



Деламанид – новый противотуберкулезный препарат: применение, ограничения, перспективы

В. Н. ЗИМИНА^{1,2}, И. Б. ВИКТОРОВА³

¹Российский университет дружбы народов, Москва, РФ

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

³Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Новокузнецк, РФ

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлен анализ 61 публикации об использовании деламанида – нового препарата для лечения лекарственно-резистентного туберкулеза. Приведены сведения об особенностях фармакокинетики, эффективности и безопасности, а также месте деламанида в составе комбинированной терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Представлены особенности применения деламанида у детей и больных ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: деламанид, туберкулез, лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, ВИЧ-инфекция

Для цитирования: Зими́на В. Н., Викторова И. Б. Деламанид – новый противотуберкулезный препарат: применение, ограничения, перспективы // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 2. – С. 58-66. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-58-66>

Delamanid is a new anti-tuberculosis drug: use, limitations, and prospects

V. N. ZIMINA^{1,2}, I. B. VIKTOROVA³

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

²National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

³Novokuznetsk State Institute for Doctors' Professional Development – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Novokuznetsk, Russia

ABSTRACT

The review analyses 61 publications on the use of delamanid, a new drug for the treatment of drug resistant tuberculosis. It presents information about pharmacokinetic parameters, efficacy and safety, as well as the place of delamanid in the combination therapy of multiple drug resistant tuberculosis. It tells about specific parameters of delamanid use in children and HIV patients.

Key words: delamanid, tuberculosis, drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*, HIV infection

For citations: Zimina V.N., Viktorova I.B. Delamanid is a new anti-tuberculosis drug: use, limitations, and prospects. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 2, P. 58-66. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-58-66>

Для корреспонденции:

Зими́на Вера Николаевна
E-mail: vera-zim@yandex.ru

Correspondence:

Vera N. Zimina
Email: vera-zim@yandex.ru

Пациенты с туберкулезом (ТБ) при наличии множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) демонстрируют существенно худшие результаты лечения и более высокую смертность, чем пациенты с лекарственно-чувствительными МБТ. Недостаточная эффективность лечения столь многочисленной группы пациентов ставит под угрозу общемировые успехи в достижении целей, закрепленных в Стратегии по ликвидации туберкулеза Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [17].

Появление новых противотуберкулезных и пере-профилированных препаратов сыграло решающую роль в формировании современной концепции лечения резистентного ТБ. Деламанид – новый противотуберкулезный препарат, включенный ВОЗ в перечень основных лекарственных средств с 2015 г. и зарегистрированный уже в 44 странах. В мае 2020 г. деламанид получил регистрационное удостоверение в России в качестве противотуберкулезного

препарата для лечения у взрослых ТБ легких, вызванного МБТ с МЛУ.

Созданный японской компанией Otsuka препарат относится к дигидронитроимидазолам – новому классу противотуберкулезных препаратов. Доказано таргетное воздействие деламанида исключительно на МБТ путем ингибирования синтеза компонентов бактериальной стенки – кетомиколовой и метоксимиколовой кислот [7], что делает препарат бактерицидным для МБТ. Прекращение бактериовыделения в течение 14 дней у лиц с лекарственно-чувствительным ТБ при использовании деламанида сопоставимо с эталонным бактерицидным противотуберкулезным препаратом рифампицином. Деламанид аккумулируется внутри макрофагов. Это означает, что препарат оказывает бактерицидный эффект не только в отношении активных, но и «дремлющих» внутриклеточно локализованных МБТ, которые могут быть причиной рецидива ТБ легких [8, 30].

Способ применения и фармакокинетика. Деламаид рекомендован взрослым пациентам для перорального применения в дозе 100 мг 2 раза в сутки в течение 24 нед. При приеме во время еды биодоступность деламаида увеличивается примерно в 2,7 раза по сравнению с приемом натощак. Деламаид в высокой степени связывается со всеми белками плазмы ($\geq 99,5\%$). Главным путем биотрансформации деламаида является каталитическое превращение его альбумином плазмы в метаболит DM-6705, период полувыведения деламаида из плазмы составляет 30-38 ч, выводится преимущественно с калом, с мочой выделяется только 5% препарата [51].

Резистентность МБТ к деламаиду. В ходе клинических исследований зарегистрированы случаи развития устойчивости МБТ к деламаиду, однако 98-99,1% пациентов сохраняли чувствительность к препарату [16, 55]. Предполагаемым механизмом резистентности является мутация одного из пяти генов коэнзима F420. Перекрестная резистентность деламаида с другими противотуберкулезными препаратами отсутствует [39].

Клиническая эффективность и безопасность деламаида. Клиническая эффективность, безопасность и переносимость деламаида изучены в рамках двух клинических исследований II фазы и одного исследования III фазы, которые стали крупнейшими в мире исследованиями противотуберкулезного препарата для лечения ТБ с МЛУ (МЛУ-ТБ). Программа клинических исследований разработана для оценки эффективности деламаида при добавлении его к оптимизированному фоновому режиму, рекомендованному ВОЗ. Преимущество данного метода исследования в том, что благоприятные эффекты деламаида, наблюдаемые в гетерогенной выборке, могут рассматриваться в качестве приближенных к условиям реальной клинической практики. Международное двойное слепое стратифицированное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование II фазы с участием 402 взрослых пациентов [16] показало, что у 45,4% лиц, получавших деламаид в дозе 100 мг 2 раза в сутки, и у 41,9%, получавших деламаид в дозе 200 мг 2 раза в сутки, конверсия посева мокроты отмечалась через 2 мес. терапии, установлено статистически значимое различие с группой плацебо (26 и 53%; 95%-ный ДИ 11-112). Анализ безопасности показал, что деламаид не обладал дозозависимой кардиотоксичностью; однако у пациентов, получавших деламаид, отмечалось больше эпизодов увеличения интервала QT при проведении плановых электрокардиографических исследований (ЭКГ), чем в группе плацебо, но ни один из этих эпизодов не сопровождался клиническими проявлениями. По остальным нежелательным явлениям достоверных различий в группах не получено.

Международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование

III фазы в параллельных группах для оценки эффективности добавления деламаида к уже имеющейся высокоэффективной схеме лечения МЛУ-ТБ проводилось в семи странах с участием 511 пациентов с МЛУ-ТБ [46]. Результат исследования не показал статистически значимых различий между медианами срока конверсии мокроты в группах сравнения: 51 день в группе деламаида и 57 дней в группе плацебо (ОР 1,17; 95%-ный ДИ 0,91-1,51, $p = 0,22$). По крайней мере одна нежелательная реакция (НР) зарегистрирована у 98% ($n = 501$) из 511 пациентов; у 26,6% ($n = 136$) она была расценена как «серьезная».

Общая частота НР в группах деламаида и плацебо не различалась; ни одновременный прием моксифлоксацина, ни низкий уровень альбумина не приводили к клинически значимой пролонгации интервала QTcF (скорректированный интервал QT по формуле Fredericia) по сравнению с группой плацебо [55]. Долгосрочные результаты также не выявили статистических различий между группами в частоте негативации посева МБТ через 18 мес. лечения (79,6 и 82,2% соответственно; ОР 0,969; 95%-ный ДИ 0,866-1,084; $p = 0,59$) и в частоте регистрации успешного лечения через 30 мес. (77,1 и 77,6% соответственно; ОР 0,993; 95%-ный ДИ 0,899-1,097; $p = 0,9$). Однако интерпретация результатов этого исследования, которое стало первым в своем роде по оценке эффективности одного препарата в многокомпонентной схеме терапии МЛУ-ТБ, требует нескольких пояснений. В процессе набора участников исследования произошел пересмотр рекомендаций по лечению МЛУ-ТБ с включением в схемы терапии фторхинолонов последнего поколения, а также линезолида и клофазимина: в результате 89% пациентов получали фторхинолон в течение 30 дней до рандомизации. В период исследования (2013 г.) ВОЗ пересмотрела определение исходов лечения ТБ, что привело к существенным изменениям при анализе результатов. Кроме того, в ходе исследования применялась не фиксированная схема терапии МЛУ-ТБ, а допускалось создание собственных оптимизированных режимов лечения. В подобной ситуации очевидно, что любой один препарат вряд ли продемонстрирует превосходство над эффективной многокомпонентной схемой лечения ТБ. Вместе с тем частота регистрации НР при лечении деламаидом и отсутствие межлекарственных взаимодействий были близки к «целевым профилям препаратов», составленным ВОЗ. Следствием III фазы исследований явилось начало более широкого применения деламаида. В дальнейшем использование деламаидсодержащего режима показало высокие результаты успешного лечения (81,6%) вне зависимости от типа устойчивости: МЛУ, преШЛУ или ШЛУ [37].

Применение в России. К настоящему времени опыт использования деламаида для лечения ТБ с МЛУ, преШЛУ и ШЛУ имеется в Архангельской

области ($n = 5$) и Чеченской Республике ($n = 43$) [1, 2, 23]. По обобщенным данным [3], конверсия мокроты через 6 мес. от начала приема деламаида была достигнута у 45,8% пациентов, частота регистрации эффективного курса лечения ТБ с МЛУ или ШЛУ составила 68,7%, несмотря на значительную частоту регистрации вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции (ВИЧ-и). Одновременное назначение деламаида с другими противотуберкулезными препаратами (бедаквилином, линезолидом и клофазимином) не приводило к серьезным нежелательным явлениям.

Деламаид и бедаквилин. Ранее считалось, что следует избегать одновременного применения бедаквилина и деламаида из-за потенциального усиления кардиотоксичности [57]. Вместе с тем уже в 2016 г. в литературе стали появляться первые сведения о применении такой комбинации для лечения сложных случаев лекарственно-устойчивого ТБ [28, 34, 53]. К настоящему времени исследования, отражающие опыт совместного использования бедаквилина и деламаида, не показали усиления кардиотоксичности даже в тех случаях, когда в схеме лечения присутствовали и другие потенциально пролонгирующие интервал QT препараты (в частности, клофазимин и/или фторхинолоны) [15, 19, 27, 32, 42]. Предварительные результаты недавнего исследования DELIBERATE (DELamanId BEdaquiline for ResistAnt TubErculosis, 2019) с участием 84 человек с МЛУ-ТБ и выполнением 2 062 ЭКГ показали, что совместное применение деламаида и бедаквилина является безопасным и не оказывает значительного влияния на интервал QTcF [11].

Накопленные данные о совместном применении деламаида и бедаквилина обобщены в Сводном руководстве ВОЗ 2020 г., где отмечено отсутствие их синергических кардиотоксических эффектов, что позволяет рассматривать такую комбинацию в качестве обнадеживающей для терапии сложных случаев лекарственно-резистентного ТБ [60].

Длительность назначения деламаида. В настоящее время применение деламаида дольше 6 мес. рассматривается как использование препарата вне инструкции, однако считается, что более длительные сроки использования возможны, когда ожидаемая польза превышает возможный риск [57, 58]. Skripconoka V. et al. (2013) сообщали о продлении применения деламаида свыше 6 мес.: частота благоприятных исходов лечения среди получавших деламаид в течение 8, 6, 2 мес. и плацебо составляла 74,9; 74,2; 53,8 и 57,5% соответственно, что позволяет предполагать возможность более длительных курсов лечения деламаидом [50].

Деламаид у детей. Первые сведения о результатах использования деламаида в педиатрической практике были получены в 10-дневном исследовании фармакокинетики и безопасности, проводимом для определения оптимального дозирования

препарата у детей: безопасность применения деламаида у детей старше 3 лет продемонстрирована на примере лиц с МЛУ-ТБ ($n = 37$) в возрасте 0-17 лет, принимавших деламаид в зависимости от возраста и массы тела (5-200 мг/сут) [40]. Эти же пациенты приняли участие в долгосрочном (6-месячном) исследовании безопасности, эффективности и фармакокинетики деламаида при МЛУ-ТБ в педиатрической практике (Otsuka 233, фаза II) [4], результаты которого продемонстрировали безопасность применения деламаида у детей старше 3 лет [20, 21].

При использовании деламаида в рамках со-страдательного применения у 19 детей с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ из разных стран (в том числе России) в большинстве случаев ($n = 18$) НР либо отсутствовали, либо наблюдались только легкие, не требовавшие его отмены [13, 52]. В 2016 г. ВОЗ допустила возможность применения деламаида у детей в возрасте 6 лет и старше [59]. В последующем препарат стал перспективным для применения в педиатрической практике и дальнейшего изучения [10, 22, 33], и в 2020 г. ВОЗ рекомендовала использование деламаида у детей с 3 лет [60]. В будущем планируется разработка так называемых "child-friendly"-форм препарата с оптимальными педиатрическими дозами и приятными на вкус.

Mohr-Holland E. et al. (2020) опубликовали данные о положительном опыте применения деламаида, бедаквилина или их комбинации среди подростков 10-19 лет с МЛУ-ТБ ($n = 22$), треть из которых были ВИЧ-позитивными. В исследуемой группе не выявлено случаев аритмии или удлинения QTcF > 500 мс, несмотря на одновременный прием других потенциально кардиотоксичных препаратов, а эффективность лечения МЛУ-ТБ в этой когорте составила 77% [36]. В настоящее время проводятся исследования по оценке применения деламаида в комбинации с другими препаратами для лечения МЛУ-ТБ у детей с различным ВИЧ-статусом [44]. По мнению некоторых авторов, в дальнейшем деламаид может заменить инъекционные препараты в схемах лечения МЛУ-ТБ у детей 3 лет и старше [48]. Накопленные сведения позволяют считать, что в настоящее время отсутствуют причины, по которым дети и подростки не могли бы получать современные схемы лечения ТБ с включением деламаида.

Беременность и лактация. В исследованиях на животных показано, что деламаид обладает потенциальным тератогенным действием, вызывая аномалии развития плода, кроме того, препарат также содержится в грудном молоке, где его пиковые концентрации были в 4 раза выше, чем в крови [14]. В связи с отсутствием доказательств безопасности в настоящее время считается, что деламаид не должен быть использован в период беременности или лактации [12, 38].

Внелегочный туберкулез. Сведения об эффективности деламаида при внеторакальных локали-

зациях немногочисленны и ограничиваются описанием клинических случаев [45], а рекомендации по применению деламаида экстраполируются с торакальных на внелегочные формы ТБ [57]. Данные о фармакодинамике деламаида при внелегочном ТБ вообще и при ТБ центральной нервной системы (ЦНС) в частности ограничены, но имеющиеся свидетельства о высоких концентрациях препарата в тканях, включая ЦНС [47, 49]. Tucker E. W. et al. (2019) изучали концентрации деламаида и его первичного метаболита (DM-6705) в ЦНС при экспериментально индуцированном ТБ, а также оценивали результаты лечения ТБ ЦНС с применением деламаида у 3 человек с ШЛУ-ТБ. Обнаружено, что при экспериментальной модели ТБ у кроликов концентрация деламаида в веществе головного мозга была почти в 5 раз выше, чем в плазме; в то же время концентрации деламаида в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) были низкими, но все же превышали средние значения минимальной ингибирующей концентрации для МБТ [54]. Обнаружение высокой концентрации деламаида в веществе головного мозга позволяет рассматривать этот препарат в качестве важного компонента лечения ТБ ЦНС, несмотря на его невысокую концентрацию в ЦСЖ, так как известно, что низкие концентрации в ЦСЖ некоторых антимикробных препаратов (например, амфотерицина В, эхинокандинов) не препятствуют их эффективному применению в лечении грибковых нейроиинфекций [18, 26].

Деламаид и ВИЧ-инфекция (ВИЧ-и). Частота регистрации ТБ ЦНС и других внелегочных форм при ВИЧ-и делает этот препарат перспективным для дальнейшего использования в терапии коинфекции ВИЧ-и/ТБ. Результаты ряда исследований показали, что НР деламаида при ВИЧ-и типичны (диспепсия, пролонгация QTcF, миалгии) и их частота не выше, чем у ВИЧ-негативных лиц [5, 25, 36]. Важно отметить, что использование деламаида при ВИЧ-и/ТБ имеет ряд преимуществ по причине отсутствия категорично негативных лекарственных взаимодействий с основными антиретровирусными препаратами: в частности, показано, что использование эфавиренза и тенофовира не оказывает влияния на метаболизм деламаида. Однако при совместном применении деламаида с лопинавиром, усиленным ритонавиром (LPV/r), могут возникать важные лекарственные взаимодействия, так как метаболизм первичного метаболита деламаида (DM-6705) опосредован ферментами CYP3A4. Применение деламаида совместно с LPV/r – мощным ингибитором CYP3A4 – привело к увеличению C_{max} и AUC деламаида на 18 и 22% соответственно и увеличению экспозиции DM-6705 на 25-30%, что может существенно повышать кардиотоксичность деламаида. Если же одновременное назначение LPV/r и деламаида считается необходимым, то рекомендуется более частое проведение ЭКГ (не реже одного раза в 2 нед.

в течение 1-го мес. терапии) [12, 24, 29, 31]. Важно также принимать во внимание сведения о высоком связывании деламаида с белками плазмы (99,5%), а также регуляцию его метаболизма сывороточным альбумином: эти механизмы не позволяют использовать деламаид при тяжелой гипоальбуминемии (< 28 г/л), которая иногда может определяться при ВИЧ-и [6].

Данные, полученные Mohr E. et al. (2019), могут служить примером использования деламаида при ВИЧ-и/ТБ в условиях реальной клинической практики: в когорте из 103 пациентов с рифампицин-резистентным ТБ (РУ-ТБ) в ЮАР 77% были ВИЧ-позитивными, у большинства количество CD4-лимфоцитов было менее 200 кл/мкл. У трети пациентов режим лечения включал комбинацию деламаида с бедаквилином, при этом у 52% длительность применения деламаида превышала 6 мес. Выявлено, что конверсия посева МБТ произошла у 52 и 81% человек в течение 2 и 6 мес. соответственно; кроме того, данное исследование еще раз продемонстрировало благоприятный профиль кардиологической безопасности при совместном применении с бедаквилином (частота регистрации увеличения интервала QTcF > 500 мс не превышала 2%) [35, 41].

Перспективы использования деламаида. Согласно действующей стратегии ВОЗ, для большинства пациентов с МЛУ/РУ-ТБ пока рекомендованы длительные (не менее 18 мес.) режимы лечения. При составлении длительного режима химиотерапии необходимо включить в схему все три препарата группы А (бедаквилин, фторхинолон и линезолид) и по крайней мере один препарат группы В (клоfazимин и/или циклосерин/теризидон). Если в схеме лечения используются только один или два препарата группы А, то в режим необходимо включать оба препарата группы В. Если же режим не может быть составлен только из препаратов групп А и В, их необходимо дополнить препаратами группы С [60]. ВОЗ рекомендует применять деламаид (группа С) при невозможности одновременного использования препаратов группы А и/или группы В, а также в случаях предполагаемой или подтвержденной резистентности к таким препаратам группы С, как этамбутол и/или пиразинамид. Таким образом, в отечественной практике деламаид целесообразно применять в тех клинических ситуациях, когда по разным причинам невозможно составление адекватной схемы лечения по IV и V режимам. Одновременное назначение деламаида и бедаквилина для терапии сложных случаев МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ может стать обычной практикой. В лечении коинфекции (ВИЧ-и/ТБ) в России деламаид может занять особое место из-за отсутствия значимых лекарственных взаимодействий с основными антиретровирусными препаратами.

Предстоит оценить безопасность применения деламаида в педиатрической практике с целью создания

оптимальных безынъекционных и, возможно, укороченных режимов терапии ТБ у детей и подростков. Одной из вероятных перспектив может стать применение деламанида для профилактики ТБ у взрослых

и детей из контакта с МЛУ-ТБ [43]. Конечной целью изучения деламанида является разработка короткого, безопасного, ориентированного на пациента перорального режима лечения ТБ [9, 56, 61].

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

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Гайда А. И., Свешникова О. М., Верховая В. Н., Махмаева С. В., Никишова Е. И., Марьяндышев А. О. Лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий с применением новых противотуберкулезных препаратов в гражданском обществе Архангельской области // Туб. и болезни легких. - 2018. - Т. 96, № 7. - С. 5-10. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-7-5-10>.
2. Лорсанов С. М., Хайдарханова З. Б., Хункарсултанов С. Б. Опыт применения деламанида в Чеченской Республике // Туб. и болезни легких. - 2019. - Т. 97, № 12. - С. 62-63. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-12-62-63>.
3. Марьяндышев А. О., Лорсанов С. М., Хайдарханова З. Б., Хункарсултанов С. Б., Перхин Д. В., Свешникова О. М., Гайда А. И., Привольнев В. В. Результаты применения деламанида в лечении туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в Российской Федерации // Туб. и болезни легких. - 2019. - Т. 97, № 11. - С. 67-68. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-67-68>.
4. A 6-month safety, efficacy and pharmacokinetic trial of delamanid in pediatric patients with multidrug resistant tuberculosis (Protocol 242-12-233), 2013. [NCT01859923] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01859923>.
5. Akkerman O., Aleksa A., Alffenaar J.W., Al-Marzouqi N.H., Arias-Guillén M., Belilovski E., Bernal E., Boeree M.J., Borisov S.E., Bruchfeld J., Cadiñanos Loidi J., Cai Q., Caminero J.A., Cebrian Gallardo J.J., Centis R., Codecasa L.R., D'Ambrosio L., Dalcolmo M., Danila E., Dara M., Davidaviciene E., Davies Forsman L., De Los Rios Jefe J., Denholm J., Duarte R., Elamin S.E., Ferrarese M., Filippov A., Ganatra S., Garcia A., García-García J.M., Gayoso R., Giraldo Montoya A.M., Gomez Rosso R.G., Gualano G., Hoefsloot W., Ilievská-Poposka B., Jonsson J., Khimova E., Kuksa L., Kunst H., Laniado-Laborin R., Li Y., Magis-Escurra C., Manfrin V., Manga S., Marchese V., Martínez Robles E., Maryandyshev A., Matteelli A., Migliori G.B., Mullerpattan J.B., Munoz-Torrico M., Mustafa Hamdan H., Nieto Marcos M., Noordin N.M., Palmero D.J., Palmieri F., Payen M.C., Piubello A., Pontali E., Pontarelli A., Quirós S., Rendon A., Skrahina A., Šmite A., Solovic I., Sotgiu G., Souleymane M.B., Spanevello A., Stošić M., Tadolini M., Tiberi S., Udwadia Z.F., van den Boom M., Vescovo M., Viggiani P., Visca D., Zhurkin D., Zignol M., members of the International Study Group on new anti-tuberculosis drugs and adverse events monitoring. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: A global feasibility study // Int. J. Infect. Dis. - 2019. - Vol. 83. - P. 72-76. doi: 10.1016/j.ijid.2019.03.036. Epub. 2019 Apr 3. PMID: 30953827.
6. Alvarez-Uria G., Midde M., Pakam R., Naik P.K. Diagnostic and prognostic value of serum albumin for tuberculosis in HIV infected patients eligible for antiretroviral therapy: data from an HIV cohort study in India // Bioimpacts. - 2013. - Vol. 3, № 3. - P. 123-128.
7. Barry P.J., O'Connor T.M. Novel agents in the management of *Mycobacterium tuberculosis* disease // Curr. Med. Chem. - 2007. - Vol. 14, № 18. - P. 2000-2008. doi:10.2174/092986707781368496.
8. Blair H.A., Scott L.J. Delamanid: a review of its use in patients with multidrug-resistant tuberculosis // Drugs. - 2015. - Vol. 75, № 1. - P. 91-100.
9. Conradie F., Diacon A.H., Ngubane N., Howell P., Everitt D., Crook A.M., Mendel C.M., Egizi E., Moreira J., Timm J., McHugh T.D., Wills G.H., Bateson A., Hunt R., Van Niekerk C., Li M., Olugbosi M., Spigelman M., Nix-TB Trial Team. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis // N. Engl. J. Med. - 2020. - Vol. 382, № 10. - P. 893-902. doi: 10.1056/NEJMoa1901814. PMID: 32130813; PMCID: PMC6955640.
10. D'Ambrosio L., Centis R., Tiberi S., Tadolini M., Dalcolmo M., Rendon A., Esposito S., Migliori G.B. Delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in children: a systematic review // J. Thorac. Dis. - 2017. - Vol. 9, № 7. - P. 2093-2101. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.06.16>.
11. Dooley K.E., Rosenkranz S.L., Conradie F. QT effects of bedaquiline, delamanid or both in MDR-TB patients: the deliberate trial. CROI. 2019.
1. Gayda A.I., Sveshnikova O.M., Verkhovaya V.N., Makhmaeva S.V., Nikishova E.I., Maryandyshev A.O. Treatment of tuberculosis patients with extensive drug resistance using new anti-tuberculosis drugs in the civilian community of Arkhangelsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 7, pp. 5-10. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-7-5-10>.
2. Lorsanov S.M., Khaydarkhanova Z.B., Khunkarsultanov S.B. The experience of using delamanid in the Chechen Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 12, pp. 62-63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-12-62-63>.
3. Maryandyshev A.O., Lorsanov S.M., Khaydarkhanova Z.B., Khunkarsultanov S.B., Perkhin D.V., Sveshnikova O.M., Gayda A.I., Privolnev V.V. Treatment outcomes of regimens containing delamanid within therapy of multiple and extensive drug resistant tuberculosis in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 11, pp. 67-68. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-67-68>.
4. A 6-month safety, efficacy and pharmacokinetic trial of delamanid in pediatric patients with multidrug resistant tuberculosis (Protocol 242-12-233), 2013. [NCT01859923] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01859923>.
5. Akkerman O., Aleksa A., Alffenaar J.W., Al-Marzouqi N.H., Arias-Guillén M., Belilovski E., Bernal E., Boeree M.J., Borisov S.E., Bruchfeld J., Cadiñanos Loidi J., Cai Q., Caminero J.A., Cebrian Gallardo J.J., Centis R., Codecasa L.R., D'Ambrosio L., Dalcolmo M., Danila E., Dara M., Davidaviciene E., Davies Forsman L., De Los Rios Jefe J., Denholm J., Duarte R., Elamin S.E., Ferrarese M., Filippov A., Ganatra S., Garcia A., García-García J.M., Gayoso R., Giraldo Montoya A.M., Gomez Rosso R.G., Gualano G., Hoefsloot W., Ilievská-Poposka B., Jonsson J., Khimova E., Kuksa L., Kunst H., Laniado-Laborin R., Li Y., Magis-Escurra C., Manfrin V., Manga S., Marchese V., Martínez Robles E., Maryandyshev A., Matteelli A., Migliori G.B., Mullerpattan J.B., Munoz-Torrico M., Mustafa Hamdan H., Nieto Marcos M., Noordin N.M., Palmero D.J., Palmieri F., Payen M.C., Piubello A., Pontali E., Pontarelli A., Quirós S., Rendon A., Skrahina A., Šmite A., Solovic I., Sotgiu G., Souleymane M.B., Spanevello A., Stošić M., Tadolini M., Tiberi S., Udwadia Z.F., van den Boom M., Vescovo M., Viggiani P., Visca D., Zhurkin D., Zignol M., members of the International Study Group on new anti-tuberculosis drugs and adverse events monitoring. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: A global feasibility study. *Int. J. Infect. Dis.*, 2019, vol. 83, pp. 72-76. doi: 10.1016/j.ijid.2019.03.036. Epub. 2019 Apr 3. PMID: 30953827.
6. Alvarez-Uria G., Midde M., Pakam R., Naik P.K. Diagnostic and prognostic value of serum albumin for tuberculosis in HIV infected patients eligible for antiretroviral therapy: data from an HIV cohort study in India. *Bioimpacts*, 2013, vol. 3, no. 3, pp. 123-128.
7. Barry P.J., O'Connor T.M. Novel agents in the management of *Mycobacterium tuberculosis* disease. *Curr. Med. Chem.*, 2007, vol. 14, no. 18, pp. 2000-2008. doi:10.2174/092986707781368496.
8. Blair H.A., Scott L.J. Delamanid: a review of its use in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Drugs*, 2015, vol. 75, no. 1, pp. 91-100.
9. Conradie F., Diacon A.H., Ngubane N., Howell P., Everitt D., Crook A.M., Mendel C.M., Egizi E., Moreira J., Timm J., McHugh T.D., Wills G.H., Bateson A., Hunt R., Van Niekerk C., Li M., Olugbosi M., Spigelman M., Nix-TB Trial Team. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382, no. 10, pp. 893-902. doi: 10.1056/NEJMoa1901814. PMID: 32130813; PMCID: PMC6955640.
10. D'Ambrosio L., Centis R., Tiberi S., Tadolini M., Dalcolmo M., Rendon A., Esposito S., Migliori G.B. Delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in children: a systematic review. *J. Thorac. Dis.*, 2017, vol. 9, no. 7, pp. 2093-2101. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.06.16>.
11. Dooley K.E., Rosenkranz S.L., Conradie F. QT effects of bedaquiline, delamanid or both in MDR-TB patients: the deliberate trial. CROI. 2019.

12. Esmail A., Sabur N. F., Okpechi I., Dheda K. 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 // *J. Thorac. Dis.* - 2018. - Vol. 10, № 5. - P. 3102-3118. doi:10.21037/jtd.2018.05.11.
13. Esposito S., D'Ambrosio L., Tadolini M., Schaaf H. S., Caminero Luna J., Marais B., Centis R., Dara M., Matteelli A., Blasi F., Migliori G. B. ERS/WHO Tuberculosis Consilium assistance with extensively drug-resistant tuberculosis management in a child: case study of compassionate delamanid use // *Eur. Respir. J.* - 2014. - Vol. 44. - P. 811-815.
14. European Medicines Agency. Assessment Report: Delytba. London: European Medicines Agency; 2014 https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/delytba-epar-product-information_en.pdf.
15. Ferlazzo G., Mohr E., Laxmeshwar C. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of drug-resistant tuberculosis patients in Armenia, India and South Africa: a retrospective cohort study // *Lancet Infect. Dis.* - 2018. - Vol. 18. - P. 536-544.
16. Gler M. T., Skripconoka V., Sanchez-Garavito E., Xiao H., Cabrera-Rivero J. L., Vargas-Vasquez D. E., Gao M., Awad M., Park S. K., Shim T. S., Suh G. Y., Danilovits M., Ogata H., Kurve A., Chang J., Suzuki K., Tupasi T., Koh W. J., Seaworth B., Geiter L. J., Wells C. D. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis // *N. Engl. J. Med.* - 2012. - Vol. 366, № 23. - P. 2151-2160.
17. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
18. Groll A. H., Mickiene D., Petraitis V., Petraitiene R., Ibrahim K. H., Piscitelli S. C., Bekersky I., Walsh T. J. Compartmental pharmacokinetics and tissue distribution of the antifungal echinocandin lipopeptide micafungin (FK463) in rabbits // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2001. - Vol. 45, № 12. - P. 3322-3327.
19. Guglielmetti L., Barkane L., Le Dù D., Marigot-Outtandy D., Veziris N., Yazdanpanah Y., Kuksa L., Caumes E., Fréchet-Jachym M. Safety and efficacy of exposure to bedaquiline-delamanid in multidrug-resistant tuberculosis: a case series from France and Latvia // *Eur. Respir. J.* - 2018. - Vol. 51, № 3. - P. 1702550. Published 2018 Mar 22. doi:10.1183/13993003.02550-2017.
20. Hafkin J., Frias M., Hesselting A., Garcia-Prats A. J., Schaaf H. S., Gler M. et al. Pharmacokinetics and safety of delamanid in pediatric MDR-TB patients, ages 6-17 years. Presented at Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. [Poster A-960]. San Diego, CA, USA: ICAAC, 17-25 September 2015. 28.
21. Hafkin J., Frias M., De Leon A., Hittel N., Geiter L., Wells C., et al. Long-term safety, tolerability, and pharmacokinetics of delamanid in children ages 12-17. EP-115-04. Presentation at 46th Union World Conference on Lung Health Cape Town, South Africa, 2-6 December 2015 // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2015. - Vol. 19 (12 suppl. 2): S91. [EP-115-04].
22. Harausz E. P., Garcia-Prats A. J., Seddon J. A., Schaaf H. S., Hesselting A. C., Achar J., Bernheimer J., Cruz A. T., D'Ambrosio L., Detjen A., Graham S. M., Hughes J., Jonckheere S., Marais B. J., Migliori G. B., McKenna L., Skrahina A., Tadolini M., Wilson P., Furin J. Sentinel project on pediatric drug-resistant tuberculosis. new and repurposed drugs for pediatric multidrug-resistant tuberculosis. Practice-based recommendations // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2017. - Vol. 195, № 10. - P. 1300-1310. doi:10.1164/rccm.201606-1227CI.
23. Hewison C., Ferlazzo G., Avaliani Z., Hayrapetyan A., Jonckheere S., Khaidarkhanova Z., Mohr E., Sinha A., Skrahina A., Vambe D., Vasilyeva I., Lachenal N., Varaine F. Six-month response to delamanid treatment in MDR TB patients // *Emerg. Infect. Dis.* - 2017. - Vol. 23, № 10. - P. 1746-1748. <https://doi.org/10.3201/eid2310.170468>.
24. HIV drug interactions [website]. Liverpool, United Kingdom: University of Liverpool; 2020 (<https://www.hivdruginteractions.org/checker>, accessed 11 March 2020).
25. Hughes J., Reuter A., Chabalala B., Isaakidis P., Cox H., Mohr E. Adverse events among people on delamanid for rifampicin-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence setting // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2019. - Vol. 23, № 9. - P. 1017-1023. doi:10.5588/ijtld.18.0651.
26. Kethireddy S., Andes D. CNS pharmacokinetics of antifungal agents // *Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol.* - 2007. - Vol. 3, № 4. - P. 573-581.
27. Kim C. T., Kim T. O., Shin H. J., Ko Y. C., Hun Choe Y., Kim H. R., Kwon Y. S. Bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre cohort study in Korea // *Eur. Respir. J.* - 2018. - Vol. 51, № 3. - P. 1702467. Published 2018 Mar 22. doi:10.1183/13993003.02467-2017.
28. Lachâtre M., Rioux C., Le Dù D., Fréchet-Jachym M., Veziris N., Bouvet E., Yazdanpanah Y. Bedaquiline plus delamanid for XDR tuberculosis // *Lancet Infect. Dis.* - 2016. - Vol. 16. - P. 294.
29. Li F., Lu J., Ma X. CYP3A4-mediated lopinavir bioactivation and its inhibition by ritonavir // *Drug. Metab. Dispos.* - 2012. - Vol. 40, № 1. - P. 18-24. doi:10.1124/dmd.111.041400.
12. Esmail A., Sabur N.F., Okpechi I., Dheda K. 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. *J. Thorac. Dis.*, 2018, vol. 10, no. 5, pp. 3102-3118. doi:10.21037/jtd.2018.05.11.
13. Esposito S., D'Ambrosio L., Tadolini M., Schaaf H.S., Caminero Luna J., Marais B., Centis R., Dara M., Matteelli A., Blasi F., Migliori G.B. ERS/WHO Tuberculosis Consilium assistance with extensively drug-resistant tuberculosis management in a child: case study of compassionate delamanid use. *Eur. Respir. J.*, 2014, vol. 44, pp. 811-815.
14. European Medicines Agency. Assessment Report: Delytba. London, European Medicines Agency, 2014. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/delytba-epar-product-information_en.pdf.
15. Ferlazzo G., Mohr E., Laxmeshwar C. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of drug-resistant tuberculosis patients in Armenia, India and South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.*, 2018, vol. 18, pp. 536-544.
16. Gler M.T., Skripconoka V., Sanchez-Garavito E., Xiao H., Cabrera-Rivero J.L., Vargas-Vasquez D.E., Gao M., Awad M., Park S.K., Shim T.S., Suh G.Y., Danilovits M., Ogata H., Kurve A., Chang J., Suzuki K., Tupasi T., Koh W.J., Seaworth B., Geiter L.J., Wells C.D. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 2012, vol. 366, no. 23, pp. 2151-2160.
17. Global tuberculosis report 2019. Geneva, World Health Organization, 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
18. Groll A.H., Mickiene D., Petraitis V., Petraitiene R., Ibrahim K.H., Piscitelli S.C., Bekersky I., Walsh T.J. Compartmental pharmacokinetics and tissue distribution of the antifungal echinocandin lipopeptide micafungin (FK463) in rabbits. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2001, vol. 45, no. 12, pp. 3322-3327.
19. Guglielmetti L., Barkane L., Le Dù D., Marigot-Outtandy D., Veziris N., Yazdanpanah Y., Kuksa L., Caumes E., Fréchet-Jachym M. Safety and efficacy of exposure to bedaquiline-delamanid in multidrug-resistant tuberculosis: a case series from France and Latvia. *Eur. Respir. J.*, 2018, vol. 51, no. 3, pp. 1702550. Published 2018 Mar 22. doi:10.1183/13993003.02550-2017.
20. Hafkin J., Frias M., Hesselting A., Garcia-Prats A.J., Schaaf H.S., Gler M. et al. Pharmacokinetics and safety of delamanid in pediatric MDR-TB patients, ages 6-17 years. Presented at Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. [Poster A-960]. San Diego, CA, USA, ICAAC, 17-25 September 2015. 28.
21. Hafkin J., Frias M., De Leon A., Hittel N., Geiter L., Wells C., et al. Long-term safety, tolerability, and pharmacokinetics of delamanid in children ages 12-17. EP-115-04. Presentation at 46th Union World Conference on Lung Health Cape Town, South Africa, 2-6 December 2015. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2015, vol. 19, 12 suppl. 2, S91. [EP-115-04].
22. Harausz E.P., Garcia-Prats A.J., Seddon J.A., Schaaf H.S., Hesselting A.C., Achar J., Bernheimer J., Cruz A.T., D'Ambrosio L., Detjen A., Graham S.M., Hughes J., Jonckheere S., Marais B.J., Migliori G.B., McKenna L., Skrahina A., Tadolini M., Wilson P., Furin J. Sentinel project on pediatric drug-resistant tuberculosis. new and repurposed drugs for pediatric multidrug-resistant tuberculosis. Practice-based recommendations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2017, vol. 195, no. 10, pp. 1300-1310. doi:10.1164/rccm.201606-1227CI.
23. Hewison C., Ferlazzo G., Avaliani Z., Hayrapetyan A., Jonckheere S., Khaidarkhanova Z., Mohr E., Sinha A., Skrahina A., Vambe D., Vasilyeva I., Lachenal N., Varaine F. Six-month response to delamanid treatment in MDR TB patients. *Emerg. Infect. Dis.*, 2017, vol. 23, no. 10, pp. 1746-1748. <https://doi.org/10.3201/eid2310.170468>.
24. HIV drug interactions [website]. Liverpool, United Kingdom: University of Liverpool; 2020 (<https://www.hivdruginteractions.org/checker>, accessed 11 March 2020).
25. Hughes J., Reuter A., Chabalala B., Isaakidis P., Cox H., Mohr E. Adverse events among people on delamanid for rifampicin-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence setting. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2019, vol. 23, no. 9, pp. 1017-1023. doi:10.5588/ijtld.18.0651.
26. Kethireddy S., Andes D. CNS pharmacokinetics of antifungal agents. *Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol.*, 2007, vol. 3, no. 4, pp. 573-581.
27. Kim C.T., Kim T.O., Shin H.J., Ko Y.C., Hun Choe Y., Kim H.R., Kwon Y.S. Bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre cohort study in Korea. *Eur. Respir. J.*, 2018, vol. 51, no. 3, pp. 1702467. Published 2018 Mar 22. doi:10.1183/13993003.02467-2017.
28. Lachâtre M., Rioux C., Le Dù D., Fréchet-Jachym M., Veziris N., Bouvet E., Yazdanpanah Y. Bedaquiline plus delamanid for XDR tuberculosis. *Lancet Infect. Dis.*, 2016, vol. 16, pp. 294.
29. Li F., Lu J., Ma X. CYP3A4-mediated lopinavir bioactivation and its inhibition by ritonavir. *Drug. Metab. Dispos.*, 2012, vol. 40, no. 1, pp. 18-24. doi:10.1124/dmd.111.041400.

30. Li Y., Sun F., Zhang W. Bedaquiline and delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Promising but challenging // *Drug. Dev. Res.* - 2019. - Vol. 80, № 1. - P. 98-105.
31. Mallikaarjun S., Wells C., Petersen C., Paccaly A., Shoaf S.E., Patil S., Geiter L. 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.
32. Maryandyshev A., Pontali E., Tiberi S., Akkerman O., Ganatra S., Sadutshang T.D., Alffenaar J.W., Amale R., Mullerpattan J., Topgyal S., Udwadia Z.F., Centis R., D'Ambrosio L., Sotgiu G., Migliori G.B. Bedaquiline and Delamanid combination treatment of 5 patients with pulmonary extensively drug-resistant tuberculosis // *Emerg. Infect. Dis.* - 2017. - Vol. 23, № 10. - P. 1718-1721. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2310.170834>.
33. McAnaw S.E., Hesselning A.C., Seddon J.A., Dooley K.E., Garcia-Prats A.J., Kim S., Jenkins H.E., Schaaf H.S., Sterling T.R., Horsburgh C.R. Pediatric multidrug-resistant tuberculosis clinical trials: challenges and opportunities // *Int. J. Infect. Dis.* - 2017. - Vol. 56. - P. 194-199. doi:10.1016/j.ijid.2016.11.423.
34. Migliori G.B., Pontali E., Sotgiu G., Centis R., D'Ambrosio L., Tiberi S., Tadolini M., Esposito S. Combined use of delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: A systematic review // *Int. J. Mol. Sci.* - 2017. - Vol. 18, № 2:341. Published 2017 Feb 7. doi:10.3390/ijms18020341.
35. Mohr E., Hughes J., Reuter A., Trivino Duran L., Ferlazzo G., Daniels J., De Azevedo V., Kock Y., Steele S.J., Shroufi A., Ade S., Alikhanova N., Benedetti G., Edwards J., Cox H., Furin J., Isaakidis P. Delamanid for rifampicin-resistant tuberculosis: a retrospective study from South Africa // *Eur. Respir. J.* - 2018. - Vol. 51, № 6. - P. 1800017. Published 2018 Jun 14. doi:10.1183/13993003.00017-2018.
36. Mohr-Holland E., Reuter A., Furin J., Garcia-Prats A., De Azevedo V., Mudaly V., Kock Y., Trivino-Duran L., Isaakidis P., Hughes J. Injectable-free regimens containing bedaquiline, delamanid, or both for adolescents with rifampicin-resistant tuberculosis in Khayelitsha, South Africa // *Clin. Med.* - 2020. - Vol. 20. - P. 100290. doi:10.1016/j.clinim.2020.100290.
37. Mok J., Kang H., Koh W.J., Jhun B.W., Yim J.J., Kwak N., Lee T., Kang B., Jeon D. Final treatment outcomes of delamanid-containing regimens in patients with MDR-/XDR-TB in South Korea // *Eur. Respir. J.* - 2019. - Vol. 54. - P. 1900811 [<https://doi.org/10.1183/13993003.00811-2019>].
38. Nahid P., Mase S.R., Migliori G.B., Sotgiu G., Bothamley G.H., Brozek J.L., Cattamanchi A., Cegielski J.P., Chen L., Daley C.L., Dalton T.L., Duarte R., Fregonese F., Horsburgh C.R.Jr., Ahmad Khan F., Kheir F., Lan Z., Lardizabal A., Lauzardo M., Mangan J.M., Marks S.M., McKenna L., Menzies D., Mitnick C.D., Nilsen D.M., Parvez F., Peloquin C.A., Raftery A., Schaaf H.S., Shah N.S., Starke J.R., Wilson J.W., Wortham J.M., Chorba T., Seaworth B. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Feb 15;201(4):500-501] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2019. - Vol. 200, № 10. - P. e93-e142. doi:10.1164/rccm.201909-1874ST.
39. Nguyen T.V.A., Anthony R.M., Cao T.T.H., Bañuls A.L., Nguyen V.A.T., Vu D.H., Nguyen N.V., Alffenaar J.C. Delamanid resistance: update and clinical management // *Clin. Infect. Dis.* 2020; ciaa755. doi:10.1093/cid/ciaa755.
40. Pharmacokinetic and safety trial to determine the appropriate dose for pediatric patients with multidrug resistant tuberculosis (Protocol 242-12-232). 2013. [NCT01856634] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01856634>.
41. Pontali E., Centis R., D'Ambrosio L., Toscanini F., Migliori G.B. Recent evidence on delamanid use for rifampicin-resistant tuberculosis // *J. Thorac. Dis.* - 2019. - Vol. 11 (Suppl. 3). - P. S457-S460. doi:10.21037/jtd.2018.11.26.
42. Pontali E., Sotgiu G., Tiberi S., Tadolini M., Visca D., D'Ambrosio L., Centis R., Spanevello A., Migliori G.B. Combined treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline and delamanid: A systematic review // *Eur. Respir. J.* 2018. - Vol. 52, № 1. - P. 1800934. Published 2018 Jul 4. doi:10.1183/13993003.00934-2018.
43. Protecting Households on Exposure to Newly Diagnosed Index Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients (PHOENIX MDR-TB) [NCT03568383] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03568383>.
44. Resist-TB. Drug resistant TB clinical trials progress report, http://www.resisttb.org/?page_id=1602.
45. Rodriguez C.A., Brooks M.B., Guglielmetti L., Hewison C., Jachym M.F., Lessem E., Varaine F., Mitnick C.D. Barriers and facilitators to early access of bedaquiline and delamanid for MDR-TB: a mixed-methods study // *Public. Health Action.* - 2019. - Vol. 9, № 1. - P. 32-41. doi:10.5588/pha.18.0078.
46. Safety and Efficacy Trial of Delamanid for 6 Months in Participants with Multidrug-Resistant Tuberculosis [NCT01424670] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01424670>.
30. Li Y., Sun F., Zhang W. Bedaquiline and delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Promising but challenging. *Drug. Dev. Res.*, 2019, vol. 80, no. 1, pp. 98-105.
31. Mallikaarjun S., Wells C., Petersen C., Paccaly A., Shoaf S.E., Patil S., Geiter L. 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.
32. Maryandyshev A., Pontali E., Tiberi S., Akkerman O., Ganatra S., Sadutshang T.D., Alffenaar J.W., Amale R., Mullerpattan J., Topgyal S., Udwadia Z.F., Centis R., D'Ambrosio L., Sotgiu G., Migliori G.B. Bedaquiline and Delamanid combination treatment of 5 patients with pulmonary extensively drug-resistant tuberculosis. *Emerg. Infect. Dis.*, 2017, vol. 23, no. 10, pp. 1718-1721. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2310.170834>.
33. McAnaw S.E., Hesselning A.C., Seddon J.A., Dooley K.E., Garcia-Prats A.J., Kim S., Jenkins H.E., Schaaf H.S., Sterling T.R., Horsburgh C.R. Pediatric multidrug-resistant tuberculosis clinical trials: challenges and opportunities. *Int. J. Infect. Dis.*, 2017, vol. 56, pp. 194-199. doi:10.1016/j.ijid.2016.11.423.
34. Migliori G.B., Pontali E., Sotgiu G., Centis R., D'Ambrosio L., Tiberi S., Tadolini M., Esposito S. Combined use of delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: A systematic review. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017, vol. 18, no. 2:341, Published 2017 Feb 7. doi:10.3390/ijms18020341.
35. Mohr E., Hughes J., Reuter A., Trivino Duran L., Ferlazzo G., Daniels J., De Azevedo V., Kock Y., Steele S.J., Shroufi A., Ade S., Alikhanova N., Benedetti G., Edwards J., Cox H., Furin J., Isaakidis P. Delamanid for rifampicin-resistant tuberculosis: a retrospective study from South Africa. *Eur. Respir. J.*, 2018, vol. 51, no. 6, pp. 1800017. Published 2018 Jun 14. doi:10.1183/13993003.00017-2018.
36. Mohr-Holland E., Reuter A., Furin J., Garcia-Prats A., De Azevedo V., Mudaly V., Kock Y., Trivino-Duran L., Isaakidis P., Hughes J. Injectable-free regimens containing bedaquiline, delamanid, or both for adolescents with rifampicin-resistant tuberculosis in Khayelitsha, South Africa. *Clin. Med.*, 2020, vol. 20, pp. 100290. doi:10.1016/j.clinim.2020.100290.
37. Mok J., Kang H., Koh W.J., Jhun B.W., Yim J.J., Kwak N., Lee T., Kang B., Jeon D. Final treatment outcomes of delamanid-containing regimens in patients with MDR-/XDR-TB in South Korea. *Eur. Respir. J.*, 2019, vol. 54, pp. 1900811 [<https://doi.org/10.1183/13993003.00811-2019>].
38. Nahid P., Mase S.R., Migliori G.B., Sotgiu G., Bothamley G.H., Brozek J.L., Cattamanchi A., Cegielski J.P., Chen L., Daley C.L., Dalton T.L., Duarte R., Fregonese F., Horsburgh C.R.Jr., Ahmad Khan F., Kheir F., Lan Z., Lardizabal A., Lauzardo M., Mangan J.M., Marks S.M., McKenna L., Menzies D., Mitnick C.D., Nilsen D.M., Parvez F., Peloquin C.A., Raftery A., Schaaf H.S., Shah N.S., Starke J.R., Wilson J.W., Wortham J.M., Chorba T., Seaworth B. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Feb 15;201(4):500-501]. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2019, vol. 200, no. 10, pp. e93-e142. doi:10.1164/rccm.201909-1874ST.
39. Nguyen T.V.A., Anthony R.M., Cao T.T.H., Bañuls A.L., Nguyen V.A.T., Vu D.H., Nguyen N.V., Alffenaar J.C. Delamanid resistance: update and clinical management. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, ciaa755. doi:10.1093/cid/ciaa755.
40. Pharmacokinetic and safety trial to determine the appropriate dose for pediatric patients with multidrug resistant tuberculosis (Protocol 242-12-232). 2013. [NCT01856634] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01856634>.
41. Pontali E., Centis R., D'Ambrosio L., Toscanini F., Migliori G.B. Recent evidence on delamanid use for rifampicin-resistant tuberculosis. *J. Thorac. Dis.*, 2019, vol. 11, suppl. 3, pp. S457-S460. doi:10.21037/jtd.2018.11.26.
42. Pontali E., Sotgiu G., Tiberi S., Tadolini M., Visca D., D'Ambrosio L., Centis R., Spanevello A., Migliori G.B. Combined treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline and delamanid: A systematic review. *Eur. Respir. J.*, 2018, vol. 52, no. 1, pp. 1800934. Published 2018 Jul 4. doi:10.1183/13993003.00934-2018.
43. Protecting Households on Exposure to Newly Diagnosed Index Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients (PHOENIX MDR-TB) [NCT03568383] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03568383>.
44. Resist-TB. Drug resistant TB clinical trials progress report, http://www.resisttb.org/?page_id=1602.
45. Rodriguez C.A., Brooks M.B., Guglielmetti L., Hewison C., Jachym M.F., Lessem E., Varaine F., Mitnick C.D. Barriers and facilitators to early access of bedaquiline and delamanid for MDR-TB: a mixed-methods study. *Public. Health Action*, 2019, vol. 9, no. 1, pp. 32-41. doi:10.5588/pha.18.0078.
46. Safety and Efficacy Trial of Delamanid for 6 Months in Participants with Multidrug-Resistant Tuberculosis [NCT01424670] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01424670>.

47. Sasahara K., Shimokawa Y., Hirao Y., Koyama N., Kitano K., Shibata M., Umehara K. Pharmacokinetics and metabolism of delamanid, a novel anti-tuberculosis drug, in animals and humans: importance of albumin metabolism in vivo // *Drug. Metab. Dispos.* - 2015. - Vol. 43, № 8. - P. 1267-1276. doi:10.1124/dmd.115.064527.
48. Seddon J. A., Schaaf H. S., Marais B. J., McKenna L., Garcia-Prats A. J., Hesselring A. C., Hughes J., Howell P., Detjen A., Amanullah F., Singh U., Master I., Perez-Velez C. M., Misra N., Becerra M. C., Furin J. J. Time to act on injectable-free regimens for children with multidrug-resistant tuberculosis // *Lancet Respir. Med.* - 2018. - Vol. 6, № 9. - P. 662-664. doi:10.1016/S2213-2600(18)30329-1.
49. Shibata M., Shimokawa Y., Sasahara K., Yoda N., Sasabe H., Suzuki M., Umehara K. Absorption, distribution and excretion of the anti-tuberculosis drug delamanid in rats: Extensive tissue distribution suggests potential therapeutic value for extrapulmonary tuberculosis // *Biopharm. Drug. Dispos.* - 2017. - Vol. 38, № 4. - P. 301-312.
50. Skripconoka V., Danilovits M., Pehme L., Tomson T., Skenders G., Kummik T., Cirule A., Leimane V., Kurve A., Levina K., Geiter L. J., Manissero D., Wells C. D. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis // *Eur. Respir. J.* - 2013. - Vol. 41. - P. 1393-1400; DOI: 10.1183/09031936.00125812.
51. Szumowski J. D., Lynch J. B. Profile of delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis // *Drug. Des. Devel. Ther.* - 2015. - Vol. 9. - P. 677-682. doi:10.2147/DDDT.S60923.
52. Tadolini M., Garcia-Prats A. J., D'Ambrosio L., Hewison C., Centis R., Schaaf H. S., Marais B. J., Ferreira H., Caminero J. A., Jonckheere S., Sinha A., Herbocek K., Khaidarkhanova Z., Hayrapetyan A., Khachatryan N., Urtkmelidze I. a., Loreti C., Esposito S., Matteelli A., Furin J., Varaine F., Migliori G. B. Compassionate use of new drugs in children and adolescents with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: early experiences and challenges // *Eur. Respir. J.* - 2016. - Vol. 48, № 3. - P. 938-943. doi:10.1183/13993003.00705-2016.
53. Tadolini M., Lingsang R. D., Tiberi S., Enwerem M., D'Ambrosio L., Sadutshang T. D., Centis R., Migliori G. B. First case of extensively drug-resistant tuberculosis treated with both delamanid and bedaquiline // *Eur. Respir. J.* - 2016. - Vol. 48. - P. 935-938.
54. Tucker E. W., Pieterse L., Zimmerman M. D., Udawadia Z. F., Peloquin C. A., Gler M. T., Ganatra S., Tornheim J. A., Chawla P., Caoili J. C., Ritchie B., Jain S. K., Dartois V., Dooley K. E. Delamanid central nervous system pharmacokinetics in tuberculous meningitis in rabbits and humans // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2019. - Vol. 63, № 10. - P. e00913- e00919. Published 2019 Sep 23. doi:10.1128/AAC.00913-19].
55. von Groote-Bidlingmaier F., Patientia R., Sanchez E., Balanag V. Jr, Ticona E., Segura P., Cadena E., Yu C., Cirule A., Lizarbe V., Davidaviciene E., Damente L., Variava E., Caoili J., Danilovits M., Bielskiene V., Staples S., Hittel N., Petersen C., Wells C., Hafkin J., Geiter L. J., Gupta R. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. Trial 213 // *Lancet Respir. Med.* - 2019. - Vol. 7, № 3. - P. 249-259.
56. Wen S., Jing W., Zhang T., Zong Z., Xue Y., Shang Y., Wang F., Huang H., Chu N., Pang Y. Comparison of in vitro activity of the nitroimidazoles delamanid and pretomanid against multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* - 2019. - Vol. 38, № 7. - P. 1293-1296. doi:10.1007/s10096-019-03551-w.
57. World Health Organization (WHO). (2017). WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. World Health Organization, 2017 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/258941>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
58. World Health Organization (WHO). Ethics guidance for the implementation of the End TB Strategy (WHO/HTM/TB/2017.07) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2017. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254820/1/9789241512114-eng.pdf>.
59. World Health Organization (WHO). The Use of Delamanid in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Children and Adolescents: Interim Policy Guidance. Geneva: World Health Organization; 2016.
60. World Health Organization (WHO). WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment. Drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020].
61. World Health Organization (WHO). WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
47. Sasahara K., Shimokawa Y., Hirao Y., Koyama N., Kitano K., Shibata M., Umehara K. Pharmacokinetics and metabolism of delamanid, a novel anti-tuberculosis drug, in animals and humans: importance of albumin metabolism in vivo. *Drug. Metab. Dispos.*, 2015, vol. 43, no. 8, pp. 1267-1276. doi:10.1124/dmd.115.064527.
48. Seddon J.A., Schaaf H.S., Marais B.J., McKenna L., Garcia-Prats A.J., Hesselring A.C., Hughes J., Howell P., Detjen A., Amanullah F., Singh U., Master I., Perez-Velez C.M., Misra N., Becerra M.C., Furin J.J. Time to act on injectable-free regimens for children with multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet Respir. Med.*, 2018, vol. 6, no. 9, pp. 662-664. doi:10.1016/S2213-2600(18)30329-1.
49. Shibata M., Shimokawa Y., Sasahara K., Yoda N., Sasabe H., Suzuki M., Umehara K. Absorption, distribution and excretion of the anti-tuberculosis drug delamanid in rats: Extensive tissue distribution suggests potential therapeutic value for extrapulmonary tuberculosis. *Biopharm. Drug. Dispos.*, 2017, vol. 38, no. 4, pp. 301-312.
50. Skripconoka V., Danilovits M., Pehme L., Tomson T., Skenders G., Kummik T., Cirule A., Leimane V., Kurve A., Levina K., Geiter L.J., Manissero D., Wells C.D. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, 2013, vol. 41, pp. 1393-1400; DOI: 10.1183/09031936.00125812.
51. Szumowski J.D., Lynch J.B. Profile of delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Drug. Des. Devel. Ther.*, 2015, vol. 9, pp. 677-682. doi:10.2147/DDDT.S60923.
52. Tadolini M., Garcia-Prats A.J., D'Ambrosio L., Hewison C., Centis R., Schaaf H.S., Marais B.J., Ferreira H., Caminero J.A., Jonckheere S., Sinha A., Herbocek K., Khaidarkhanova Z., Hayrapetyan A., Khachatryan N., Urtkmelidze I. a., Loreti C., Esposito S., Matteelli A., Furin J., Varaine F., Migliori G.B. Compassionate use of new drugs in children and adolescents with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: early experiences and challenges. *Eur. Respir. J.*, 2016, vol. 48, no. 3, pp. 938-943. doi:10.1183/13993003.00705-2016.
53. Tadolini M., Lingsang R.D., Tiberi S., Enwerem M., D'Ambrosio L., Sadutshang T.D., Centis R., Migliori G.B. First case of extensively drug-resistant tuberculosis treated with both delamanid and bedaquiline. *Eur. Respir. J.*, 2016, vol. 48, pp. 935-938.
54. Tucker E.W., Pieterse L., Zimmerman M.D., Udawadia Z.F., Peloquin C.A., Gler M.T., Ganatra S., Tornheim J.A., Chawla P., Caoili J.C., Ritchie B., Jain S.K., Dartois V., Dooley K.E. Delamanid central nervous system pharmacokinetics in tuberculous meningitis in rabbits and humans. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2019, vol. 63, no. 10, pp. e00913- e00919. Published 2019 Sep 23. doi:10.1128/AAC.00913-19].
55. von Groote-Bidlingmaier F., Patientia R., Sanchez E., Balanag V.Jr, Ticona E., Segura P., Cadena E., Yu C., Cirule A., Lizarbe V., Davidaviciene E., Damente L., Variava E., Caoili J., Danilovits M., Bielskiene V., Staples S., Hittel N., Petersen C., Wells C., Hafkin J., Geiter L.J., Gupta R. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. Trial 213. *Lancet Respir. Med.*, 2019, vol. 7, no. 3, pp. 249-259.
56. Wen S., Jing W., Zhang T., Zong Z., Xue Y., Shang Y., Wang F., Huang H., Chu N., Pang Y. Comparison of in vitro activity of the nitroimidazoles delamanid and pretomanid against multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2019, vol. 38, no. 7, pp. 1293-1296. doi:10.1007/s10096-019-03551-w.
57. World Health Organization (WHO). (2017). WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. World Health Organization, 2017 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/258941>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
58. World Health Organization (WHO). Ethics guidance for the implementation of the End TB Strategy (WHO/HTM/TB/2017.07) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2017. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254820/1/9789241512114-eng.pdf>.
59. World Health Organization (WHO). The Use of Delamanid in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Children and Adolescents: Interim Policy Guidance. Geneva, World Health Organization; 2016.
60. World Health Organization (WHO). WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment, Drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, World Health Organization; 2020].
61. World Health Organization (WHO). WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, World Health Organization; 2020. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

ИНФОРМАЦИ ОБ АВТОРАХ:

Зими́на Вера Николаевна

Российский университет дружбы народов,
доктор медицинских наук, профессор кафедры
инфекционных болезней с курсами эпидемиологии
и фтизиатрии медицинского института.
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.
Тел./факс: 8 (495) 365-25-33.
E-mail: vera-zim@yandex.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3726>

Викторова Ирина Борисовна

Новокузнецкий государственный
институт усовершенствования врачей –
филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования» МЗ РФ,
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры фтизиопульмонологии,
654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5.
Тел./факс: 8 (3843)-45-42-19.
E-mail: irinaviktoroff@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5826-5517>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Vera N. Zimina

Peoples' Friendship University of Russia,
Doctor of Medical Sciences, Professor of the Infectious
Diseases Department with Training Courses in Epidemiology
and Phthisiology of the Medical Institute.
6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198.
Phone/Fax: +7 (495) 365-25-33.
Email: vera-zim@yandex.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3726>

Irina B. Viktorova

Novokuznetsk State Institute for Doctors' Professional
Development - Branch of Russian Medical Academy of
Continuing Professional Education,
Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Phthisiopulmonology Department.
5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, 654005.
Phone/Fax: +7 (3843)-45-42-19.
Email: irinaviktoroff@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5826-5517>

Submitted as of 14.12.2020

Поступил 14.12.2020