

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТАРГЕТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ДЕЛАМАНИДОМ В СХЕМАХ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ/ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ. УСПЕХИ, ВОЗМОЖНОСТИ ИЛИ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЬ?

А. Г. НАУМОВ, А. В. ПАВЛУНИН

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, г. Нижний Новгород, Россия

Представлен обзор современных статей, клинических рекомендаций и руководств (гайдлайнов) зарубежных авторов, посвященных проблеме лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя, с использованием препарата деламанид. В источниках представлены сведения о высокой эффективности деламанида при его использовании в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами для лечения больных МЛУ-туберкулезом органов дыхания – у 74,5% пациентов к завершению 6-месячного курса терапии удалось добиться полного прекращения бактериовыделения.

Ключевые слова: туберкулез, ШЛУ-туберкулез, МЛУ-туберкулез, деламанид, химиотерапия

Для цитирования: Наумов А. Г., Павлунин А. В. Перспективы применения таргетной химиотерапии деламанидом в схемах лечения больных туберкулезом с множественной/широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Успехи, возможности или неопределенность? // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 11. – С. 74-82. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-11-74-82

PERSPECTIVES OF TARGETED CHEMOTHERAPY WITH DELAMANID IN THE TREATMENT REGIMENS OF THOSE WITH MULTIPLE/EXTENSIVE DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS. A SUCCESS, CHANCE OR UNCERTAINTY?

A. G. NAUMOV, A. V. PAVLUNIN

Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

The article presents the review of current publications, clinical recommendations and guidelines written by foreign authors and devoted to treatment of drug resistant tuberculosis with delamanid. According to the publications, delamanid and its combinations with other anti-tuberculosis are highly effective when used for treatment of respiratory MDR tuberculosis: 74.5% of patients achieved the complete sputum conversion by the 6th month of treatment.

Key words: tuberculosis, XDR tuberculosis, MDR tuberculosis, delamanid, chemotherapy

For citations: Naumov A.G., Pavlunin A.V. Perspectives of targeted chemotherapy with delamanid in the treatment regimens of those with multiple/extensive drug resistant tuberculosis. A success, chance or uncertainty? *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 11, P. 74-82. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-11-74-82

Проблема туберкулеза до сих пор не может быть решена ни в одной стране мира. Глобальным препятствием для окончательного искоренения туберкулеза является развитие лекарственной устойчивости возбудителя [1, 27]. Начиная с 1999 по 2016 г. в России было зарегистрировано увеличение числа случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) среди пациентов с туберкулезом органов дыхания, выделяющих микобактерии туберкулеза (МБТ), с 6,7 до 25,7% [2]. Отмечается рост заболеваемости МЛУ-ТБ среди всех больных туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением, состоящих на учете: в 1999 г. этот показатель составлял 8,6, а в 2017 г. – 24,7 (на 100 тыс. населения) [3]. Продолжается увеличение доли больных с МЛУ-ТБ среди больных туберкулезом органов дыхания, выделяющих МБТ, с 30,3% в 2010 г. до 54,0% в 2017 г. [3]. Среди впервые выявленных больных с МЛУ-ТБ в Российской

Федерации в 2010-2017 гг. отмечен рост частоты бактериовыделителей при туберкулезе органов дыхания – с 17,4% в 2013 г. до 27,4% в 2017 г. [3]. Первичная множественная лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам (ПТП) в 2010 г. составляла 37,0%, а в 2016 г. уже 45,4% [2]. МЛУ МБТ к ПТП в случаях рецидива в 2010 г. была 34,7%, в 2016 г. – 47,6% [2].

Ряд специалистов уверены, если на международном фармакологическом рынке в ближайшие годы не появятся новые лекарственные средства, а также новые алгоритмы химиотерапии [13], то мировая медицинская практика столкнется с непреодолимой силой в виде повсеместной лекарственной устойчивости патогенной микобактерии и чудовищно растущими темпами экономических затрат на лечение [53, 73, 75].

По данным доклада Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2017 г., в глобальной

стратегии борьбы с туберкулезом были обозначены следующие цифры – в среднем на лечение одного больного туберкулезом с лекарственной чувствительностью возбудителя в мире требуется порядка 1 200 \$, в Российской Федерации эта сумма в несколько раз выше – 5 000 \$ [57]. Для лечения одного больного МЛУ-ТБ необходимо затратить в среднем по миру 9 300 \$. В отечественном здравоохранении траты могут достигать суммы 20 000 \$ [27].

Имеющихся на рынке фармакологических средств недостаточно для значительного увеличения эффективности лечения туберкулеза, что является составной частью мероприятий по ликвидации данной инфекции. Необходимо разработка совершенно новых лекарственных средств воздействия на МБТ.

Поиск новых лекарственных препаратов для лечения туберкулеза. Деламамид

Одним из важных направлений является создание более коротких по продолжительности, менее токсичных и преимущественно таблетированных режимов химиотерапии, появление которых возможно только при использовании современных разрабатываемых лекарственных препаратов [35, 39, 60, 61, 70-72].

В 2012 г. на фармацевтическом рынке, благодаря усилиям американской компании Jensen, был выпущен препарат бедаквилин [7, 11, 29, 32, 44] (одобрен FDA), на российском рынке он получил название «Сиртуро». Данный препарат является синтетическим антибиотиком, блокирующим деятельность АТФ-азы микробной клетки [47].

В Европе одобрено новое лекарственное средство, воздействующее на *M. tuberculosis*, с устойчивостью к изониазиду и рифампицину – это деламамид ([2R]-2-метил-6-нитро-2-[(4-{4-(трифторметокси)фенокси}-1-пиперидинил)фенокси]метил]-2,3-дигидроимидазо[2,1-b][1,3]оксазол), также известный как OPC-67863, созданный в японской корпорации Otsuka [8, 59] (рис.). Близким родственником деламамид по своей химической структуре является метронидазол [34].

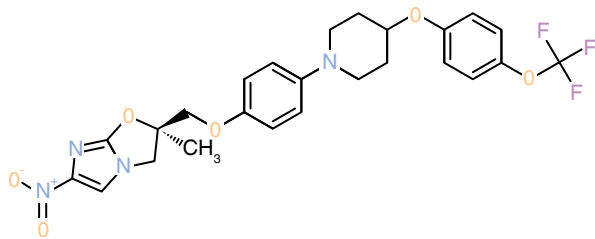


Рис. Химическая формула деламамид [15]

Fig. The chemical composition of delamanid [15]

Две исследовательские группы решили создать новое соединение с целью получения лекарственного препарата, направленного на деструкцию микобактериальной флоры [34]. Так был получен опытный образец компанией Otsuka – OPC-67863,

обладающий бактерицидным свойством в отношении *M. tuberculosis*, как в *in vitro*, так и *in vivo* [16, 37, 39, 43, 50, 52].

Данный химиопрепарат относится к совершенно новому классу синтетических лекарственных средств – дигидронитроимидазолам [5]. Он одобрен европейским медицинским агентством (ЕМА) и японским министерством здравоохранения (MHLW) для применения в практической деятельности врачей-специалистов [6, 49]. На территории России деламамид не имеет регистрационного одобрения.

Фармакокинетические особенности деламамид

Согласно рекомендации ЕМА, биодоступность лекарственного средства возрастает в несколько раз, если прием препарата осуществляется во время еды (особенно с высококалорийной пищей) [22, 48]. Растворимость деламамид в полярных жидкостях (вода) невелика [64]. Для функционирования деламамид необходима его активация ферментными системами F420 возбудителя с использованием нитроредуктазы Rv3547, так как он является пролекарством [34, 64]. При проникновении в кровь пациента деламамид прочно связывается со всеми белками плазмы (97-99%) [34, 54, 64].

Деламамид обладает высоким объемом распределения [64]. Полностью процессы его метаболизма в организме человека до конца не известны [34, 64], предполагается, что в этом механизме участвует низкодисперсный сывороточный альбумин и в меньшей степени ряд изоферментов цитохрома Р450 печени – CYP3A4, CYP1A1, CYP2A6, благодаря которым происходит образование промежуточных продуктов [55, 21].

Сформированный основной промежуточный продукт (DM-6705) разрушается за счет гидролиза и участия ферментов печени [22]. Образующиеся метаболиты представляют токсикологическую угрозу для макроорганизма и требуют более детального изучения [34]. Всего было обнаружено четыре метаболита (М1-М4) [64]. Предполагают, что именно М1 способствует продлению интервала QT [34].

Период полувыведения деламамид составляет в среднем 30-38 ч, формируя высокую бактерицидную концентрацию в крови [22, 34, 64]. Биодоступность на животных моделях составляет 35-60% [9, 51]. Считается, что у пациента, принимающего этот препарат, биодоступность составляет 25-47% [21].

Метаболические следы деламамид не были обнаружены в моче, следовательно, пока рано делать вывод об участии почек в процессе выведения этого препарата из макроорганизма [22].

По данным Szumowski J. D. [64], деламамид выделяется вместе с мочой в ничтожных концентрациях (менее 5%). Окончательно нет данных о возможных неблагоприятных реакциях при взаимодействии с другими ПТП [21, 37]. Необходимо подходить с осторожностью к выбору лекарственных средств,

особенно при наличии кардиоваскулярной патологии, так как деламаид достоверно [21, 22] может повлиять на удлинение интервала QT, особенно это касается комбинированного назначения деламаида и бедаквилина [33, 38, 39, 76].

Основными побочными эффектами препарата являются тошнота (38%), рвота (33%), головная боль, головокружение (30%) [22, 43]. Также могут отмечаться развитие тревожности, тремора рук, парастезии [64]. На сегодняшний день нет конкретных клинических алгоритмов по рациональному совместному использованию деламаида и бедаквилина [65, 67-69].

Деламаид не рекомендуется применять лицам пожилого возраста (старше 65 лет), детям (младше 6 лет) и кормящим женщинам [21, 22, 34]. Сведения о правилах корректировки дозы деламаида для пожилых людей отсутствуют [64].

В настоящее время активно проводится апробация деламаида в педиатрической практике [31, 64, 69]. Он может быть использован у детей старше 6 лет при массе тела больше 20 кг в случаях, когда невозможно создать адекватную схему лечения МЛУ-ТБ из 4 препаратов (согласно рекомендациям ВОЗ) [23, 24, 27, 43].

Официальной инструкцией ЕМА и рекомендациями ВОЗ применение деламаида разрешено только у лиц, достигших 18 лет [22, 68].

Экспериментальные данные указывают на недостаточный уровень безопасности при применении препарата у беременных женщин с туберкулезом органов дыхания [48]. В мире был зарегистрирован лишь один случай рождения путем кесарева сечения здорового ребенка матерью, перорально получавшей деламаид по жизненным показаниям [48].

По данным J. M. Lewis et al. [34], при использовании деламаида было доказано тератогенное действие на плод его метаболитов в эксперименте на животной модели. Достоверных данных о проникновении препарата в грудное молоко женщин нет [48]. На мышинных моделях зарегистрировано накопление лекарственного вещества в молоке, при этом концентрация его превосходила таковую в крови в 4 раза [21, 34]. Европейская лицензия запрещает назначение деламаида беременным и кормящим женщинам [22].

Противопоказаний к применению деламаида пациентами, страдающими печеночной недостаточностью, нет, но ЕМА рекомендует не назначать данный препарат пациентам с тяжелой степенью печеночной недостаточности из-за возможных рисков для здоровья [22, 34].

В научных исследованиях не получено сведений о токсическом воздействии на центральную нервную систему или дыхательную систему даже при превышении концентрации препарата в несколько раз [21, 34].

На мышинных моделях доказано уменьшение концентрации факторов свертывания крови – II, VII,

IX, X; снижение продукции витамина К, увеличение протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени [21, 34].

Пациентам, имеющим нетяжелые формы почечной недостаточности, коррекция дозы деламаида не требуется [22, 64].

Назначение деламаида при сочетании туберкулеза и ВИЧ-инфекции совместно с антиретровирусной терапией требует более детальной проработки в связи с риском образования метаболитов, которые могут стимулировать развитие нежелательных реакций, в частности стимулируя удлинение интервала QT за счет выраженного ингибирования цитохромной системы печени [48].

В ряде исследований отмечается отсутствие влияния на концентрацию деламаида при совместном применении эфавирензы, тенофовира, лопинавира, ритонавира [21, 36, 41]. Одновременное использование деламаида, ритонавира и лопинавира способствовало нарастанию содержания в крови метаболита DM-6705 [21, 22]. В настоящий момент нет четких данных о пациентах, находящихся на гемодиализе, и колебаниях концентрации деламаида в организме таких больных [34].

Фармакодинамические особенности деламаида

При исследовании воздействия деламаида на вакцинный штамм БЦЖ доказано ингибирование синтеза компонентов бактериальной стенки – кетомиколиновой и метоксимиколиновой кислот [5, 21, 37, 63]. Препарат не ингибирует альфамиколиновую кислоту [21, 37].

Доказано таргетное воздействие деламаида исключительно на микобактериальную популяцию [49, 64]. Предполагается, что в процессе биотрансформации деламаида могут образовываться вещества, усиливающие его бактерицидный эффект [37, 42].

Деламаид также высокоэффективен *in vitro* против ряда других микобактерий, относящихся к *Mycobacterium complex* [37].

Деламаид аккумулируется в большом количестве внутри макрофагов подобно рифампицину, способствуя более успешной элиминации возбудителя [37]. По данным K. Stinson et al. [62], J. D. Szumowski et al. [64], концентрация деламаида, равная 0,2 мкг/мл, может быть использована для определения лекарственной чувствительности микобактерии к препарату.

При использовании мышинной модели для ликвидации 95% популяции штамма МБТ потребовалось 0,625 мг/кг деламаида, изониазида – 5 мг/кг, рифампицина – 3,5 мг/кг, этамбутола – 40 мг/кг [37]. Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) варьируют от 0,001 до 0,05 мкг/мл [62].

По данным K. Stinson et al. [62], МИК₅₀ (гибель 50% культуры) составила 0,004 мкг/мл, для МИК₉₀ – 0,012 мкг/мл. Монотерапия деламаидом строго противопоказана, так как доказано развитие резистентности у МБТ путем мутаций в генах *fgd*, *fbiA*,

fbiB, *fbiC* [64]. В случае назначения деламаида в качестве единственного препарата для лечения активного туберкулеза устойчивость развивается со скоростью $6,44 \times 10^{-6} - 4,19 \times 10^{-5}$ [64]. Перекрестной устойчивости *M. tuberculosis* к деламаиду в настоящий момент не зарегистрировано [37].

Использование деламаида в схемах лечения туберкулеза с лекарственной чувствительностью МБТ не рекомендуется, особенно в сочетании с рифампицином, так как это приводит к резкому снижению эффективной концентрации веществ в крови пациента за счет индукции CYP3A4 [34]. При сочетании с рифампицином концентрация деламаида в плазме крови уменьшалась на 47% [64].

В экспериментальном исследовании *in vitro* деламаид не ингибировал и не индуцировал печеночный цитохром P450 при допустимых концентрациях вещества до 100 мМ [37, 55]. Деламаид может быть использован в разрабатываемых схемах лечения туберкулеза с лекарственной чувствительностью МБТ, но без применения препаратов, индуцирующих активность ферментов печени [22].

Деламаид рекомендуется использовать в схемах терапии МЛУ-ТБ в дозировке 50 мг 2 раза в сутки на протяжении 24 нед. у пациентов с массой тела от 20 до 34 кг и пациентов в возрасте от 6 до 11 лет, 100 мг 2 раза в день на протяжении 24 нед. у пациентов с массой тела более 35 кг и у лиц старше 12 лет [43, 56].

При включении в схемы терапии больных МЛУ-ТБ деламаид способствовал повышению эффективности лечения по сравнению со схемой без его использования [17, 26, 40, 79]. Доказано, что применение деламаида [19], наравне с бедаквилином [10, 74, 78], совместно с фоновой терапией (препаратами второго ряда) оказалось более выгодным решением в плане снижения затрат на дальнейшее лечение больных с МЛУ МБТ, в отличие от схем химиотерапии, не включающих бедаквилин или деламаид.

Национальный институт США по вопросам ВИЧ-инфекции при поддержке проекта endTB инициировал проведение протоколированных исследований (NCT0283048, NCT02754765) переносимости схем лечения с включением деламаида и бедаквилина в отдельности и вместе [25]. Получение результатов намечено на 2021-2023 гг. [12].

Клинические исследования по применению деламаида

Деламаид («Дельтиба») включен в международное руководство ВОЗ по лечению МЛУ-ТБ в апреле 2014 г. [48].

Деламаид доказал свою эффективность на мышиных моделях, в том числе страдающих иммунодефицитом [37, 52]. В исследовании M. Matsumoto et al. [37] приведен опыт использования 4-месячного курса деламаида для лечения туберкулеза органов дыхания у мышей, которым была ингалирована культура *M. tuberculosis* Kurono. К сожалению,

данных о клиническом улучшении у мышей, инфицированных МЛУ МБТ и получающих деламаид, не опубликовано [64]. Считается, что у них увеличивался процент выживаемости [64].

К моменту включения деламаида в экспериментальные алгоритмы лечения МЛУ-ТБ его получили менее 10 пациентов [66]. Это связано с политикой компании-разработчика, которая не спешит способствовать созданию более дешевых аналогов. По данным корпорации Otsuka, планируется более широкое обеспечение деламаидом, особенно стран с отягощенным бременем МЛУ-ТБ [48]. Поставлены цели, которые должны быть достигнуты к 2020 г. – охват новым препаратом не менее 20% лиц, страдающих туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя, в мире [48], возможность более широкого использования может быть обеспечена за счет средств благотворительных фондов и меценатов [4].

На IIb фазе клинических испытаний проведено три глобальных исследования эффективности применения деламаида против МБТ (клинические исследования № 116, 204 и 208) на территории 9 государств, в 17 клинических центрах [26, 79]. Участникам исследований было от 18 до 64 лет, все они получали фоновую противотуберкулезную терапию по поводу МЛУ-ТБ органов дыхания согласно рекомендациям ВОЗ [34]. В клиническом исследовании № 204 участвовал 481 пациент. Среди них было выделено три подгруппы: первая подгруппа получала фоновую противотуберкулезную терапию в комбинации с деламаидом 100 мг 2 раза в день, вторая подгруппа – противотуберкулезную терапию с деламаидом 200 мг 2 раза в день, третья подгруппа – противотуберкулезную терапию и плацебо. Лечение проводили на протяжении 8 нед.; в дальнейшем в каждой из подгрупп курс лечения пролонгировали на 4 нед. в подобранной комбинации, но без деламаида [39].

В клиническом исследовании № 208 продолжалось выявление эффективности и безопасности деламаида, в нем участвовало 213 пациентов из клинического исследования № 204, которым пролонгировали курс терапии деламаидом до 6-8 мес. по 100 мг 2 раза в сутки [21, 57].

В исследовании № 116 проводили наблюдение за 421 пациентом (которые уже получили деламаид в предыдущих клинических исследованиях) до завершения 24-месячного курса лечения и формирования финальных результатов эффективности подобранной комбинации [64].

В 74,5% случаев пациенты, входившие в протоколы исследований № 116 и 208, были абациллированы за 6-8-месячный срок лечения [34]. При проведении экспериментального короткого двухмесячного курса (клиническое исследование № 204) деламаида удалось добиться только 45,4% результата абациллирования [30, 34]. У пациентов, не принимавших деламаид (только плацебо + фоновая противотуберкулезная терапия) в схеме лечения

МЛУ-ТБ (клиническое исследование № 204), прекращение бактериовыделения произошло лишь в 28,6% случаев [34].

Установлена значимость терапии 6-месячным курсом деламаида в дозировке 100 мг 2 раза в сутки как самой эффективной [22]. Риск удлинения интервала QT наблюдался у лиц, получавших более высокую дозировку – 200 мг 2 раза в сутки [21, 22, 26, 79], поэтому считается, что принятый алгоритм лечения (100 мг два раза в день в течение 6 мес.) является достаточно безопасным и не ведет к формированию высокого риска развития нежелательных эффектов [22, 49, 64].

Говоря о кардиологическом профиле безопасности деламаида, стоит отметить, что только лишь у 10% пациентов-участников клинического исследования № 204 отмечалось незначительное удлинение интервала QT, только у 1 больного оно превысило показатель более 500 мс [64]. Пациентам, получающим препарат дельтиба, рекомендуется ежемесячно проходить ЭКГ-контроль [22].

Процент летальных исходов был меньше (1% – 2 летальных случая) в группе пациентов, получивших 6-месячный курс терапии деламаидом, в отличие от краткосрочного двухмесячного курса без использования деламаида (8,3% – 19 летальных случаев) [21, 57, 79]. В рамках клинических исследований III фазы (NCT01424670) пациентам будет предложена терапия деламаидом по следующей схеме – первые 2 мес. лечения 100 мг препарата 2 раза в сутки, затем 200 мг 1 раз в день на протяжении 4 мес. [64].

Доступность деламаида на международном рынке

Согласно существующим данным за сентябрь 2017 г., только 688 пациентов получили деламаид в схемах лечения МЛУ-ТБ по программному протоколу ВОЗ, в основном в странах третьего мира с высоким бременем туберкулеза [43]. Для сравнения – к концу декабря 2014 г. во всем мире получили доступ к деламаиду менее 10 человек [66].

Проблемы, неопределенности и перспективы

В настоящий момент нет четких сведений о длительности использования деламаида [57, 64]. Нет убедительных данных о высокой эффективности назначения 100 мг препарата 2 раза в сутки, требуются дополнительные исследования [18, 64].

Стоит острая необходимость изучения рисков развития лекарственной устойчивости к этому новому препарату и мер по предотвращению развития данного феномена [34, 64].

Среди проведенных исследований нет конкретных правил по использованию деламаида

совместно с другими ПТП для лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ [46].

Существует риск развития кардиоваскулярной патологии [26, 64], особенно при возможном комбинировании деламаида с другими препаратами [45].

Не существует конкретных сведений о профиле безопасности совместного применения деламаида и антиретровирусной терапии [34].

Высокая стоимость препарата (около 18 000 фунтов стерлингов в Англии [34]), а также схем лечения, в которые он включен (около 80 000 евро в Германии [20, 77]), не позволит широко распространить это противотуберкулезное средство в ближайшие годы, если корпорация Otsuka не снизит закупочные цены [58] или же не произойдет самостоятельное лицензирование этого препарата государствами, согласно решению ВОЗ [48], в интересах нации.

Важно отметить негативную позицию компании-разработчика, которая после проведенных клинических испытаний деламаида в таких странах, как Филиппины, Египет, Латвия, КНР, не стала разрешать или проводить лицензирование для выпуска данного препарата на территории этих государств [4].

Благодаря заинтересованности ряда некоммерческих организаций [28, 43] в борьбе с туберкулезной инфекцией, в особенности с лекарственно-устойчивыми формами заболеваний, ряд государственных систем здравоохранения получают денежные дотации на закупку деламаида и его скорейшего внедрения в случаях, когда без него не удастся обеспечить схему лечения из 5 препаратов второго ряда [14, 23, 24, 34, 43].

Заключение

Бесспорно, деламаид (дельтиба) является одним из перспективных препаратов, эффективно влияющих на *M. tuberculosis complex*.

За счет всесторонней огласки, истечения срока патента у корпорации-производителя остается надежда, что деламаид в скором времени получит более широкое распространение.

Несомненно, остаются вопросы о возможности внедрения этого препарата на рынок Российской Федерации, которая остро нуждается в высокоэффективных средствах борьбы с туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя. По данным А. О. Марьяндышева и др. (2017), в России лишь два пациента получили противотуберкулезное лечение с включением деламаида и бедаквилина, больше случаев лечения деламаидом на территории РФ не зарегистрировано.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И. А. и др. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 9-21.
2. Нечаева О. Б. Аналитический обзор ситуации по туберкулезу в России в 2016 году. – М., 2016. – 69 с.
3. Нечаева О. Б. Аналитический обзор основных статистических показателей по туберкулезу в России. – М., 2017. – 4 с.
4. Ahuja S. D., Ashkin D., Avendano M. et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9153 patients // PLoS Med. – 2012. – Vol. 9. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22952439>. – Date of access: 19.03.2018.
5. Barry P. J., O'Connor T. M. Novel agents in the management of *Mycobacterium tuberculosis* disease // Curr. Med. Chemistry. – 2007. – Vol. 14, № 18. – P. 2000-2008.
6. Bonnet M., Bastard M., du Cros P. et al. Identification of patients who could benefit from bedaquiline or delamanid: a multisite MDR TB cohort study // Intern. J. Tub. Lung Dis.: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. – 2016. – Vol. 20, № 2. – P. 177-186.
7. Borisov S. E., Dheda K., Enwerem M. et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study // Eur. Respir. J. – 2017. – Vol. 49, № 5. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28529205>. – Date of access: 01.04.2018.
8. Brigden G., Hewison C., Varaine F. New developments in the treatment of drug-resistant tuberculosis: clinical utility of bedaquiline and delamanid // Infect. Drug Resist. – 2015. – № 8. – P. 367-378.
9. Budha N. R. A Pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) guided approach to lead optimization of nitrofuranylamide anti-tuberculosis agents // Theses and Dissertations (ETD). – 2009. – Vol. 5. – P. 30-33.
10. Byun J. H., Park J. A., Kang H. R. et al. Comparison of effectiveness between delamanid and bedaquiline among patients with multidrug-resistant tuberculosis: a Markov model simulation study // Clin. Drug Investig. – 2016. – Vol. 36, № 11. – P. 957-968.
11. Conradie F., Meintjes G., Hughes J. et al. Clinical Access to bedaquiline programme of drug-resistant tuberculosis // South African Med. J. – 2014. – Vol. 104, № 3. – P. 164-166.
12. Cox H. S., Furin J. J., Mitnick C. D. et al. The need to accelerate access to new drugs for multidrug-resistant tuberculosis // Bulletin of the World Health Organization. – 2015. – Vol. 93, № 7. – P. 491-497.
13. Dartois V. The path of anti-tuberculosis drugs: from blood to lesions to mycobacterial cells // Natur. Rev. Microbiol. – 2014. – № 12. – P. 159-167.
14. Dedicoat M. Using bedaquiline and delamanid in combination and safety // Intern. J. Tuberc. Lung Dis.: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. – 2016. – Vol. 20, № 10. – P. 1282.
15. Delamanid [Electronic resource]. – Mode of access: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.4981055.html>. – Date of access: 10.04.2018.
16. Diacon A. H., Dawson R., Hanekom M. et al. Early bacterial activity of delamanid (OPC-67683) in smear-positive pulmonary tuberculosis patients // Internat. J. Tuberc. Lung Dis.: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. – 2011. – Vol. 15, № 7. – P. 949-954.
17. Diacon A. H., Pym A., Grobusch M. P. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline // New Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371, № 8. – P. 723-732.
18. Diacon A. H., von Groote-Bidlingmaier F., Delamanid P. R. D. A new 6-nitro-2,3-dihydroimidazo[2,1-b] oxazole for the management of tuberculosis resistant to at least isoniazid and rifampicin // Expert Opinion on Orphan Drugs. – 2014. – Vol. 2, № 1. – P. 87-94.
19. Diel R., Hittel N., Schaberg T. Cost effectiveness of treating multi-drug resistant tuberculosis by adding Delyba to background regimens in Germany // Respir. Med. – 2015. – Vol. 109, № 5. – P. 632-641.
20. Diel R., Nienhaus A., Lampenius N. et al. Cost of multi drug resistance tuberculosis in Germany // Respir. Med. – 2014. – Vol. 108, № 11. – P. 1677-1687.
21. European Medicines Agency. Assessment Report: Delyba. London: European Medicines Agency. – 2013. – 140 p.
22. European Medicines Agency. Summary of product characteristics. Delyba. Otsuka Novel Products GmbH. European Medicines Agency. – 2014. – P. 2-29.

REFERENCES

1. Vasilyeva I. A. et al. Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in WHO regions, countries of the world, and the Russian Federation. Part 1. Tuberculosis incidence and prevalence. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 6, pp. 9-21. (In Russ.)
2. Nechaeva O. B. *Analyticheskiy obzor situatsii po tuberkulezu v Rossii v 2016 godu*. [Analytic review of tuberculosis situation in Russia in 2016]. Moscow, 2016, 69 p.
3. Nechaeva O. B. *Analyticheskiy obzor osnovnykh statisticheskikh pokazateley po tuberkulezu v Rossii*. [Analytic review of main tuberculosis statistic rates used in Russia]. Moscow, 2017, 4 p.
4. Ahuja S. D., Ashkin D., Avendano M. et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9153 patients. *PLoS Med.*, 2012, vol. 9, Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22952439>. Accessed: 19.03.2018.
5. Barry P. J., O'Connor T. M. Novel agents in the management of *Mycobacterium tuberculosis* disease. *Curr. Med. Chemistry*, 2007, vol. 14, no. 18, pp. 2000-2008.
6. Bonnet M., Bastard M., du Cros P. et al. Identification of patients who could benefit from bedaquiline or delamanid: a multisite MDR TB cohort study. *Intern. J. Tub. Lung Dis.: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 2016, vol. 20, no. 2, pp. 177-186.
7. Borisov S. E., Dheda K., Enwerem M. et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *Eur. Respir. J.*, 2017, vol. 49, no. 5, Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28529205>. Accessed: 01.04.2018.
8. Brigden G., Hewison C., Varaine F. New developments in the treatment of drug-resistant tuberculosis: clinical utility of bedaquiline and delamanid. *Infect. Drug Resist.* 2015, no. 8, pp. 367-378.
9. Budha N. R. A Pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) guided approach to lead optimization of nitrofuranylamide anti-tuberculosis agents. *Theses and Dissertations (ETD)*, 2009, vol. 5, pp. 30-33.
10. Byun J. H., Park J. A., Kang H. R. et al. Comparison of effectiveness between delamanid and bedaquiline among patients with multidrug-resistant tuberculosis: a Markov model simulation study. *Clin. Drug Investig.*, 2016, vol. 36, no. 11, pp. 957-968.
11. Conradie F., Meintjes G., Hughes J. et al. Clinical Access to bedaquiline programme of drug-resistant tuberculosis. *South African Med. J.*, 2014, vol. 104, no. 3, pp. 164-166.
12. Cox H. S., Furin J. J., Mitnick C. D. et al. The need to accelerate access to new drugs for multidrug-resistant tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 2015, vol. 93, no. 7, pp. 491-497.
13. Dartois V. The path of anti-tuberculosis drugs: from blood to lesions to mycobacterial cells. *Natur. Rev. Microbiol.*, 2014, no. 12, pp. 159-167.
14. Dedicoat M. Using bedaquiline and delamanid in combination and safety. *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 2016, vol. 20, no. 10, pp. 1282.
15. Delamanid [Electronic resource]. Available at: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.4981055.html>. Accessed: 10.04.2018.
16. Diacon A. H., Dawson R., Hanekom M. et al. Early bacterial activity of delamanid (OPC-67683) in smear-positive pulmonary tuberculosis patients. *Internat. J. Tuberc. Lung Dis.: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 2011, vol. 15, no. 7, pp. 949-954.
17. Diacon A. H., Pym A., Grobusch M. P. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *New Engl. J. Med.*, 2014, vol. 371, no. 8, pp. 723-732.
18. Diacon A. H., von Groote-Bidlingmaier F., Delamanid P. R. D. A new 6-nitro-2,3-dihydroimidazo[2,1-b] oxazole for the management of tuberculosis resistant to at least isoniazid and rifampicin. *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 2014, vol. 2, no. 1, pp. 87-94.
19. Diel R., Hittel N., Schaberg T. Cost effectiveness of treating multi-drug resistant tuberculosis by adding Delyba to background regimens in Germany. *Respir. Med.*, 2015, vol. 109, no. 5, pp. 632-641.
20. Diel R., Nienhaus A., Lampenius N. et al. Cost of multi drug resistance tuberculosis in Germany. *Respir. Med.*, 2014, vol. 108, no. 11, pp. 1677-1687.
21. European Medicines Agency. Assessment Report: Delyba. London, European Medicines Agency. 2013, 140 p.
22. European Medicines Agency. Summary of product characteristics. Delyba. Otsuka Novel Products GmbH. European Medicines Agency. 2014, pp. 2-29.

23. Falzon D., Nhat N. L., Ernesto J., Karin W. The global response to rifampicin-resistant tuberculosis: current situation and recent trends // *Europ. Respir. J.* – 2016. – Vol. 48, № 60. – P. 1903.
24. Falzon D., Schunemann H. J., Harausz E. et al. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update // *Europ. Respir. J.* – 2017. – Vol. 49, № 3. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28331043>. – Date of access: 01.03.2018.
25. Ferlazzo G. et al. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: a retrospective cohort study // *Lancet Infect. Dis.* – 2018. – P. 1-9. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29452942>. – Date of access: 19.03.2018.
26. Gler M. T., Skripconoka V., Sanchez-Garavito E. et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis // *New Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366, № 23. – P. 2151-2160.
27. Global tuberculosis report 2017. – Geneva: World Health Organization, 2017. – 147 p.
28. Gruber K. Access sought to tuberculosis drug from nutraceutical company // *Nature medicine.* – 2015. – Vol. 21, № 2. – P. 103.
29. Guglielmetti L., Du D. L., Jachym M. et al. Compassionate use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: interim analysis of a French cohort // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* – 2015. – Vol. 60, № 2. – P. 188-194.
30. Gupta R., Geiter L. J., Wells C. D. et al. Delamanid for extensively drug-resistant tuberculosis // *New Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 373, № 3. – P. 291-292.
31. Harausz E. P., Garcia-Prats A., Seddon J. A. et al. New drugs, repurposed drugs, and novel regimens for children with multidrug-resistant tuberculosis: practice-based recommendations // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 195, № 10. – Mode of access: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201606-1227CI?journalCode=ajrccm>. – Date of access: 01.03.2018.
32. Horsburgh C. R. Jr., Haxaire-Theeuwes M., Lienhardt C. et al. Compassionate use of and expanded access to new drugs for drug-resistant tuberculosis // *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against.* – 2013. – Vol. 17, № 2. – P. 146-152.
33. Lachatre M., Rioux C., Du D. L. et al. Bedaquiline plus delamanid for XDR tuberculosis // *Lancet. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 16, № 3. – P. 294.
34. Lewis M. J. et al. The role of delamanid in the treatment of drug-resistant tuberculosis // *Therap. Clin. Risk Management.* – 2015. – Vol. 11. – P. 779-791.
35. Lienhardt C., Nahid P., Rich M. L. et al. Target regimen profiles for treatment of tuberculosis: A WHO document // *Europ. Respir. J.* – 2017. – Vol. 49. – Mode of access: <http://erj.ersjournals.com/content/49/1/1602352>. – Date of access: 01.03.2018.
36. Ma Z., Lienhardt C., McIlleron H. et al. Global tuberculosis drug development pipeline: the need and the reality // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375, № 9731. – P. 2100-2109.
37. Matsumoto M., Hashizume H., Tomishige T. et al. OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazooxazole derivative with promising action against tuberculosis in vitro and in mice // *PLoS Med.* – 2006. – Vol. 9, № 11. – P. 2131-2144.
38. Matteelli A., D'Ambrosio L., Centis R. Compassionate and optimum use of new tuberculosis drugs // *Lancet. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 15, № 10. – P. 1131-1132.
39. Migliori G. B. et al. Combined use of delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a systematic review // *Internat. J. Molecul. Sci.* – 2017. – Vol. 18, № 2. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28178199>. – Date of access: 01.04.2018.
40. Migliori G. B., Eker B., Richardson M. D. et al. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 34, № 2. – P. 387-393.
41. Millikaarjun S., Wells C., Petersen C. Delamanid coadministered with antiretroviral drugs or antituberculosis drugs shows no clinically relevant drug-drug interactions in healthy subjects // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2016. – Vol. 60, № 10. – P. 5976-5985.
42. Mukherjee T., Boshoff H. Nitroimidazoles for the treatment of TB: past, present and future // *Future Med. Chemistry.* – 2011. – Vol. 3, № 11. – P. 1427-1454.
43. Mullerpattan B. J., Udwadia Z. F. Bedaquiline and Delamanid: Sharing the Indian Experience // *Actrocye.* – 2017. – Vol. 4. – P. 108-110.
44. Ndjeka N., Conradie F., Schippel K. et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline in a high HIV prevalence setting: an interim cohort analysis // *Intern. J. Tub. Lung Dis.: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease.* – 2015. – Vol. 19, № 8. – P. 979-985.
23. Falzon D., Nhat N.L., Ernesto J., Karin W. The global response to rifampicin-resistant tuberculosis: current situation and recent trends. *Europ. Respir. J.*, 2016, vol. 48, no. 60, pp. 1903.
24. Falzon D., Schunemann H.J., Harausz E. et al. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. *Europ. Respir. J.*, 2017, vol. 49, no. 3, Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28331043>. Accessed: 01.03.2018.
25. Ferlazzo G. et al. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.*, 2018, pp. 1-9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29452942>. Accessed: 19.03.2018.
26. Gler M.T., Skripconoka V., Sanchez-Garavito E. et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *New Engl. J. Med.*, 2012, vol. 366, no. 23, pp. 2151-2160.
27. Global tuberculosis report 2017. Geneva, World Health Organization, 2017, 147 p.
28. Gruber K. Access sought to tuberculosis drug from nutraceutical company. *Nature Medicine*, 2015, vol. 21, no. 2, pp. 103.
29. Guglielmetti L., Du D.L., Jachym M. et al. Compassionate use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: interim analysis of a French cohort. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2015, vol. 60, no. 2, pp. 188-194.
30. Gupta R., Geiter L.J., Wells C.D. et al. Delamanid for extensively drug-resistant tuberculosis. *New Engl. J. Med.*, 2015, vol. 373, no. 3, pp. 291-292.
31. Harausz E.P., Garcia-Prats A., Seddon J.A. et al. New drugs, repurposed drugs, and novel regimens for children with multidrug-resistant tuberculosis: practice-based recommendations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2017, vol. 195, no. 10. Available at: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201606-1227CI?journalCode=ajrccm>. Accessed: 01.03.2018.
32. Horsburgh C.R.Jr., Haxaire-Theeuwes M., Lienhardt C. et al. Compassionate use of and expanded access to new drugs for drug-resistant tuberculosis. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against*, 2013, vol. 17, no. 2, pp. 146-152.
33. Lachatre M., Rioux C., Du D.L. et al. Bedaquiline plus delamanid for XDR tuberculosis. *Lancet. Infect. Dis.*, 2016, vol. 16, no. 3, pp. 294.
34. Lewis M.J. et al. The role of delamanid in the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Therap. Clin. Risk Management*, 2015, vol. 11, pp. 779-791.
35. Lienhardt C., Nahid P., Rich M.L. et al. Target regimen profiles for treatment of tuberculosis: A WHO document. *Europ. Respir. J.*, 2017, vol. 49. Accessed: <http://erj.ersjournals.com/content/49/1/1602352>. Accessed: 01.03.2018.
36. Ma Z., Lienhardt C., McIlleron H. et al. Global tuberculosis drug development pipeline: the need and the reality. *Lancet*, 2010, vol. 375, no. 9731, pp. 2100-2109.
37. Matsumoto M., Hashizume H., Tomishige T. et al. OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazooxazole derivative with promising action against tuberculosis in vitro and in mice. *PLoS Med.*, 2006, vol. 9, no. 11, pp. 2131-2144.
38. Matteelli A., D'Ambrosio L., Centis R. Compassionate and optimum use of new tuberculosis drugs. *Lancet. Infect. Dis.*, 2015, vol. 15, no. 10, pp. 1131-1132.
39. Migliori G.B. et al. Combined use of delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a systematic review. *Internat. J. Molecul. Sci.*, 2017, vol. 18, no. 2, Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28178199>. Accessed: 01.04.2018.
40. Migliori G.B., Eker B., Richardson M.D. et al. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, 2009, vol. 34, no. 2, pp. 387-393.
41. Millikaarjun S., Wells C., Petersen C. Delamanid coadministered with antiretroviral drugs or antituberculosis drugs shows no clinically relevant drug-drug interactions in healthy subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2016, vol. 60, no. 10, pp. 5976-5985.
42. Mukherjee T., Boshoff H. Nitroimidazoles for the treatment of TB: past, present and future. *Future Med. Chemistry*, 2011, vol. 3, no. 11, pp. 1427-1454.
43. Mullerpattan B.J., Udwadia Z.F. Bedaquiline and Delamanid: Sharing the Indian Experience. *Actrocye*, 2017, vol. 4, pp. 108-110.
44. Ndjeka N., Conradie F., Schippel K. et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline in a high HIV prevalence setting: an interim cohort analysis. *Intern. J. Tub. Lung Dis.: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 2015, vol. 19, no. 8, pp. 979-985.

45. Nuermberger E. L., Spigelman M. K., Yew W. W. Current development and future prospects in chemotherapy of tuberculosis // *Respirology*. – 2010. – Vol. 15, № 5. – P. 764-778.
46. Oлару I. D., von Groote-Bidlingmaier F., Heyckendorf J., Yew W. W. et al. Novel drugs against tuberculosis: a clinician's perspective // *Europ. Resp. J.* – 2015. – Vol. 45, № 4. – P. 1119-1131.
47. Pontali E., Sotgiu G., D'Ambrosio L. et al. Bedaquiline and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic and critical analysis of the evidence // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 47, № 2. – P. 394-402.
48. Rustomjee R., Zumla A. Delamanid expanded access novel treatment of drug resistant tuberculosis // *Infect. Drug Resist.* – 2015. – Vol. 8. – P. 359-366.
49. Ryan N. J., Lo J. H. Delamanid: first global approval // *Drugs*. – 2014. – Vol. 74, № 9. – P. 1041-1045.
50. Saliu O. Y., Crismale C. et al. Bactericidal activity of OPC-67683 against drug-tolerant *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2007. – Vol. 60, № 5. – P. 994-998.
51. Sasahara K., Shimokawa Y., Hirao Y. et al. Pharmacokinetics and metabolism of delamanid, a novel anti-tuberculosis drug, in animals and humans: importance of albumin metabolism in vivo // *Drug Metabolism and Disposition: the biological fate of chemicals*. – 2015. – Vol. 43, № 8. – P. 1267-1276.
52. Sasaki H., Haraguchi Y., Itotani M. et al. Synthesis and antituberculosis activity of a novel series of optically active 6-nitro-2,3-dihydroimidazo[2,1-b] oxazoles // *J. Med. Chemistry*. – 2006. – Vol. 29, № 26. – P. 7854-7860.
53. Shan N. S. et al. Increasing drug resistance in extensively drug-resistant tuberculosis, South Africa // *Emerg. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 17, № 3. – P. 510-513.
54. Shimokawa Y., Sasahara K., Koyama N. et al. Metabolic mechanism of delamanid, a new anti-tuberculosis drug, in human plasma // *Drug Metabol. Disposit: the biological fate of chemicals*. – 2015. – Vol. 43, № 8. – P. 1277-1283.
55. Shimokawa Y., Sasahara K., Yoda N. et al. Delamanid does not inhibit or induce cytochrome p450 enzymes in vitro // *Biological & pharmaceutical bulletin*. – 2014. – Vol. 37, № 11. – P. 1727-1735.
56. Singla R. Drug-resistant tuberculosis: key strategies for a recalcitrant disease // *Actrocyte*. – 2017. – Vol. 4, № 1. – P. 53-62.
57. Skripconoka V., Danilovits M., Pehme L. et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis // *Europ. Respir. J.* – 2013. – Vol. 41, № 6. – P. 1393-1400.
58. Sloan D. J., Lewis J. M. Management of multidrug-resistant TB: novel treatments and their expansion to low resource settings // *Transact. Royal Society Trop Med. Hygiene*. – 2016. – Vol. 110, № 3. – P. 163-172.
59. Sotgiu G., Pontali E., Centis R. et al. Delamanid (OPC-67683) for treatment of multi-drug-resistant tuberculosis // *Expert Rev. Anti-Infective Therapy*. – 2015. – Vol. 13, № 3. – P. 305-315.
60. Sotgiu G., Pontali E., Centis R. et al. New anti-tuberculosis drugs for special populations: A difficult-to-address issue // *Europ. Respir. J.* – 2016. – Vol. 48, № 3. – P. 957-958.
61. Sotgiu G., Tiberi S., D'Ambrosio L. et al. Faster for less, the new "Shorter" regimen for multidrug-resistant tuberculosis // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 48, № 5. – P. 1503-1507.
62. Stinson K. et al. MIC of Delamanid (OPC-67683) against *Mycobacterium tuberculosis* Clinical Isolates and a Proposed Critical Concentration // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2016. – Vol. 60, № 6. – P. 3316-3322.
63. Stover C. K., Warrenner P., VanDevanter D. R. et al. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis // *Nature*. – 2000. – Vol. 405, № 6789. – P. 962-966.
64. Szumowski D. J. et al. Profile of delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis // *Drug Design, Devel. Therapy*. – 2015. – Vol. 9. – P. 677-682.
65. Tadolini M., Lingsang R. D., Tiberi S. et al. First case of extensively drug-resistant tuberculosis treated with both delamanid and bedaquiline // *Europ. Respir. J.* – 2016. – Vol. 48, № 3. – P. 935-938.
66. The selection and use of essential medicine report. – Geneva: World Health Organization, 2015. – 546 p.
67. The use of Bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. – Geneva: World Health Organization, 2013. – 57 p.
68. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. – Geneva: World Health Organization, 2014. – 65 p.
69. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance. – Geneva: World Health Organization, 2016. – 48 p.
45. Nuermberger E.L., Spigelman M.K., Yew W.W. Current development and future prospects in chemotherapy of tuberculosis. *Respirology*, 2010, vol. 15, no. 5, pp. 764-778.
46. Oлару I.D., von Groote-Bidlingmaier F., Heyckendorf J., Yew W.W. et al. Novel drugs against tuberculosis: a clinician's perspective. *Europ. Resp. J.*, 2015, vol. 45, no. 4, pp. 1119-1131.
47. Pontali E., Sotgiu G., D'Ambrosio L. et al. Bedaquiline and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic and critical analysis of the evidence. *Eur. Respir. J.*, 2016, vol. 47, no. 2, pp. 394-402.
48. Rustomjee R., Zumla A. Delamanid expanded access novel treatment of drug resistant tuberculosis. *Infect. Drug Resist.*, 2015, vol. 8, pp. 359-366.
49. Ryan N.J., Lo J.H. Delamanid: first global approval. *Drugs*, 2014, vol. 74, no. 9, pp. 1041-1045.
50. Saliu O.Y., Crismale C. et al. Bactericidal activity of OPC-67683 against drug-tolerant *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2007, vol. 60, no. 5, pp. 994-998.
51. Sasahara K., Shimokawa Y., Hirao Y. et al. Pharmacokinetics and metabolism of delamanid, a novel anti-tuberculosis drug, in animals and humans: importance of albumin metabolism in vivo. *Drug Metabolism and Disposition: the biological fate of chemicals*, 2015, vol. 43, no. 8, pp. 1267-1276.
52. Sasaki H., Haraguchi Y., Itotani M. et al. Synthesis and antituberculosis activity of a novel series of optically active 6-nitro-2,3-dihydroimidazo[2,1-b] oxazoles. *J. Med., Chemistry*, 2006, vol. 29, no. 26, pp. 7854-7860.
53. Shan N.S. et al. Increasing drug resistance in extensively drug-resistant tuberculosis, South Africa. *Emerg. Infect. Dis.*, 2011, vol. 17, no. 3, pp. 510-513.
54. Shimokawa Y., Sasahara K., Koyama N. et al. Metabolic mechanism of delamanid, a new anti-tuberculosis drug, in human plasma. *Drug Metabol. Disposit: the biological fate of chemicals*, 2015, vol. 43, no. 8, pp. 1277-1283.
55. Shimokawa Y., Sasahara K., Yoda N. et al. Delamanid does not inhibit or induce cytochrome p450 enzymes in vitro. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 2014, vol. 37, no. 11, pp. 1727-1735.
56. Singla R. Drug-resistant tuberculosis: key strategies for a recalcitrant disease. *Actrocyte*, 2017, vol. 4, no. 1, pp. 53-62.
57. Skripconoka V., Danilovits M., Pehme L. et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *Europ. Respir. J.*, 2013, vol. 41, no. 6, pp. 1393-1400.
58. Sloan D.J., Lewis J.M. Management of multidrug-resistant TB: novel treatments and their expansion to low resource settings. *Transact. Royal Society Trop Med. Hygiene*, 2016, vol. 110, no. 3, pp. 163-172.
59. Sotgiu G., Pontali E., Centis R. et al. Delamanid (OPC-67683) for treatment of multi-drug-resistant tuberculosis. *Expert Rev. Anti-Infective Therapy*, 2015, vol. 13, no. 3, pp. 305-315.
60. Sotgiu G., Pontali E., Centis R. et al. New anti-tuberculosis drugs for special populations: A difficult-to-address issue. *Europ. Respir. J.*, 2016, vol. 48, no. 3, pp. 957-958.
61. Sotgiu G., Tiberi S., D'Ambrosio L. et al. Faster for less, the new "Shorter" regimen for multidrug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, 2016, vol. 48, no. 5, pp. 1503-1507.
62. Stinson K. et al. MIC of Delamanid (OPC-67683) against *Mycobacterium tuberculosis* Clinical Isolates and a Proposed Critical Concentration. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2016, vol. 60, no. 6, pp. 3316-3322.
63. Stover C.K., Warrenner P., VanDevanter D.R. et al. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature*, 2000, vol. 405, no. 6789, pp. 962-966.
64. Szumowski D.J. et al. Profile of delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Drug Design, Devel. Therapy*, 2015, vol. 9, pp. 677-682.
65. Tadolini M., Lingsang R.D., Tiberi S. et al. First case of extensively drug-resistant tuberculosis treated with both delamanid and bedaquiline. *Europ. Respir. J.*, 2016, vol. 48, no. 3, pp. 935-938.
66. The selection and use of essential medicine report. Geneva, World Health Organization, 2015, 546 p.
67. The use of Bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva, World Health Organization, 2013, 57 p.
68. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva, World Health Organization, 2014, 65 p.
69. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance. Geneva, World Health Organization, 2016, 48 p.

70. Tiberi S., D'Ambrosio L., de Lorenzo S. et al. Tuberculosis elimination, patients' lives and rational use of new drugs: revisited // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 47, № 2. – P. 664-667.
71. Tiberi S., Scardigli A., Centis R. et al. Classifying new anti-TB drugs: rationale and future perspectives // *Intern. J. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 56. – P. 181-184.
72. Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 Update. – Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2016. – 56 p.
73. Udwadia Z. F. Totally drug-resistant tuberculosis in India: who let the djinn out? // *Respirology*. – 2012. – Vol. 17, № 5. – P. 741-742.
74. Vassell A. Cost-effectiveness of introducing bedaquiline in MDR-TB regimens – an exploratory analysis. – Geneva: World Health Organization, 2013. – 30 p.
75. Velayati A. A. et al. Emergence of new forms of totally drug-resistant tuberculosis bacilli: super extensively drug-resistant tuberculosis or totally drug-resistant strains in Iran // *Chest*. – 2009. – Vol. 136, № 2. – P. 420-425.
76. Wallis R. S. Cardiac safety of extensively drug-resistant tuberculosis regimens including bedaquiline, delamanid and clofazimine // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 48, № 5. – P. 1526-1527.
77. Wirth D. et al. Cost-effectiveness of adding novel or group 5 interventions to a background regimen for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Germany // *BMC Health Services Research*. – 2017. – Vol. 17, № 182. – P. 1-11.
78. Wolfson L. J., Gibbert J., Wirth D., Diel R. Cost-effectiveness of incorporating bedaquiline into a treatment regimen for multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Germany // *Eur. Respir. J.* – 2015. – Vol. 46, № 6. – P. 1826-1829.
79. Zhang Q., Liu Y., Tang S. et al. Clinical benefit of delamanid (OPC-67683) in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis patients in China // *Cell Biochem. Biophys.* – 2013. – Vol. 67, № 3. – P. 957-963.
70. Tiberi S., D'Ambrosio L., de Lorenzo S. et al. Tuberculosis elimination, patients' lives and rational use of new drugs: revisited. *Eur. Respir. J.*, 2016, vol. 47, no. 2, pp. 664-667.
71. Tiberi S., Scardigli A., Centis R. et al. Classifying new anti-TB drugs: rationale and future perspectives. *Intern. J. Infect. Dis.*, 2017, vol. 56, pp. 181-184.
72. Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 Update. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2016, 56 p.
73. Udwadia Z.F. Totally drug-resistant tuberculosis in India: who let the djinn out? *Respirology*, 2012, vol. 17, no. 5, pp. 741-742.
74. Vassell A. Cost-effectiveness of introducing bedaquiline in MDR-TB regimens – an exploratory analysis. Geneva, World Health Organization, 2013, 30 p.
75. Velayati A.A. et al. Emergence of new forms of totally drug-resistant tuberculosis bacilli: super extensively drug-resistant tuberculosis or totally drug-resistant strains in Iran. *Chest*, 2009, vol. 136, no. 2, pp. 420-425.
76. Wallis R.S. Cardiac safety of extensively drug-resistant tuberculosis regimens including bedaquiline, delamanid and clofazimine. *Eur. Respir. J.*, 2016, vol. 48, no. 5, pp. 1526-1527.
77. Wirth D. et al. Cost-effectiveness of adding novel or group 5 interventions to a background regimen for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Germany. *BMC Health Services Research*, 2017, vol. 17, no. 182, pp. 1-11.
78. Wolfson L.J., Gibbert J., Wirth D., Diel R. Cost-effectiveness of incorporating bedaquiline into a treatment regimen for multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Germany. *Eur. Respir. J.*, 2015, vol. 46, no. 6, pp. 1826-1829.
79. Zhang Q., Liu Y., Tang S. et al. Clinical benefit of delamanid (OPC-67683) in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis patients in China. *Cell Biochem. Biophys.*, 2013, vol. 67, no. 3, pp. 957-963.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ,
603093, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 198.
Тел.: 8 (831) 432-85-92.

Наумов Алексей Георгиевич

ассистент кафедры фтизиатрии им. И. С. Николаева.
E-mail: naumovag@nizhgma.ru

Павлуни Александр Васильевич

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой фтизиатрии им. И. С. Николаева.
E-mail: pavluninav@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Privolzhskiy Research Medical University,
198, Rodionova St.,
Nizhny Novgorod, 603093
Phone: +7 (831) 432-85-92.

Aleksey G. Naumov

Assistant of I.S. Nikolaev Phthisiology Department
Email: naumovag@nizhgma.ru

Aleksandr V. Pavlunin

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of I.S. Nikolaev Phthisiology Department.
Email: pavluninav@yandex.ru

Поступила 15.07.2018

Submitted as of 15.07.2018