

Bedakwilina i delamanid – nowe leki w leczeniu gruźlicy wielolekoopornej

Bedaquiline and delamanid – new drugs in the treatment of multi drug-resistant tuberculosis

Adrianna Dadej, Szymon Tomczak, Marianna Zajac, Anna Jelińska

Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Gruźlica jest chorobą zakaźną, wywoływaną przez grzybobakterie z rodziny *Mycobacteriaceae*. Według raportu WHO z 2016 roku, w 2015 roku na świecie odnotowano około 10,4 miliona nowych zachorowań na gruźlicę. Szacuje się, że wśród wszystkich przypadków zachorowań 1,2 mln to osoby z HIV. Pomimo że liczba zgonów z powodu gruźlicy spadła o 22% od 2000 do 2015 roku, gruźlica pozostaje jedną z 10 głównych przyczyn zgonów na świecie. Celem tego opracowania jest przedstawienie mechanizmu i zakresu działania oraz działań niepożądanych bedakwiliny i delamanidu, leków zaaprobowanych warunkowo do leczenia gruźlicy wielolekoopornej. (*Farm Współ* 2016; 9: 202-209)

Słowa kluczowe: gruźlica, bedakwilina, delamanid, mechanizm działania, zastosowanie, działania niepożądane

Summary

Tuberculosis is an infectious disease caused by mycobacteria of the *Mycobacteriaceae* family. According to data collected by WHO in 2016, 10.4 million new tuberculosis cases were reported worldwide. It is estimated that 1.2 million people with tuberculosis are HIV carriers. Despite a 22% decrease in the tuberculosis fatality rate observed between 2000 and 2015, the disease remains one of the ten prime causes of death worldwide. This paper aims to outline the action mechanism and range as well as the unwanted effects of bedaquiline and delamanid, with conditional marketing authorization, used in the treatment of multi drug-resistant tuberculosis. (*Farm Współ* 2016; 9: 202-209)

Keywords: tuberculosis infection, bedaquiline, delamanid, mechanism of action, application, unwanted effects

Wstęp

Gruźlica jest chorobą zakaźną, wywoływaną przez grzybobakterie z rodziny *Mycobacteriaceae*. Źródłem zakażenia jest chory wydalający prątki, chory z gruźlicą pozapłucną nie jest źródłem zakażenia. Gruźlica pozapłucna dotyczy m.in. skóry, układu kostnego, układu płciowego, ośrodkowego układu nerwowego oraz węzłów chłonnych. Znane są także przypadki gruźlicy wielonarządowej. Do rozwoju gruźlicy dochodzi tylko u 5-10% osób zakażonych prątkiem gruźlicy, u 5% bezpośrednio po zakażeniu (gruźlica pierwotna) i u ok. 5% w okresie późniejszym (gruźlica popierwotna). Ryzyko zachorowania po zakażeniu

zależy od wielu czynników, np. czasu od kontaktu z prątkiem, wieku chorego, chorób współistniejących, stosowanych leków, zwłaszcza wpływających na układ odpornościowy i czynników genetycznych. Na rozwój choroby najbardziej narażone są dzieci poniżej 5 roku życia oraz osoby z obniżoną odpornością [1-3].

Według raportu WHO z 2016 roku, w 2015 roku na świecie odnotowano około 10,4 miliona nowych zachorowań na gruźlicę, z czego 5,9 mln wśród mężczyzn, 3,5 mln wśród kobiet i 1,0 mln wśród dzieci. Szacuje się, że wśród wszystkich przypadków zachorowań na gruźlicę 1,2 mln to osoby z HIV. 60% nowych przypadków gruźlicy odnotowano w sześciu krajach – Indie,

Indonezja, Chiny, Nigeria, Pakistan i Południowa Afryka. W 2015 roku na gruźlicę zmarło 1,4 mln osób i pozostaje ona jedną z 10 głównych przyczyn zgonów na świecie [4,5].

Do mykobakterii chorobotwórczych (*Mycobacterium tuberculosis complex*) zalicza się 6 gatunków: *Mycobacterium tuberculosis* (wywołuje gruźlicę u ludzi), *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis* (będąca przyczyną gruźlicy u bydła, spokrewniona z ludzkim prątkiem gruźlicy, może w szczególnych przypadkach wywoływać zachorowania u ludzi, łamiąc barierę gatunkową), *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium caprae* i *Mycobacterium pinnipedii*. Prątki niegruźlicze, w tym *Mycobacterium avium complex* (MAC) oraz *Mycobacterium kansasii*, wywołują infekcje płucne podobne do gruźlicy.

Cechami, które wyróżniają mykobakterie są: kwasooporność, znacznie wolniejszy podział niż innych bakterii (co 16-20 godzin) oraz budowa ściany komórkowej, która w ponad 60% zbudowana jest z lipidów, co powoduje, że w infekcjach mykobakteriami należy stosować inne leki, niż w infekcjach wywołanych przez typowe bakterie Gram-dodatnie.

Terapia gruźlicy jest złożona i długotrwała, a trudność jej leczenia wynika m.in. z:

- bardzo powolnego metabolizmu i kwasooporności mykobakterii,
- faktu, że stosowane leki działają zwykle tylko w fazie wzrostu tej bakterii,
- z lokalizacji bakterii wewnątrz lub na zewnątrz komórki, co ma wpływ na stosowanie okre-

ślonych leków; optimum działania niektórych tuberkulostatyków zależy od wartości pH, innej wewnątrz komórki i wewnątrz jam gruźliczych, – oporności mykobakterii.

Obecnie wyróżnia się następujące rodzaje oporności (tabela I):

- wielolekooporna (MDR-TB) (*multi drug-resistant tuberculosis*),
- o rozszerzonej oporności: pre-XDR-TB (*pre-extremely drug-resistant tuberculosis*) i XDR-TB (*extremely drug-resistant tuberculosis*),
- całkowita oporność TDR-TB (*totally drug-resistant tuberculosis*) [3].

Przyczyn lekooporności upatruje się w monoterapii oraz w nieregularnym przyjmowaniu leków. Natomiast rozprzestrzenianiu się gruźlicy wielolekoopornej na świecie sprzyja m.in. migracja ludności z krajów rozwijających się oraz zakażenia w populacjach zamkniętych (więźniowie, bezdomni, pensjonariusze domów opieki czy chorzy zakażeni wirusem HIV). Wielolekowa oporność jest wynikiem stopniowej akumulacji niezależnych mutacji w genach kodujących miejsca docelowe dla poszczególnych leków i nie jest spowodowana pojedynczą mutacją.

Leczenie gruźlicy

Stosowane obecnie w terapii gruźlicy leki, zgodnie z wytycznymi WHO [6], zostały podzielone na 5 grup:

- grupa 1 – leki doustne podstawowe: izoniazyd, ryfampicyna, etambutol, pirazynamid i ryfabutyna; wszystkie z wyjątkiem etambutolu, działają bakteriobójczo,

Tabela I. Typy oporności *Mycobacterium tuberculosis* na leki [3]

Table I. Types of *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance [3]

Typ oporności	Oporność <i>Mycobacterium tuberculosis</i> na leki
MDR-TB (<i>multi drug-resistant tuberculosis</i>)	INH + RMP INH + RMP + SM INH + RMP + EMB INH + RMP + SM + EMB
Pre-XRD-TB (<i>pre-extremely drug-resistant tuberculosis</i>)	MDR + fluorochinolon MDR + jeden z antybiotyków podawanych w postaci iniekcji – amikacyna lub kanamycyna lub kapreomycyna
XRD-TB (<i>extremely drug-resistant tuberculosis</i>)	MDR + fluorochinolon + jeden z antybiotyków podawanych w postaci iniekcji – amikacyna lub kanamycyna lub kapreomycyna
TDR-TB (<i>totally drug-resistant tuberculosis</i>)	INH + RMP + SM + EMB + fluorochinolon + aminoglikozyd + polipeptyd + tioamid + cykloserna + kwas p-aminosalicylowy

INH – izoniazyd; RMP – ryfampicyna; SM – streptomycyna; EMB – etambutol

- grupa 2 – leki w postaci iniekcji: streptomycyna, kanamycyna, amikacyna, kapreomycyna,
- grupa 3 – fluorochinolony: lewofloksacyna, moksyfloksacyna, gatyfloksacyna i ofloksacyna,
- grupa 4 – doustne leki bakteriostatyczne (uzupełniające): etionamid, protionamid, cykloseryna, teryzyd, kwas *p*-aminosalicylowy i jego sól sodowa,
- grupa 5 – leki o ograniczonych danych odnośnie skuteczności i/lub długotrwałego bezpieczeństwa stosowania w leczeniu gruźlicy lekoopornej: bedakwilina, delamanid, linezolid, klofazymina, amoksylicyna/kwas klawulanowy, imipenem/cilastatyna, meropenem, wysokie dawki izoniazidu, tioacetazon, klarytromycyna.

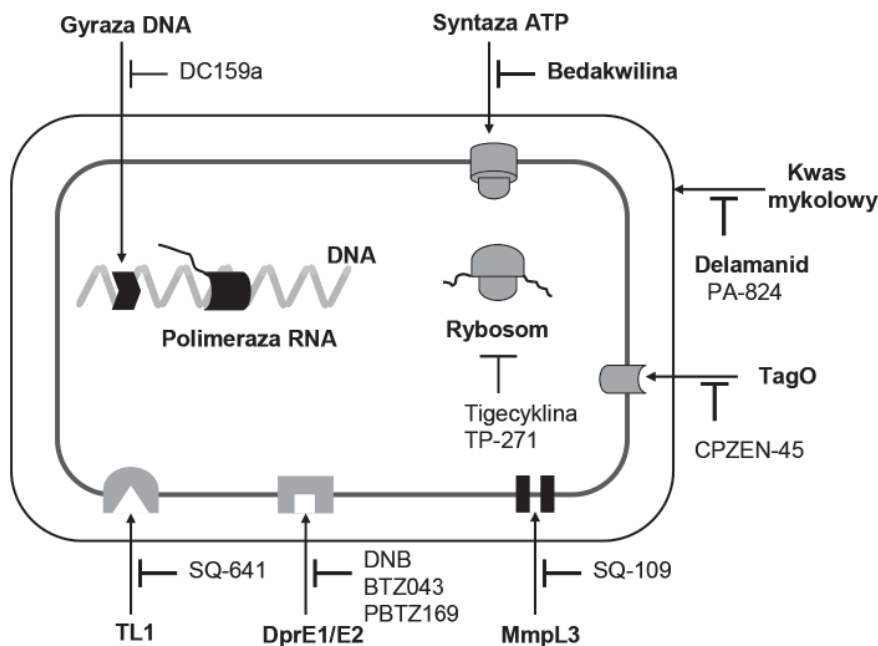
Leki uzupełniające (cykloseryna, etionamid, protionamid, ryfabutyna, ryfapentyna, streptomy-

cyna, kanamycyna, amikacyna, kapreomycyna, kwas *p*-aminosalicylowy, fluorochinolony, klofazymina) stosowane są w leczeniu gruźlicy z rozwiniętą MDR-TB i XDR-TB lub wywołanej przez prątki niegruźlicze, np. MAC. Charakteryzują się one słabszym działaniem przeciwbakteryjnym i wywołują więcej objawów niepożądanych.

WHO opracowało schematy leczenia chorych na gruźlicę uwzględniające pacjentów:

- z wykrytą gruźlicą;
- wcześniej leczonych, do czasu uzyskania testów wrażliwości na leki;
- z gruźlicą wielolekooporną.

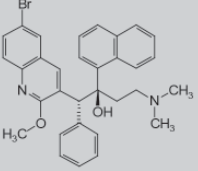
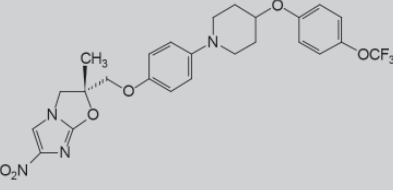
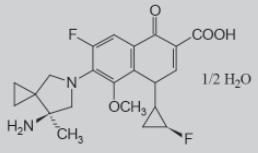
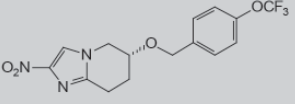
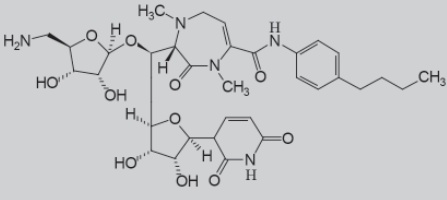
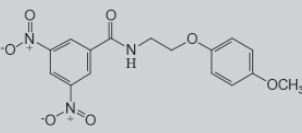
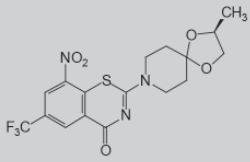
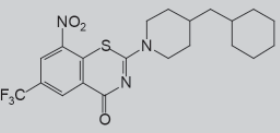
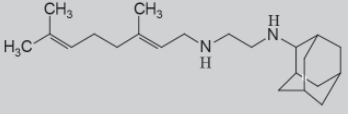
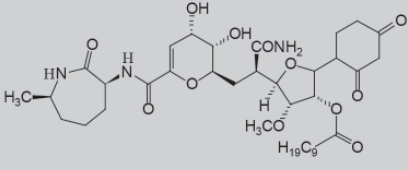
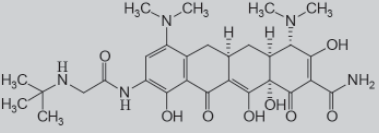
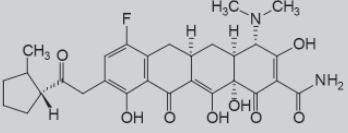
Dla każdej z grup pacjentów przewidywany jest inny schemat leczenia, jednakże w każdym przypadku uwzględnia się tzw. intensywne fazy leczenia



Rycina 1. Punkty uchwytu działania leków i substancji o potencjalnym zastosowaniu w leczeniu gruźlicy (TL1- translokaza 1, DprE1/E2 – 2'-epimeraza dekaprenylofosforylo- β -D-rybozy, MmpL3 – transporter kwasów mykolowych, TagO – uczestniczy w biosyntezie kwasów teichojowych). Wzory leków i związków przedstawiono w tabeli II [11-13]

Figure 1. Various targets of drugs and substances with potential application in the treatment of tuberculosis (TL1- translocase 1, DprE1/E2 – decaprenylphosphoryl- β -D-ribose 2'-epimerase, MmpL3 – mycobacterial mycolic acid transporter, TagO – the first enzyme in the teichoic acid biosynthesis). The chemical structures of the drugs and substances are presented in table II [11-13]

Tabela II. Wzory leków i substancji aktywnych wobec różnych mykobakterii przedstawionych na rycinie 1 [11]
 Table II. Chemical structures of drugs and substances active against different mycobacteria presented in figure 1 [11]

 <p>Bedakwilina</p>	 <p>Delamanid</p>
 <p>DC-159a</p>	 <p>PA-824 (Pretomanid)</p>
 <p>CPZEN-45</p>	 <p>DNB</p>
 <p>BTZ043</p>	 <p>PBTZ169</p>
 <p>SQ-109</p>	 <p>SQ-641</p>
 <p>Tigecykлина</p>	 <p>TP271</p>

(ok. 2 miesiące) oraz kontynuację leczenia (4-6 miesięcy). W fazie intensywnego leczenia pacjentów z wykrytą gruźlicą oraz pacjentów wcześniej leczonych, stosuje się leczenie skojarzone, stosując 3 lub 4 leki podstawowe, a w fazie kontynuacji, co najmniej 2 leki podstawowe. W przypadku gruźlicy wielolekoopornej, leczenie rozpoczyna się lekami stosowanymi parenteralnie – kanamycyną lub amikacyną lub kapreomycyną lub wyższych generacji fluorochinolonami – moksyflokscyną czy lewoflokscyną, do których dołącza się leki z grupy 4 lub z grupy 1 lub z grupy 5, zależnie od wyników testów wrażliwości [6-10].

Z uwagi na narastającą oporność bakterii oraz długotrwałą terapię, nie zawsze dostępną, przede wszystkim w krajach rozwijających się, poszukuje się nowych leków, skutecznych zwłaszcza w przypadku MDR-TB.

Bedakwilina i delamanid są nowymi lekami, zaliczanymi do grupy 5 wg WHO, wprowadzonymi do lecznictwa warunkowo, z przeznaczeniem do leczenia wielolekoopornej gruźlicy płuc [6,11-14].

▪ Bedakwilina

Bedakwilina (tabela II) – pochodna diarylochinoliny, hamuje wybiórczo syntezę ATP prątków, kluczowy enzym w wytwarzaniu energii, co skutkuje działaniem bakteriobójczym na replikujące i niereplikujące prątki gruźlicy (rycina 1). Współczynnik selektywności bedakwiliny do syntetazy mykobakterii jest ponad 20 000 razy większy niż mitochondrialnej syntetazy ATP organizmów eukariotycznych, stąd nie powinna ona oddziaływać z ludzką syntetazą ATP. Bedakwilina posiada dwa centra asymetrii, w lecznictwie stosowany jest najbardziej aktywny stereoizomer (1*R*,2*S*) [14-18].

Parametry farmakokinetyczne bedakwiliny [19,20]:

- wchłanianie: maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) – około 5 h po podaniu, podawanie z pokarmem zwiększa około 2-krotnie biodostępność w stosunku do podawania na czczo,
- dystrybucja: wiązanie z białkami osocza w ponad 99,9%,
- metabolizm: z udziałem CYP3A4, *N*-demetylacja prowadząca do powstania aktywnego metabolitu *N*-monodemetylowego (M2), który w ponad 99,7% wiąże się z białkami osocza; aktywność metabolitu przeciwko *M. tuberculosis* jest 5-krotnie mniejsza. Metabolit M2 ulega dalszej *N*-demetylacji do metabolitu M3 o nieistotnej

aktywności przeciwko mykobakteriom, a oba metabolity wykazują większą cytotoksyczność,

- eliminacja: z kałem, 75 – 85% dawki w postaci niezmienionej, 3,7-7,2% w postaci metabolitu M2.

Minimalne stężenie hamujące MIC (tabela III) na wrażliwe i odporne szczepy (MDR, w tym o rozszerzonej oporności) mieści się w zakresie $\leq 0,008-0,12 \mu\text{g/ml}$.

Tabela III. Wartości MIC bedakwiliny i delamanidu wobec różnych mykobakterii [11]

Table III. MIC values for bedaquiline and delamanid against different mycobacteria [11]

Gatunek <i>Mycobacterium</i>	MIC ($\mu\text{g ml}^{-1}$)	
	Bedakwilina	Delamanid
<i>M. abscessus</i>	0,25	> 100
<i>M. ulcerans</i>	0,5	
<i>M. intracellulare</i>	0,010	> 100
<i>M. marinum</i>	0,003	
<i>M. smegmatis</i> <i>mc2 155</i>	0,12	
<i>M. avium</i>	0,03-0,13	> 100
<i>M. kansasii</i>	0,03	0,1
<i>M. fortuitum</i>	0,13-0,25	> 100
<i>M. intracellulare</i>	0,03-0,25	
<i>M. chelonae</i>	0,06-0,5	> 100
<i>M. mageritense</i>	0,03	
<i>M. phlei</i>	0,03-0,13	
<i>M. vaccae</i>	0,03	
<i>M. malmoense</i>	0,50	
<i>M. gordonae</i>	0,03	
<i>M. simiae</i>	0,03	
<i>M. scrofulaceum</i>	0,03	
<i>M. hiberniae</i>	0,03	
<i>M. tuberculosis</i> wrażliwe na leki	0,06	0,05
MDR <i>M. tuberculosis</i>	0,06	0,05

Bedakwilina, w postaci fumaranu, w preparacie SIRTURO jest zalecana w terapii bezpośrednio nadzorowanej (DOT, *directly observed treatment*) jako element skojarzonego schematu leczenia wielolekoopornej gruźlicy płuc, gdy z powodu oporności lub braku tolerancji nie jest możliwe zastosowanie innego skutecznego leczenia. Lek powinien być stosowany w skojarzeniu z co najmniej 3 lekami, na które wyizolowany od pacjenta patogen wykazuje wrażliwość *in vitro*. Po zakończeniu leczenia bedakwiliną należy

kontynuować leczenie pozostałymi lekami ze stosowanego schematu. Jeżeli brak jest wyników badań *in vitro*, można rozpocząć leczenie bedakwiliną w skojarzeniu z co najmniej 4 lekami, na które wyizolowany od pacjenta patogen będzie prawdopodobnie wrażliwy. Lek powinien być stosowany 24 tygodnie, w pierwszych dwóch tygodniach w dawce 400 mg raz na dobę, w następnych, w dawce 200 mg trzy razy w tygodniu, z zachowaniem 48-godzinnej przerwy między dawkami [19,20].

Wśród działań niepożądanych bedakwiliny wymienia się:

- bardzo często: zaburzenia układu nerwowego (ból i zawroty głowy), zaburzenia żołądka i jelit (nudności, wymioty), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (ból stawów);
- często: zaburzenia serca (wydłużenie odstępu QT), zaburzenia żołądka i jelit (biegunka), zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (zwiększenie aktywności aminotransferaz), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (ból mięśni).

Z powodu wydłużania odstępu QT należy zachować szczególną ostrożność przy kojarzeniu z lekami także wydłużającymi odstępek QT.

Bedakwilina wykazuje interakcje z wieloma produktami leczniczymi, m.in. z:

- silnymi i umiarkowanymi induktorami CYP3A4, np. ryfampicyną, ryfapentyną, efawirenzem, karbamazepiną, fenytoiną czy zielem dziurawca (obserwuje się osłabienie działania terapeutycznego bedakwiliny z powodu zmniejszenia ekspozycji układowej);
- inhibitorami CYP3A4, np. ketokonazolem (zwiększenie ekspozycji na bedakwilinę) [21,22].

Mechanizmy oporności prątków na bedakwilinę, obejmują modyfikację docelowego genu *atpE*. Nie wszystkie izolaty z wysokim MIC wykazują mutację genu *atpE*, co wskazuje na istnienie innego, co najmniej jednego, mechanizmu oporności [16].

▪ Delamanid

Delamanid jest bicykliczną pochodną nitroimidazolu (tabela II). Jego mechanizm działania polega na hamowaniu syntezy ściany komórkowej bakterii – kwasu metoksymykolowego i ketomykolowego (rycina 1). Uważa się, że delamanid jest pro-lekiem, który wymaga aktywacji przez F420-zależne koenzymy mykobakterii. Delamanid w warunkach *in vitro* nie wykazuje aktywności wobec gatunków bakterii innych

niż mykobakterie. Oporność na delamanid jest wynikiem mutacji jednego z 5 genów kodujących koenzym F420 [11,23-27].

Delamanid jest stosowany w postaci tabletek Detyba, zawierających 50 mg substancji czynnej. Jest on polecany do leczenia skojarzonego wielolekoopornej gruźlicy płuc u dorosłych pacjentów, u których nie można zastosować innego schematu leczenia z powodu braku tolerancji lub oporności. Lek powinien być stosowany w dawce 100 mg dwa razy na dobę przez 24 tygodnie. Po zakończeniu 24-tygodniowego okresu leczenia delamanidem, leczenie skojarzone, zgodnie z wytycznymi WHO powinno być kontynuowane jako bezpośrednio nadzorowana terapia (DOT).

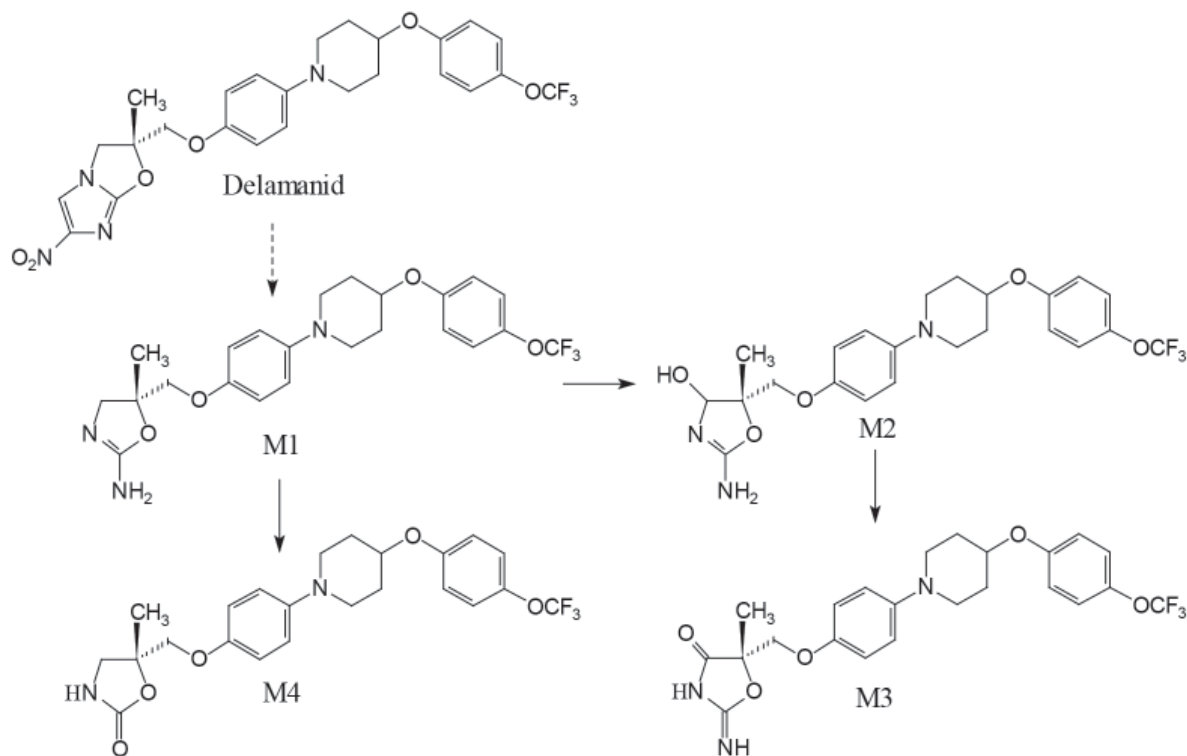
Parametry farmakokinetyczne [26-29]:

- wchłanianie: biodostępność po podaniu doustnym ze standardowym posiłkiem ulega około 2,7-krotnemu zwiększeniu, w porównaniu do biodostępności po podaniu na czczo;
- dystrybucja: wiązanie z białkami osocza w ponad 99,5%; pozorna objętość dystrybucji $V_z/F = 2100$ l;
- metabolizm: w osoczu ludzi i zwierząt zidentyfikowano 4 metabolity (rycina 2); w metabolizmie uczestniczą albuminy osoczowe, natomiast nie stwierdzono istotnego wpływu delamanidu na aktywność 8 izoform CYP; metabolity nie wykazywały aktywności;
- eliminacja: z kałem, mniej niż 5% z moczem.

Minimalne stężenie hamujące MIC (tabela III) na wrażliwe i odporne szczepy (MDR, w tym o rozszerzonej oporności) mieści się w zakresie $\leq 0,008$ - $0,12$ $\mu\text{g/ml}$ [11].

Czynnikami, które ograniczają stosowanie delamanidu są m.in. choroby serca, z uwagi na wydłużanie odstępu QTc oraz stosowanie innych leków, które także mogą powodować wydłużenie odstępu QTc, co jest związane z tworzącym się metabolitem DM-6705. Do czynników, które sprzyjają wydłużaniu odstępu QTc należy hipoalbuminemia i hipokaliemia, stąd podczas stosowania delamanidu zalecane jest kontrolowanie stężenia albumin i elektrolitów w surowicy oraz badania EKG [25,26].

Delamanid wykazuje interakcje z silnymi induktorami CYP3A4, np. ryfampicyną; obserwowano osłabienie działania terapeutycznego z powodu zmniejszenia ekspozycji układowej; nie obserwowano znaczącego zmniejszenia ekspozycji układowej na delamanid podczas stosowania słabego induktora, np. efawirenu [29].



Rycina 2. Proponowany metabolizm delamanidu [29]
Figure 2. The proposed metabolism of delamanid [29]

Nie zaleca się stosowania delamanidu z fluoro-chinolonami, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Do innych istotnych działań niepożądanych zalicza się lęk, parestezje i drżenie mięśni, jednakże najczęściej występujące działania niepożądane to nudności, wymioty i zawroty głowy.

Podsumowanie

Zarówno bedakwilina, jak i delamanid, zostały warunkowo dopuszczone do leczenia gruźlicy wielolekoopornej, co oznacza, że są prowadzone dalsze badania, których celem jest potwierdzenie ich skuteczności i bezpieczeństwa stosowania oraz działań niepożądanych, głównie dotyczących serca, a także ryzyka stosowania u kobiet w ciąży i karmiących.

Inne leki i substancje z grupy piątej wg WHO są na różnych etapach badań klinicznych. Głównym celem

poszukiwań nowych substancji i nowych schematów leczenia oraz potwierdzenia możliwości wykorzystania leków stosowanych w leczeniu innych infekcji bakteryjnych, jest nie tylko polepszenie skuteczności leczenia, ale także skrócenie czasu leczenia.

Konflikt interesów/Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Szymon Tomczak

Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego

ul. Grunwaldzka 6; 60-780 Poznań

☎ (+48 61)854 66 46

📧 tomczak.szym@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Grzelewska-Rzymowska I, Mańkowska-Baczyńska K, Górki P: Gruźlica – od diagnostyki do leczenia według standardów dla krajów Unii Europejskiej. *Pediatr Med Rodz*. 2013;9(3):224-31.
2. Siemion-Szczeńniak I, Wyrostkiewicz D: Mykobakteriozy – rozpoznawanie i leczenie. *Post N Med*. 2016;29(1):49-55.
3. Kozińska M, Brzostek A, Krawiecka D i wsp.: Gruźlica lekooporna typu MDR, pre-XDR i XDR w Polsce w latach 2000-2009. *Pneumonol Alergol Pol*. 2011;79(4):278-87.
4. Lee SH: Tuberculosis infection and latent tuberculosis. *Tuberc Respir Dis*. 2016;79:201-6.
5. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report* (World Health Organization, 2015).
6. D'Ambrosio L, Centis R, Sotgiu G i wsp. New anti-tuberculosis drugs and regimens: 2015 update. *ERJ Open Res*. 2015;1:00010-2015; doi: 10.1183/23120541.00010-2015.
7. Da Silva PEA, Palomino JC. Molecular basis and mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis: classical and new drugs. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:1417-30.
8. Palomino JC, Martin A: Drug resistance mechanisms in Mycobacterium tuberculosis. *Antibiotics* 2014;3:317-40.
9. Boogaard J, Kibiki GS, Kisanga ER i wsp. New drugs against tuberculosis: problems, progres, and evaluation of agents in clinical development. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(3): 849-62.
10. Caminero JA, Scardigli A. Classification of antituberculosis drugs: a new proposal based on the most recent evidence. *Eur Resp J*. 2015;46:887-93.
11. Soni I, De Groote MA, Dasgupta A i wsp. Challenges facing the drug discovery pipeline for non-tuberculous mycobacteria. *J Med Microbiol*. 2016;65:1-8.
12. Lamichhane G: Novel targets in M. tuberculosis search for new drugs. *Trends Mol Med*. 2011;17(1):25-33.
13. Cole ST, Riccardi G: New tuberculosis drugs on the horizon. *Curr Opin Microbiol*. 2011;14:570-6.
14. World Health Organization: The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis *Interim Policy Guidance*. 2013:1-57.
15. Field SK. Bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: great promise or disappointment? *Ther Adv Chronic Dis*. 2015;6(4):170-84.
16. Goel D: Bedaquiline: A novel drug to combat multiple drug-resistant tuberculosis. *J Pharmacol Pharmacother*. 2014;5(1):76-8.
17. Haagsma AC, Abdillahi-Ibrahim R, Wagner MJ i wsp.: Selectivity of TMC207 towards mycobacterial ATP synthase compared with that towards the eukaryotic homologue. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(3):1290-2.
18. Andries K, Verhasselt P, Guillemont J i wsp.: A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of mycobacterium tuberculosis. *Science*. 2005;307(5707):223-7.
19. Van Heeswijk RPG, Dannemann B, Hoetelmans RMW. Bedaquiline: a review of human pharmacokinetics and drug-drug interactions. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(9):2310-8.
20. Rouan M-C, Lounis N, Gevers T i wsp. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of TMC207 and Its N-Desmethyl Metabolite in a Murine Model of Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(3):1444-51.
21. Svensson E, Murray S, Karlsson M i wsp.: Rifampicin and rifapentine significantly reduce concentrations of bedaquiline, a new anti-TB drug. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:1106-14
22. Pandie M, Wiesner L, McIlleron H i wsp.: Drug-drug interactions between bedaquiline and the antiretrovirals lopinavir/ritonavir and nevirapine in HIV-infected patients with drug-resistant TB. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(4):1037-40.
23. Skripconoka V, Danilovits M, Pehmel i wsp.: Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2013;41(6):1393-400.
24. Diacon AH, Dawson R, Hanekom M i wsp.: Early bactericidal activity of delamanid (OPC-67683) in smear-positive pulmonary tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(7):949-54.
25. Blair HA, Scott LJ. Delamanid: a review of its use in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Drugs*. 2015;75(1):91-100.
26. Szumowski JD, Lynch JB. Profile of delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:677-82.
27. Hurdle JG, Lee RB, Budha NR i wsp. A microbiological assessment of novel nitrofuranyl amides as anti-tuberculosis agents. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62(5):1037-45.
28. Lewis JM, Sloan DJ: The role of delamanid in the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:779-791.
29. Shimokawa Y, Sasahara K, Yoda N i wsp.: Delamanid does not inhibit or induce cytochrome P450 enzymes in vitro. *Biol Pharm Bull*. 2014;37(11):1727-35.