinol Metab., 2016 Nov–Dec; 20(6): 853–857;
9. Use of bedaquiline and delamanid in diabetes patients: clinical and pharmacological considerations Minhui Hu1 Chunlan Zheng1 FengGa, Drug Design, Development and Therapy 2016:10;
10. Bangladesh national guidelines on the management of tuberculosis and diabetes mellitus co-morbidity (summary) Mohammad Delwar Hossain, Jamal Uddin Ahmed, Muhammad Abdur Rahim1, A. K. M. Musa, Zafar Ahmed Latif, Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, Nov–Dec 2016 / Vol 20 | Issue 6;
11. tuberculosis and diabetes mellitus co-morbidity (summary) Mohammad Delwar Hossain, Jamal Uddin Ahmed, Muhammad Abdur Rahim1, A. K. M. Musa, Zafar Ahmed Latif, Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, Nov–Dec 2016 / Vol 20 | Issue 6
12. WHO, Project TANDEM (Concurrent Tuberculosis and Diabetes Mellitus; unraveling the causal link, and improving care), Grant ID: 305279, 2013–2017;
13. Clinical management of concurrent diabetes and tuberculosis and the implications for patient services, Anca Lelia Riza, Fiona Pearson, Cesar Ugarte-Gil, et al, Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 September ; 2(9): 740–753. doi:10.1016/S2213–8587(14)70110–X.;
14. Diabetes and tuberculosis: A review of the role of optimal glycemic control, Asfabdyar Kakh Niasi, Sanjay Kalra, December 2012, [Journal of Diabetes and Metabolic Disorders](#) 11(1):28;

# *acknowledgements*

- ❑ *WHO, Regional office for Europe;*
- ❑ *NTP Georgia*
- ❑ *NCTLD*
- ❑ *Dr. Nino Chumburidze*
- ❑ *Dr. Tamar Kiknadze*
- ❑ *Dr. Elena Shelestova*

**WHO Regional Office for Europe**  
UN City  
Marmorvej 51  
Copenhagen Ø [https://www.hep  
druginteractions.org/checker#](https://www.hepdruginteractions.org/checker#)  
Denmark