



Деламанид: анализ эффективности и безопасности

Г. Н. МОЖОКИНА, А. Г. САМОЙЛОВА, И. А. ВАСИЛЬЕВА, А. В. АБРАМЧЕНКО

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

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлен анализ 50 публикаций, в которых рассмотрено лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью с включением нового препарата деламанид. Деламанид обладает двойным бактерицидным действием не только в отношении активных, но и дормантных микобактерий туберкулеза. Представлены результаты клинических исследований эффективности и безопасности применения деламанида в составе комплексной химиотерапии. Показаны перспективы расширения использования деламанида для лечения взрослых и детей.

Ключевые слова: туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, деламанид, противотуберкулезная активность, нежелательные явления.

Для цитирования: Можоккина Г. Н., Самойлова А. Г., Васильева И. А., Абрамченко А. В. Деламанид: анализ эффективности и безопасности // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 6. – С. 102–110. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-102-110>

Delamanid: Safety and Efficacy Analysis

G.N. MOZHOKINA, A.G. SAMOYLOVA, I.A. VASILYEVA, A.V. ABRAMCHENKO

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

The review presents the analysis of 50 publications describing treatment of multiple drug resistant tuberculosis with regimens containing the new drug of delamanid. Delamanid possesses a dual bactericidal effect not only against active but also dormant *Mycobacterium tuberculosis*. The results of clinical studies on the efficacy and safety of delamanid within comprehensive chemotherapy are presented. The review demonstrates prospects for expanding the use of delamanid for treatment of adults and children.

Key words: tuberculosis, multiple drug resistance, delamanid, anti-tuberculosis activity, adverse events.

For citation: Mozhokina G.N., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A., Abramchenko A.V. Delamanid: safety and efficacy analysis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 6, pp. 102–110. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-102-110>

Для корреспонденции:

Можоккина Галина Николаевна
E-mail: mojokina@mail.ru

Correspondence:

Galina N. Mozhokina
Email: mojokina@mail.ru

Внедрение в клиническую практику новых высокоэффективных комбинаций противотуберкулезных препаратов (ПТП) с высокой скоростью подавления микробной популяции способствует повышению эффективности лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) за счет сокращения длительности терапии [5]. В соответствии с Клиническими рекомендациями «Туберкулез у взрослых» 2020 г. [2], в схемах лечения больных с МЛУ ТБ используются сочетания наиболее активных препаратов: фторхинолонов (моксифлоксацин / левофлоксацин), бедаквилина, линезолида, отнесенных экспертами ВОЗ в группу А как высокоэффективные. В группу В вошли препараты второго выбора (клофазимин и циклосерин / теризидон). К группе С отнесены традиционные ПТП и новый препарат деламанид (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd), зарегистрированный ВОЗ в 2015 г. В Российской Федерации деламанид (Дельтиба; АО «Р-Фарм» и Otsuka

Pharmaceutical Co., Ltd.) зарегистрирован в 2020 г. в качестве средства для лечения МЛУ ТБ у взрослых [1].

Метаболизм и фармакокинетика деламанида

Деламанид (Dlm) – бициклический нитроимидазооксазол, аналог азомидина, известный как 2-нитроимидазол, был выделен из *Streptomyces eurocidicus* [22]. Dlm является пролекарством, его активация происходит под действием фермента деазафлавин- (F420)-зависимой нитроредуктазы, присутствующего в самих микобактериях, особенно значительно в *M. smegmatis*. При этом образуются неактивная деснитроформа и промежуточные продукты, обладающие двойным бактерицидным действием. Метаболиты Dlm (M1 – M-4) нарушают синтез миколовой кислоты стенки микобактерий, а активные формы азота (оксид азота, азотистая кислота) вызывают респираторный взрыв [47].

За метаболизм Dlm до основного метаболита M1 ответственен преимущественно альбумин. В исследовании *in vitro* показано, что Dlm быстро разлагался при инкубации в плазме всех видов животных и человека под действием альбумина, γ -глобулина и α 1-кислого гликопротеина [42]. Значительно меньше Dlm метаболизируется под действием ферментов цитохрома P 450 (в основном его метаболит M3) при окислении до кетонов изоформой CYP3A4 [40]. В исследованиях *in vitro* на свежих гепатоцитах и микросомах печени человека показано, что при концентрациях менее 100 мкмоль/л (недостижимая для печени!) Dlm, а также 4 его метаболита не оказывали влияния на изоформы P450 [29].

Фармакокинетика Dlm нелинейна, т. е. удвоение дозы не приводит к удвоению эффекта, пик концентрации в плазме приходится примерно на 4-8 часов после перорального приема с периодом полувыведения 30-38 часов. Абсорбция Dlm при приеме внутрь во время еды почти в два-три раза выше, чем натощак. Абсолютная пероральная биодоступность у людей оценивается в диапазоне от 25 до 47% [12]. В моделях на животных (собаки, крысы, мыши) биодоступность при пероральном приеме составляет 35–60% [28]. Dlm имеет большой кажущийся объем распределения (V_z/F 2100 л) связывания с белком $\geq 99,5\%$ [40]. Выводится преимущественно с калом и примерно 6% экскретируется с мочой. В экспериментах на животных показано, что Dlm преодолевает мозговой и плацентарный гематобарьеры, а также экскретируется в грудное молоко [41].

Для фармакокинетики ПТП, принимаемых в комплексе из 4-5 и более препаратов, различные механизмы межиндивидуальной вариабельности и лекарственных взаимодействий имеют важное значение. Один из механизмов – индукция метаболизма или его ингибирование через ферменты цитохрома p450 печени. Другой механизм включает связывание с различными транспортерами, влияющими на внутриклеточную фармакокинетику лекарств. Dlm не ингибирует и не индуцирует ферменты P450 [29]. В исследованиях *in vitro* были получены доказательства, что деламанид не связывается с рядом транспортеров, которые регулируют всасывание, распределение и выведение лекарств: транспортером АТФ-связывающей кассеты; Р-гликопротеином (Р-gr); переносчиками растворенных веществ; полипептидами, транспортирующими органические анионы, или переносчиком органических катионов. Метаболит M1 не является субстратом ни для одного из этих переносчиков, кроме Р-gr. Вместе с M2 они ингибировали Р-gr – опосредованный транспорт, но только в таких концентрациях, которые значительно превышали максимальные значения концентрации в плазме. M3 и M4 не влияли на активность любого из протестированных транспортеров.

Эти данные позволяют предположить, что Dlm не будет иметь клинически значимых взаимодействий с препаратами, всасывание и утилизация которых опосредованы этой группой транспортеров, что особенно важно для больных МЛУ ТБ и ТБ с коинфекцией ВИЧ [39].

Антимикобактериальная активность деламанида

Проникая внутрь макрофагов, Dlm оказывает бактерицидное действие не только в отношении активных, но и дормантных МБТ. Активированный Dlm проявляет раннюю бактерицидную активность, которая способствует ускоренной негативации мокроты. ВОЗ рекомендовала Dlm для включения в полностью пероральные длительные и краткосрочные режимы лечения МЛУ ТБ.

Механизм бактерицидного действия Dlm основан на его активации коферментом микобактерий F420-деазафлавин-зависимой нитроредуктазой (ddn) посредством переноса гидрида. Однако мутации в ddn или одном из пяти генов, кодирующих кофермент (fgd1, fbiA, fbiB, fbiC и fbiD), рассматриваются как механизм возможной устойчивости к деламаниду [16,37]. Совсем недавно в систематических обзорах [23,34] сообщалось о выявлении резистентности к Dlm в экспериментах *in vitro* и в клинических условиях, о результатах изучения естественных мутаций МБТ, ассоциированных с устойчивостью к Dlm. Хотя мутации в МБТ, придающие устойчивость к Dlm, были идентифицированы, знания о механизмах молекулярной устойчивости ограничены. По мнению Nguyen et al., систематическое наблюдение за устойчивостью МБТ к Dlm, лучшее понимание генетической и фенотипической резистентности поможет предупредить развитие устойчивости к Dlm во время лечения больных ТБ [34].

Dlm, известный ранее как соединение OPC-67683, в концентрациях от 0,006 до 0,012 мкг/мл подавлял рост как чувствительных, так и лекарственно-устойчивых *M. tuberculosis in vitro*, превосходя по активности рифампицин, изониазид, этамбутол [30]. Исследования на 67 клинических изолятах показали, что МИК₉₀ деламанида была примерно в 24, 8, 303 и 244 раза ниже, чем у рифампицина, изониазида, этамбутола и стрептомицина соответственно. Dlm не проявлял перекрестной резистентности и не обладал антагонистической активностью в сочетаниях с указанными препаратами. В комбинации Dlm с рифампицином или этамбутолом *in vitro* наблюдался частичный или полный синергический эффект. Авторы показали, что Dlm в концентрации 0,1 мкг/мл в условиях даже ограниченного контакта (4 часовое импульсное воздействие) оказывал высокую активность в отношении внутриклеточных МБТ, сопоставимую с рифампицином в концентрации 3 мкг/мл. [30]

Chen X et al. оценили *in vitro* активность деламанида против размножающихся и dormantных *M. bovis BCG Tokyo* в аэробных и анаэробных условиях опыта в сравнении с активностью изониазида [8]. Быстро реплицирующиеся микобактерии оба препарата уничтожали с одинаковой частотой, однако МИК Dlm была значительно ниже, чем изониазида (0,012 мкг/мл и 0,1 мкг/мл соответственно). При анаэробных условиях опыта бактерицидная активность Dlm в концентрациях 0,016 и 0,08 мкг/мл была довольно слабой, но в концентрации 0,4 мкг/мл и выше наблюдалась значительная гибель dormantных микобактерий, в то время как изониазид не оказывал заметного бактерицидного эффекта.

Для оценки *in vivo* эффективности только Dlm и Dlm в различных комбинациях с ПТП авторы [8] использовали модель хронической туберкулезной инфекции у морских свинок, вызванную *M. tuberculosis Kurono*, при которой поражения легких животных сопоставимы с поражениями легких при туберкулезе у человека. Применяли Dlm в дозе 100 мг/кг (при этом концентрация (Cmax) препарата в сыворотке и площадь под кривой были близкими к фармакокинетическим параметрам у больных ТБ при приеме 100 мг дважды в день), что обеспечивало бактерицидный эффект в отношении dormantных МБТ *in vitro*. Использование одного Dlm в течение 4 недель привело к значительному снижению КОЕ МБТ (2,04 lg) по сравнению с контрольными инфицированными свинками (5,9 lg), а через 8 недель – к полному бактерицидному эффекту.

Показатель бактерицидной активности комбинации левофлоксацин+этамбутол+пиразинамид+амикацин через 4 недели лечения животных составил 1,92 lg КОЕ, а при добавлении в схему Dlm наблюдался полный бактерицидный эффект. Важно отметить отсутствие МБТ в гистологических препаратах легких, что указывает на свойства Dlm уничтожать МБТ в гипоксически пораженных тканях [8].

Matsumoto M. et al. [30] на модели хронической туберкулезной инфекции мышей показали, что снижение бактериальной нагрузки в ткани легких было дозозависимым, начиная с дозы Dlm 0,313 мг/кг и достигая 95% эффекта при дозе 0,625 мг/кг. Интересные результаты были получены на модели туберкулеза у иммунокомпрометированных мышей BALB/c nude, у которых отсутствовали CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты: противотуберкулезная эффективность Dlm у них была аналогична той, что наблюдалась у обычных мышей BALB/c [30].

Клинические исследования эффективности деламанида

Для определения оптимальной дозировки препарата для больных туберкулезом было проведено рандомизированное клиническое исследование фазы IIa с включением 48 пациентов с бактерио-

выделением. Рандомизация проходила в соответствии с предложенной дозировкой Dlm по 100, 200, 300 или 400 мг для ежедневного приема в течение 14 дней. Установлено, что ранняя бактерицидная активность не имела значимых различий между дозировками, а снижение МБТ в мокроте более 0,9 lg КОЕ/мл было дозозависимым и наблюдалось у 45% пациентов, получавших 100 мг Dlm, у 70% – на дозе 200 мг, у 80% пациентов – на дозе 300 мг. Однако при дозе 400 мг Dlm бактерицидный эффект отмечен только у 27% пациентов [13].

В рандомизированном исследовании [18] провели оценку эффективности применения Dlm в течение 2 месяцев на фоне традиционной химиотерапии у больных МЛУ ТБ. Показано, что конверсия посевов мокроты на плотной питательной среде наблюдалась у 33,6% пациентов на традиционной схеме, у 53,8% пациентов, принимавших Dlm по 100 мг 2 раза в день, у 65,2%, принимавших Dlm по 200 мг 2 раза в день. Представляет интерес дальнейшее наблюдательное исследование за теми же пациентами, которым была предоставлена возможность приема Dlm в течение дополнительных 6 месяцев. [43]. В результате были сформированы группы, в которых пациенты получали Dlm по 100 или 200 мг 2 раза в день, продолжительностью в общей сложности 6 или 8 месяцев. По итогам двух исследований установлено, что благоприятные исходы, соответствующие критериям излечения или завершения лечения, наблюдались в 74,6% и 74,2% случаев при 8-месячном и 6-месячном приеме Dlm. В когортах пациентов, получавших Dlm в течение 2 месяцев или без него, доля благоприятных исходов составила 53,8% и 55,0% соответственно. Авторы исследования отмечают высокую частоту благоприятных исходов (61,4%; 95% ДИ 45,5-75,6%) и отсутствие летальности в подгруппе пациентов с наиболее тяжелым течением туберкулеза при ШЛУ МБТ после 6-месячного лечения Dlm по сравнению с результатом 2-месячного курса (50,0%; 95% ДИ 21,1-78,9%), летальность при котором достигла 25,0% [43].

Высокая эффективность лечения больных ТБ с пре-ШЛУ и ШЛУ продемонстрирована в исследовании из Латвии: благоприятные исходы зарегистрированы в 84,2% при 6-месячном курсе Dlm в стандартной дозе на фоне традиционной химиотерапии [26].

Первые результаты применения Dlm в РФ обобщены в статье Марьяндышева А.О. и соавт. [3], Dlm в комплексе с бедаквилином, линезолидом или клофазимином получали 48 пациентов (в среднем 107 дней (от 32 до 241), среди которых было 47,9% ШЛУ ТБ и 29,2% пре-ШЛУ ТБ. Конверсия мокроты к 6 месяцам от начала приема Dlm достигнута у 45,8% пациентов, эффективный курс лечения зарегистрирован у 68,7%.

По данным ретроспективного исследования, лечение ТБ у больных с ВИЧ инфекцией с использованием Dlm привело к быстрой конверсии мокроты:

у 52% через 2 месяца, у 81% – через 6 месяцев. По завершению 12-месячного наблюдения благоприятный исход был зарегистрирован в 61% случаев [31].

Однако по результатам рандомизированного, двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного в 7 странах, не выявлено существенных различий по средним срокам негативации мокроты среди пациентов, принимавших дополнительно Dlm в течение 6 месяцев и получавших только традиционную химиотерапию (51 день и 57 дней соответственно) [48].

Современные схемы химиотерапии больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом, особенно краткосрочные, основаны на комбинациях из высокоэффективных препаратов, из которых наиболее важным является бедаквилин [5, 4]. Сочетание Dlm с бедаквилином вызывает большой интерес: оба препарата считаются «новыми», вошедшими в оборот менее 20 лет назад. В исследовании [19] 84 пациента с пре-ШЛУ/ШЛУ ТБ, среди которых 55% были ВИЧ-позитивные лица, принимали комбинацию Dlm с бедаквилином в течение 24 недель. Среди закончивших полный курс лечения 87,9% больных имели отрицательный посев мокроты, что, по мнению авторов, выгодно отличалось от результатов (80,0%) в аналогичной когорте пациентов, которые не получали Dlm вместе с бедаквилином. Полученные результаты соотносятся с результатами систематического обзора [36], в анализ которого включены данные по 87 пациентам из 7 стран, получавших Dlm с бедаквилином, которые чаще (74,5% случаев) назначались одновременно. Через 6 месяцев конверсия мокроты отмечалась в 81,4%, полное излечение было достигнуто в 71,4%. В 23,6% случаев прием Dlm назначался после завершения курса бедаквилина. По данным Kim C.T. et al., назначение Dlm последовательно после бедаквилина оправдано особенностями фармакокинетического взаимодействия: период полувыведения бедаквилина составляет 5,5 месяцев, а деламанида – 38 часов [25].

В проспективном исследовании [35] сравнили эффективность 2 схем химиотерапии больных МЛУ/ШЛУ ТБ на основе бедаквилина и бедаквилина+Dlm., среди которых 52,5% пациентов ВИЧ-позитивные. Достоверных различий показателей конверсии мокроты (92,5% против 81,8%) и частоты благоприятных исходов (63,4% против 67,5%) между группами не было. Однако среди больных группы бедаквилин+Dlm устойчивость МБТ к 5 и более препаратам (22,5%) и показатель частоты неэффективного предыдущего лечения (52,5%) значительно превышали таковые (3,7% и 12,2% соответственно) среди пациентов, пролеченных только бедаквилином.

Авторы Kang H. et al. [24] не выявили существенных различий в показателях конверсии культуры в группах пациентов, получавших на фоне традиционной химиотерапии Dlm или бедаквилин, или

Dlm+бедаквилин в течение 2 месяцев (60,9%; 51,9%; 60,5%, соответственно). Аналогичная тенденция сохранилась и через 12 месяцев лечения (88,0%; 80,4%; 86,6% соответственно).

Nasiri MJ et al. [33] показали общую объединенную частоту успешного лечения в группах традиционных схем с включением только Dlm (591 пациент) или Dlm+ бедаквилин (685 пациентов) на основе анализа 22 обсервационных исследований. В первой группе она составила 80,9%, во второй – 72,8%. Авторы привели данные мета-анализа, посвященного бедаквилину [20], где показатель успешного лечения среди 3536 пациентов, получавших только бедаквилин-содержащие схемы, составил 74,7%. Однако результаты экспериментальных исследований, которые также обсуждаются в обоих обзорах [33, 20], значительно отличаются от обсервационных: показатель успеха у 391 пациента, получавших Dlm, составил 72,5%, а у 441 пациента, получавших бедаквилин – 86,1%. В заключении Nasiri MJ et al. [33], подчеркивая отсутствие предвзятости публикаций своего исследования и мета-анализа по бедаквилину, сделали вывод, что схемы, содержащие Dlm, эффективны и безопасны для лечения пациентов с МЛУ ТБ.

О первых случаях применения Dlm у детей упоминается в обзоре [9]. В одном из исследований приведены данные о 19 детях с МЛУ/ШЛУ ТБ, из которых 16 лечились Dlm из соображений сострадания. Стабильная бактериологическая конверсия была достигнута у 13 детей. В 2021 году Европейской комиссией Dlm был одобрен для лечения детей с МЛУ ТБ массой тела не менее 10 кг [14]. Garcia-Prats AJ et al. провели исследования фармакокинетики (фаза I, ClinicalTrials.gov NCT01856634) и эффективности и безопасности Dlm (фаза II, ClinicalTrials.gov NCT01859923) у детей с МЛУ ТБ на фоне стандартной терапии. По предварительным данным, с учетом ограниченного размера выборки у 89,1% детей наблюдался благоприятный результат: 40,5% детей вылечились через 24 месяца и 48,6% завершили лечение. Несмотря на то, что сравнение с результатами лечения только стандартной схемой не проводилось, обнадеживающие показатели эффективности и безопасности, полученные в данном исследовании, дают основание поддерживать применение Dlm у детей в возрасте от 3 лет и старше в соответствии с рекомендациями ВОЗ [17].

Нежелательные явления (НЯ) при применении деламанида

Деламанид, по мнению, Liu Y et al., является хорошо переносимым и безопасным по сравнению с другими препаратами, используемыми для лечения МЛУ ТБ [29]. В клинических исследованиях [44] наиболее частыми НЯ на Dlm были тошнота (38%), рвота (33%) и головокружение (30%). Дру-

гие заметные НЯ включали тремор, парестезии и тревогу. На желудочно-кишечные расстройства, тремор, астению указывали авторы [7]. В исследовании, проведенном в Аддис-Абебе в 2017 – 2019 гг., у 30 из 51 (58,8%) больных ТБ наиболее частыми НЯ были желудочно-кишечные, гематологические нарушения и удлинение на ЭКГ интервала QTc, причем 20 пациентов прекратили прием Dlm [46]. По результатам мета-анализа [33] среди пациентов, получавших лечение с включением Dlm, наиболее частыми НЯ были дерматологические симптомы (3,7%), удлинение интервала QTcF (2,4%) и желудочно-кишечные симптомы (1,5%).

Основная проблема безопасности Dlm – удлинение интервала QT, что, согласно рекомендациям ВОЗ, требует мониторинга ЭКГ и электролитного баланса [49]. Как отмечалось в отчете II фазы клинических испытаний (Trial 204), у 10% пациентов, получавших Dlm, наблюдалось удлинение интервала QT и тенденция к усилению сердцебиения, но только у 1 пациента с QT > 500 мс потребовалась отмена Dlm [11]. По данным Gler M. T. et al., влияние Dlm на удлинение интервала QT проявлялось в течение первых 6-10 недель лечения и зависело от дозы: при использовании Dlm по 200 мг дважды в день отмечалось у 13,1% пациентов, при дозе 100 мг дважды в день – у 9,9% (по сравнению с плацебо – 3,8%) [18]. При назначении Dlm по 50 мг дважды в день пролонгирование QT наблюдали у 3,8% пациентов [19].

Ключевую роль в удлинении интервала QTc играет метаболит DM-6705 [28], особенно у пациентов с гипоальбуминемией [38]. *In vitro* на клетках эмбриональной почки человека (НЕК-293) и клетках яичника китайского хомячка (СНО-K1), стабильно экспрессирующих ген, родственник человеческому гену ether-a-go-go (hERG), была доказана ответственность метаболита DM-6705 за удлинение интервала QT. У собак после однократного введения Dlm не было удлинения QT на ЭКГ, но появилось после повторного приема препарата [28].

В условиях сочетанного применения большого количества препаратов при лечении больных МЛУ/ШЛУ ТБ, частота удлинения интервала QT зависит от лекарственного взаимодействия с другими кардиотоксичными средствами, такими, как фторхинолоны, бедаквилин, клофазимин. Индукторы (рифампицин) или ингибиторы (клофазимин, макролиды, фторхинолоны) изоформы CYP3A4 в присутствии бедаквилина (субстрата для CYP3A4) могут повышать уровень метаболита DM-6705, ответственного за удлинение QT.

Случаи удлинения интервала QT на 60 мс от исходного уровня, связанные с использованием Dlm с левофлоксацином или офлоксацином, отмече-

ны авторами [50,44]. О кардиотоксичности Dlm в сочетании с бедаквилином и/или клофазимином нет единого мнения: от усиления частоты развития синдрома удлинения QT до отсутствия аддитивных или синергических эффектов этих препаратов на пролонгацию интервала. О единичных наблюдениях удлинения интервала QT на 60 мс от референсного значения, но не превышавшего критической отметки 500 мс, указывали [15, 45]. В случаях превышения QTcF > 500 мс пациентам отменяли Dlm до нормализации показателя, после чего возобновляли прием. [32, 24]. На удлинение интервала QT при применении Dlm+ бедаквилин у 5 из 70 пациентов указывали авторы [10], а по данным исследования [27] – у 17 из 28 больных. По данным систематического обзора [33], при применении Dlm+ бедаквилин удлинение интервала QTcF возросло до 12,8% по сравнению с только Dlm (2,4%). Из других НЯ, потенциально соотносимых к сочетанному применению Dlm+ бедаквилин, в 7,1% отмечали психические расстройства и периферическую невропатию (3,5%), желудочно-кишечные симптомы (4,5%), почечную недостаточность в виде повышенного уровня креатинина (2%) и нарушения функции печени (повышенный уровень печеночных ферментов) – в 1,4% [33]. В многофакторном анализе Auchynka V et al. установили прямую связь сердечно-сосудистых НЯ с мужским полом и исходными изменениями на ЭКГ. Одновременное применение Dlm+бедаквилин не приводило к повышению риска сердечно-сосудистых НЯ [6].

Интересно наблюдение случая удлинения интервала QTc > 500 мс у одного из 5 пациентов, получавших одновременно Dlm+бедаквилин+клофазимин. При первом удлинении QTc до 486 мс через 12-16 дней лечения был временно отменен бедаквилин, затем повторно введен с поддержкой верапамила. На 6-й неделе из-за QTc > 500 мс был отменен клофазимин. В конечном итоге QTc стало меньше 500 мс, и дальнейшего изменения режима не понадобилось [19].

Коллектив авторов [21], подводя итоги многоцентрового (16 стран), проспективного, observational исследования «end TB» на большой когорте пациентов, оценили безопасность режимов, содержащих Dlm+бедаквилин, и сделали вывод, что удлинение интервала QT было одним из наиболее редких клинически значимых НЯ. Отсутствие синергических кардиотоксических эффектов при сочетанном применении Dlm+ бедаквилина позволило экспертам ВОЗ сделать вывод о перспективности комбинации препаратов для лечения сложных случаев лекарственно-устойчивого туберкулеза [49].

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Зими́на В. Н., Викторова И. Б. Деламанид – новый противотуберкулезный препарат: применение, ограничения, перспективы // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 2. – С. 58–66.
2. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», 2020, 79 с. <http://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16>
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 // Туберкулез и болезни легких. –2019. – Т.97, №11. –С.67–68.
4. Можожкина Г. Н., Самойлова А. Г., Васильева И. А., Русских А. Е. Препараты для краткосрочной химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза и их влияние на организм человека // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 8. – С. 54–64.
5. Русских А. Е., Кутузова Д. М., Ловачева О. В., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Краткосрочные схемы лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. Современная ситуация и дальнейшие перспективы. Туберкулез и болезни лёгких. — 2020. - Т. 98, № 12.—С. 57–66
6. Auchynka V., Kumar A.M.V., Hurevich H., Sereda Y., Solodovnikova V., Katovich D., Setkina S., Yedilbayev A., Skrahin A., Skrahina A. Effectiveness and cardiovascular safety of delamanid-containing regimens in adults with multidrug-resistant or extensively drug-resistant tuberculosis: A nationwide cohort study from Belarus, 2016–18 // *Monaldi Arch Chest Dis.* – 2021. – Vol. 91, № 1S.
7. Chang K. C., Sotgiu, G. Treatment options for MDR-and XDRTB // *Anti Infect. Lung ERS Monogr.* –2017. – №75. – P.232.
8. Chen X., Hashizume H., Tomishige T., Nakamura I., Matsuba M., Fujiwara M., Kitamoto R., Hanaki E., Ohba Y., Matsumoto M. Delamanid kills dormant mycobacteria in vitro and in a guinea pig model of tuberculosis // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2017, – № 61. –P.02402–16.
9. D'Ambrosio L., Centis R., Tiberi S., Tadolini M., Dalcolmo M., Rendon A., Esposito S., Migliori G.B. Delamanid and bedaquiline to treat multi-drug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in children: a systematic review // *J Thorac Dis.* – 2017. –№ 9. – P.2093–2101.
10. Das M., Dalal A., Laxmeshwar C., Ravi S., Mamnoon F., Meneguim A.C., et al. One Step Forward: Successful End-of-Treatment Outcomes of Patients With Drug-Resistant Tuberculosis Who Received Concomitant Bedaquiline and Delamanid in Mumbai, India // *Clin Infect Dis.* – 2021. – Vol.73, №9. – P.3496–e3504.
11. Delyba EPAR Product Information, Annex I summary of product characteristics. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use; 2014 Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/delyba-epar-product-information_en.pdf [Accessed Oct 03, 2023]
12. Delyba, INN-Delamanid—European Medicines Agency—Europa. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/edicines/human/EPAR/delyba> 2014 Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/delyba> [Accessed Oct 01, 2023]
13. Diacon A.H., Dawson R., Hanekom M., Narunsky K., Venter A., Hittel N., Geiter L.J., Wells C.D., Paccaly A.J., Donald P.R. Early bactericidal activity of delamanid (OPC-67683) in smear-positive pulmonary tuberculosis patients // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2011. – Vol.15, №7. – P.949–54.
14. European Medicines Agency. 2021. Delyba summary of product characteristics 2021. European Medicines Agency, Amsterdam, The Netherlands. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/delyba-epar-product-information_en.pdf. [Accessed Oct 03, 2023]
15. Ferlazzo G., Mohr E., Laxmeshwar C., Hewison C., Hughes J., Jonckheere S., Khachatryan N., De Avezedo V., Egazaryan L., Shroufi A., Kalon S., Cox H., Furin J., Isaakidis P. 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. – Vol.18, № 5. – P.536–544.
16. Fujiwara M., Kawasaki M., Hariguchi N., Liu Y., Matsumoto M. Mechanisms of resistance to delamanid, a drug for Mycobacterium tuberculosis // *Tuberculosis (Edinb).* –2018 – №108. –P.186 –194.
17. Garcia-Prats A.J., Frias M., van der Laan L., De Leon A., Gler M.T., Schaaf H.S., Hesselning A.C., Malikaarjun S., Hafkin J. Delamanid Added to an Optimized Background Regimen in Children with Multidrug-Resistant Tuberculosis: Results of a Phase I/II Clinical Trial // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2022. – Vol.66, №5. – P.0214421.
1. 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, pp. 58–66. (In Russ.)
2. *Klinicheskie rekomendatsii Tuberkulez u vzroslykh*. [Clinical guidelines on tuberculosis in adults]. 2020, 79 p. <http://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16>
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.)
4. Mozhokina G.N., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A., Russkikh A.E. Medications for short-course chemotherapy of drug resistant tuberculosis and their effect on the host. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 8, pp. 54–64. (In Russ.)
5. Russkikh A.E., Kutuzova D.M., Lovacheva O.V., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. Short course treatment of pulmonary tuberculosis patients suffering from multiple drug resistance. The current situation and future perspectives. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 12, pp. 57–66. (In Russ.)
6. Auchynka V., Kumar A.M.V., Hurevich H., Sereda Y., Solodovnikova V., Katovich D., Setkina S., Yedilbayev A., Skrahin A., Skrahina A. Effectiveness and cardiovascular safety of delamanid-containing regimens in adults with multidrug-resistant or extensively drug-resistant tuberculosis: A nationwide cohort study from Belarus, 2016–18. *Monaldi Arch Chest Dis.*, 2021, vol. 91, no. 1S.
7. Chang K.C., Sotgiu, G. Treatment options for MDR-and XDRTB. *Anti Infect. Lung ERS Monogr.*, 2017, no. 75, pp. 232.
8. Chen X., Hashizume H., Tomishige T., Nakamura I., Matsuba M., Fujiwara M., Hanaki E., Ohba Y., Matsumoto M. Delamanid kills dormant mycobacteria in vitro and in a guinea pig model of tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2017, no. 61, pp. 02402–16.
9. D'Ambrosio L., Centis R., Tiberi S., Tadolini M., Dalcolmo M., Rendon A., Esposito S., Migliori G.B. Delamanid and bedaquiline to treat multi-drug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in children: a systematic review. *J. Thorac. Dis.*, 2017, no. 9, pp. 2093–2101.
10. Das M., Dalal A., Laxmeshwar C., Ravi S., Mamnoon F., Meneguim A.C. et al. One step forward: successful end-of-treatment outcomes of patients with drug-resistant tuberculosis who received concomitant bedaquiline and delamanid in Mumbai, India. *Clin. Infect. Dis.*, 2021, vol. 73, no. 9, pp. 3496–e3504.
11. Delyba EPAR Product Information, Annex I summary of product characteristics. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use, 2014. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/delyba-epar-product-information_n_en.pdf Accessed Oct 03, 2023
12. Delyba, INN-Delamanid—European Medicines Agency—Europa. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/edicines/human/EPAR/delyba> 2014 Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/delyba> Accessed Oct 01, 2023
13. Diacon A.H., Dawson R., Hanekom M., Narunsky K., Venter A., Hittel N., Geiter L.J., Wells C.D., Paccaly A.J., Donald P.R. Early bactericidal activity of delamanid (OPC-67683) in smear-positive pulmonary tuberculosis patients. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2011, vol. 15, no. 7, pp. 949–54.
14. European Medicines Agency. 2021, Delyba summary of product characteristics 2021. European Medicines Agency, Amsterdam, the Netherlands. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/delyba-epar-product-information_en.pdf. Accessed Oct 03, 2023
15. Ferlazzo G., Mohr E., Laxmeshwar C., Hewison C., Hughes J., Jonckheere S., Khachatryan N., De Avezedo V., Egazaryan L., Shroufi A., Kalon S., Cox H., Furin J., Isaakidis P. 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, vol. 18, no. 5, pp. 536–544.
16. Fujiwara M., Kawasaki M., Hariguchi N., Liu Y., Matsumoto M. Mechanisms of resistance to delamanid, a drug for Mycobacterium tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2018, no. 108, pp. 186 –194.
17. Garcia-Prats A.J., Frias M., van der Laan L., De Leon A., Gler M.T., Schaaf H.S., Hesselning A.C., Malikaarjun S., Hafkin J. Delamanid added to an optimized background regimen in children with multidrug-resistant tuberculosis: results of a phase I/II clinical trial. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2022, vol. 66, no. 5, pp. 0214421.

18. 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.2151-60.
19. Hafkin J, Hittel N, Martin A, Gupta R. Compassionate use of delamanid in combination with bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis // *Eur Respir J.* 2019. – Vol.53, № 1. –P.1801154.
20. Hatami H., Sotgiu G., Bostanghadiri N., Dolat Abadi S.S., Mesgarpour B., Goudarzi H., et al. Bedaquiline-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *J Bras Pneumol.* – 2022. – Vol.48, № 2.
21. Hewison C., Khan U., Bastard M., Lachenal N., Coutisson S., Osso E., et al. Safety of Treatment Regimens Containing Bedaquiline and Delamanid in the endTB Cohort // *Clin Infect.* – 2022. – Vol.75, №6. – P.1006-1013.
22. Igarashi M. Development of new antituberculosis drugs from natural products // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* – 2017. – № 81. – P. 32–37.
23. Kadura S., King N., Nakhoul M., Zhu H., Theron G., Köser C.U., Farhat M. Systematic review of mutations associated with resistance to the new and repurposed Mycobacterium tuberculosis drugs bedaquiline, clofazimine, linezolid, delamanid and pretomanid // *J Antimicrob Chemother.* – 2020. – Vol.75, №8. – P.2031-2043.
24. Kang H., Jo K.W., Jeon D., Yim J.J., Shim T.S. Interim treatment outcomes in multidrug-resistant tuberculosis using bedaquiline and/or delamanid in South Korea // *Respir Med.* – 2020. – №167. – P.105956.
25. Kim C.T., Kim T.O., Shin H.J., Ko Y.C., Choe Y.H., Kim H-R, Kwon Y-S. Bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multi-center cohort study in Korea // *Eur Respir J.* – 2018. – №51. –P.1702467
26. Kuksa L., Barkane L., Hittel N., Gupta R. Final treatment outcomes of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis patients in Latvia receiving delamanid-containing regimens // *Eur Respir J.* – 2017. – Vol.50, № 5. – P.1701105.
27. Kwon Y.S., Jeon D., Kang H., Yim J.J., Shim T.S. Concurrent use of bedaquiline and delamanid for the treatment of fluoroquinolone-resistant multidrug-resistant tuberculosis: a nationwide cohort study in South Korea // *Eur Respir J.* – 2021. – Vol.57, №3
28. Lewis J.M., Sloan D.J. The role of delamanid in the treatment of drug-resistant tuberculosis // *Ther Clin Risk Manag.* – 2015. – №11. – P. 79-91.
29. Liu Y., Matsumoto M., Ishida H., Ohguro K., Yoshitake M., Gupta R., Geiter L., Hafkin J. Delamanid: From discovery to its use for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) // *Tuberculosis (Edinb).* – 2018. – №111. –P.20-30.
30. Matsumoto M., Hashizume H., Tomishige T., Kawasaki M., Tsubouchi H., Sasaki H., Shimokawa Y., Komatsu M. OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazooxazole derivative with promising action against tuberculosis in vitro and in mice // *PLoS Med.* – 2006. – Vol.3, № 11. – P.466.
31. Mohr E., Hughes J., Reuter A., Trivino Duran L., Ferlazzo G., Daniels J., et al. Delamanid for rifampicin-resistant tuberculosis: a retrospective study from South Africa // *Eur Respir J.* – 2018. – Vol.51, № 6. – P.1800017.
32. 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. – №54. – P.1900811.
33. Nasiri M.J., Zangiabadian M., Arabpour E., Amini S., Khalili F., Centis R., et al. Delamanid-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis // *Int J Infect Dis.* – 2022. – 124 Suppl 1(Suppl 1). –P.S90-S103.
34. Nguyen T.V.A., Anthony R.M., Cao T.T.H., Bañuls A.L., Nguyen V.A.T., Vu D.H., et al. Delamanid Resistance: Update and Clinical Management // *Clin Infect Dis.* – 2020. – Vol.71, № 12.P. – 3252-3259.
35. Olayanju, O., Esmail, A., Limberis, J., and Dheda, K. A regimen containing bedaquiline and delamanid compared to bedaquiline in patients with drugresistant tuberculosis // *Eur. Respir. J.* – 2020. – №55. –P.1901181.
36. 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 // *European Respiratory Journal.* – 2018. – № 52. – P.1800934;
37. Reichmuth M.L., Hömke R., Zürcher K., Sander P., Avihingsanon A., Collantes J., et al. Natural polymorphisms in Mycobacterium tuberculosis conferring resistance to delamanid in drugnaive patients // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2020, № 64. – P.00513-20.
18. 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. 2151-60.
19. Hafkin J, Hittel N, Martin A, Gupta R. Compassionate use of delamanid in combination with bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, 2019, vol. 53, no. 1, pp. 1801154.
20. Hatami H., Sotgiu G., Bostanghadiri N., Dolat Abadi S.S., Mesgarpour B., Goudarzi H., et al. Bedaquiline-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *J. Bras. Pneumol.*, 2022, vol. 48, no. 2.
21. Hewison C., Khan U., Bastard M., Lachenal N., Coutisson S., Osso E. et al. Safety of treatment regimens containing bedaquiline and delamanid in the endTB Cohort. *Clin. Infect.*, 2022, vol. 75, no. 6, pp. 1006-1013.
22. Igarashi M. Development of new antituberculosis drugs from natural products. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 2017, no. 81, pp. 32-37.
23. Kadura S., King N., Nakhoul M., Zhu H., Theron G., Köser C.U., Farhat M. Systematic review of mutations associated with resistance to the new and repurposed Mycobacterium tuberculosis drugs bedaquiline, clofazimine, linezolid, delamanid and Pretomanid. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2020, vol. 75, no. 8, pp. 2031-2043.
24. Kang H., Jo K.W., Jeon D., Yim J.J., Shim T.S. Interim treatment outcomes in multidrug-resistant tuberculosis using bedaquiline and/or delamanid in South Korea. *Respir Med.*, 2020, no. 167, pp. 105956.
25. Kim C.T., Kim T.O., Shin H.J., Ko Y.C., Choe Y.H., Kim H-R, Kwon Y-S. Bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multi-center cohort study in Korea. *Eur. Respir. J.*, 2018, no. 51, pp. 1702467.
26. Kuksa L., Barkane L., Hittel N., Gupta R. Final treatment outcomes of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis patients in Latvia receiving delamanid-containing regimens. *Eur. Respir. J.*, 2017, vol. 50, no. 5, pp. 1701105.
27. Kwon Y.S., Jeon D., Kang H., Yim J.J., Shim T.S. Concurrent use of bedaquiline and delamanid for the treatment of fluoroquinolone-resistant multidrug-resistant tuberculosis: a nationwide cohort study in South Korea. *Eur. Respir. J.*, 2021, vol. 57, no. 3.
28. Lewis J.M., Sloan D.J. The role of delamanid in the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Ther. Clin. Risk Manag.*, 2015, no. 11, pp. 79-91.
29. Liu Y., Matsumoto M., Ishida H., Ohguro K., Yoshitake M., Gupta R., Geiter L., Hafkin J. Delamanid: From discovery to its use for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). *Tuberculosis (Edinb.)*, 2018, no. 111, pp. 20-30.
30. Matsumoto M., Hashizume H., Tomishige T., Kawasaki M., Tsubouchi H., Sasaki H., Shimokawa Y., Komatsu M. OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazooxazole derivative with promising action against tuberculosis in vitro and in mice. *PLoS Med.*, 2006, vol. 3, no. 11, pp. 466.
31. Mohr E., Hughes J., Reuter A., Trivino Duran L., Ferlazzo G., Daniels J. et al. Delamanid for rifampicin-resistant tuberculosis: a retrospective study from South Africa. *Eur. Respir. J.*, 2018, vol. 51, no. 6, pp. 1800017.
32. 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, no. 54, pp. 1900811.
33. Nasiri M.J., Zangiabadian M., Arabpour E., Amini S., Khalili F., Centis R. et al. Delamanid-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.*, 2022, 124, suppl. 1, pp. S90-S103.
34. Nguyen T.V.A., Anthony R.M., Cao T.T.H., Bañuls A.L., Nguyen V.A.T., Vu D.H. et al. Delamanid Resistance: Update and Clinical Management. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, vol. 71, no. 12, pp. 3252-3259.
35. Olayanju, O., Esmail, A., Limberis, J., Dheda, K. A regimen containing bedaquiline and delamanid compared to bedaquiline in patients with drugresistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, 2020, no. 55, pp. 1901181.
36. 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. *European Respiratory Journal*, 2018, no. 52, pp. 1800934.
37. Reichmuth M.L., Hömke R., Zürcher K., Sander P., Avihingsanon A., Collantes J. et al. Natural polymorphisms in Mycobacterium tuberculosis conferring resistance to delamanid in drugnaive patients. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2020, no. 64, pp. 00513-20.

38. Ryan N.J., Lo J.H. Delamanid: first global approval // *Drugs*. – 2014. – №74. – P. 1041–1045.
39. Sasabe H., Shimokawa Y., Shibata M., Hashizume K., Hamasako Y., Ohzone Y., Kashiya E., Umehara K. Antitubercular Agent Delamanid and Metabolites as Substrates and Inhibitors of ABC and Solute Carrier Transporters // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2016. Vol.60, № 6. – P.3497–508.
40. Sasahara K., Shimokawa Y., Hirao Y., Koyama N., Kitano K., Shibata M., et al. Pharmacokinetics and metabolism of delamanid, a novel antituberculosis drug, in animals and humans: importance of albumin metabolism *in vivo* // *Drug Metab. Dispos.* – 2015. – №43. – P.1267–1276.
41. 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. – №38. – P.301–312.
42. Shimokawa Y., Sasahara K., Koyama N., Kitano K., Shibata M., Yoda N., Umehara K. Metabolic mechanism of delamanid, a new anti-tuberculosis drug, in human plasma // *Drug Metabolism and Disposition*. – 2015. – Vol. 43, № 8. – P. 1277–1283.
43. Skripconoka V., Danilovits M., Pehme L., Tomson T., Skenders G., Kummik T., Cirule A., et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. – *Eur Respir J.* – 2013. – Vol.41, № 6. – P.1393–400.
44. Szumowski J.D., Lynch J.B. Profile of delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis // *Drug Des Devel Ther.* – 2015. – № 9. – P.677–82.
45. 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. – № 48. – P. 935–938.
46. Tesema E., Wares F., Bedru A., Negeri C., Molla Y., Gemechu D., et al. Experiences of introducing new drugs for drug-resistant TB at the ALERT Hospital, Addis Ababa, Ethiopia, 2017–2019 // *Public Health Action*. – 2021. – № 11. – P.50–52.
47. Vilchèze C. Mycobacterial cell wall: a source of successful targets for old and new drugs // *Appl. Sci.* – 2020. – Vol.10. – P.2278.
48. Von Groote-Bidlingmaier F., Patientia R., Sanchez E., Balanag V. Jr., Ticona E., Segura P., et al. 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 // *Lancet Respir Med.* – 2019. – Vol.7, № 3. – P.249–259.
49. WHO Consolidated guidelines on tuberculosis, Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment [Electronic resource]. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048> [Accessed Oct 03, 2023]
50. Zhang Q., Liu Y., Tang S., Sha W., Xiao H. Clinical benefit of delamanid (OPC-67683) in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis patients in China // *Cell Biochem Biophys.* – 2013. – Vol.67, №3. – P.957–63.
38. Ryan N.J., Lo J.H. Delamanid: first global approval. *Drugs*, 2014, no. 74, pp. 1041–1045.
39. Sasabe H., Shimokawa Y., Shibata M., Hashizume K., Hamasako Y., Ohzone Y., Kashiya E., Umehara K. Antitubercular Agent Delamanid and Metabolites as Substrates and Inhibitors of ABC and Solute Carrier Transporters. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2016, vol. 60, no. 6, pp. 3497–508.
40. Sasahara K., Shimokawa Y., Hirao Y., Koyama N., Kitano K., Shibata M., et al. Pharmacokinetics and metabolism of delamanid, a novel antituberculosis drug, in animals and humans: importance of albumin metabolism *in vivo*. *Drug Metab. Dispos.*, 2015, no. 43, pp. 1267–1276.
41. 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, no. 38, pp. 301–312.
42. Shimokawa Y., Sasahara K., Koyama N., Kitano K., Shibata M., Yoda N., Umehara K. Metabolic mechanism of delamanid, a new anti-tuberculosis drug, in human plasma. *Drug Metabolism and Disposition*, 2015, vol. 43, no. 8, pp. 1277–1283.
43. Skripconoka V., Danilovits M., Pehme L., Tomson T., Skenders G., Kummik T., Cirule A., et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, 2013, vol. 41, no. 6, pp. 1393–400.
44. Szumowski J.D., Lynch J.B. Profile of delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Drug Des. Devel. Ther.*, 2015, no. 9, pp. 677–82.
45. 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, no. 48, pp. 935–938.
46. Tesema E., Wares F., Bedru A., Negeri C., Molla Y., Gemechu D., et al. Experiences of introducing new drugs for drug-resistant TB at the ALERT Hospital, Addis Ababa, Ethiopia, 2017–2019. *Public Health Action*, 2021, no. 11, pp. 50–52.
47. Vilchèze C. Mycobacterial cell wall: a source of successful targets for old and new drugs. *Appl. Sci.*, 2020, vol. 10, pp. 2278.
48. Von Groote-Bidlingmaier F., Patientia R., Sanchez E., Balanag V. Jr., Ticona E., Segura P. et al. 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. *Lancet Respir. Med.*, 2019, vol. 7, no. 3, pp. 249–259.
49. WHO Consolidated guidelines on tuberculosis, Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. Epub., Available: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048> Accessed Oct 03, 2023
50. Zhang Q., Liu Y., Tang S., Sha W., Xiao H. 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. 957–63.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр фтизиопульмонологии
и инфекционных заболеваний» МЗ РФ
127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4
Тел.: +7 (495) 681-11-66

Можокина Галина Николаевна

Д.м.н., ведущий научный сотрудник научной лаборатории
иммунопатологии и иммунодиагностики туберкулезной
инфекции
Тел.: +7 (926) 653-45-16
E-mail: mojokina@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
Russian Ministry of Health
4 Dostoevsky St., Moscow, 127473
Phone: +7 (495) 681-11-66

Galina N. Mozhokina

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Research
Laboratory of Immunopathology and Immunodiagnostics
of Tuberculosis Infection
Phone: +7 (926) 653-45-16
Email: mojokina@mail.ru

Самойлова Анастасия Геннадьевна

Д.м.н., первый заместитель директора
по научной работе
Тел.: +7 (903) 207-61-78
E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru

Васильева Ирина Анатольевна

Д.м.н., профессор, директор,
заведующая кафедрой фтизиатрии
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ
E-mail: vasil39@list.ru
ORCID: 0000-0002-0637-7955

Абрамченко Анна Валентиновна

Младший научный сотрудник отдела
дифференциальной диагностики и лечения
туберкулеза и сочетанных инфекций
Тел.: +7 (917) 544-90-18
E-mail: av.abramchenko@mail.ru

Anastasiya G. Samoylova

Doctor of Medical Sciences, First Deputy Director for Research
Phone: +7 (903) 207-61-78
Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru

Irina A. Vasilyeva

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director,
Head of Phthisiology Department,
Pirogov Russian National Research Medical University,
Russian Ministry of Health
Email: vasil39@list.ru
ORCID: 0000-0002-0637-7955

Anna V. Abramchenko

Junior Researcher of Research Department
of Differential Diagnosis and Treatment
of Tuberculosis and Concurrent Infections
Phone: +7 (917) 544-90-18
Email: av.abramchenko@mail.ru

Поступила 27.03.2023

Submitted as of 27.03.2023