

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

² Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логина

³ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

⁴ Тверской государственный медицинский университет

Следует ли рекомендовать применение рифабутина и рифампицина для эрадикации *Helicobacter pylori* в России?

Н.В. Бакулина, д.м.н., проф.¹, И.В. Савилова, к.м.н.¹,
М.Н. Кондакова, д.м.н., проф.¹, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.²⁻⁴

Адрес для переписки: Наталья Валерьевна Бакулина, natalya.bakulina@szgmu.ru

Для цитирования: Бакулина Н.В., Савилова И.В., Кондакова М.Н., Бордин Д.С. Следует ли рекомендовать применение рифабутина и рифампицина для эрадикации *Helicobacter pylori* в России? Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (42): 54–59.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-42-54-59

Растущая резистентность *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) к антимикробным препаратам привела к снижению эффективности схем эрадикации, включающих кларитромицин, левофлоксацин и метронидазол. После неудачных попыток эрадикации целесообразно выбирать схему лечения, основанную на анализе чувствительности микроорганизма. При недоступности бактериологического и ПЦР-тестирования резистентности, а также в качестве терапии «спасения» консенсус Маастрихт VI предлагает использовать тройную терапию с рифабутином. Среди группы рифампицина наиболее часто используют в РФ два препарата – рифампицин и рифабутин. Препараты отличаются по фармакокинетическим, фармакодинамическим и фармакоэкономическим показателям. В статье в дискуссионном ракурсе рассмотрена возможность назначения схем лечения, содержащих рифабутин и рифампицин, в условиях их широкого применения в России для лечения туберкулеза в качестве препаратов первой линии. Чувствительность к рифампицину является ключевым фактором, определяющим эффективность стандартизированных схем лечения туберкулеза. В России частота зарегистрированных пациентов с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя туберкулеза в 2021 г. составила 30,8% среди впервые выявленных пациентов с туберкулезом. Особое внимание в статье уделено оценке риска роста резистентности среди микобактерий и других патогенов, природно чувствительных к группе рифампицина на фоне применения схем эрадикации *H. pylori*, фармакокинетическим межлекарственным взаимодействиям препаратов, потенциальным побочным эффектам и возможным последствиям внедрения рифабутин-содержащих схем – «параллельному ущербу».

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, Маастрихт VI, лечение *H. pylori*, рифабутин-содержащая схема, терапия «спасения», рифабутин, рифампицин, туберкулез, микобактерия туберкулеза

В сентябре 2022 г. опубликован консенсус Маастрихт VI (Флоренция), в котором пересмотрена стратегия диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori* [1]. В новой редакции консенсуса Маастрихт впервые подробно рассмотрены две основные стратегии выбора эрадикационной терапии: индивидуализированная – базирующаяся на определении чувствительности к антибактериальным препаратам до их назначения, и эмпирическая, основанная на данных о локальной резистентности *H. pylori*

к кларитромицину и мониторинга эффективности схем в регионе [2].

Индивидуализированная терапия позволяет достигать лучших результатов благодаря персонализированному подбору эффективных антибактериальных препаратов. Предложено применение молекулярных методов диагностики (в частности, ПЦР в реальном времени, полногеномное секвенирование и цифровая ПЦР) для выявления мутаций *H. pylori*, связанных с резистентностью к кларитромицину, левофлоксацину, тетрациклину и рифабутину [3].

Вместе с тем эксперты консенсуса Маастрихт VI отметили, что повсеместное рутинное применение данной тактики пока невозможно и ее обоснованность требует дальнейшего изучения. В этой связи пересмотрена стратегия выбора эмпирической терапии, которая может основываться не только на данных о резистентности к кларитромицину в регионе, но и на результатах мониторинга эффективности схем эрадикации в регионе. Это повышает ценность проведения контрольных тестов после эрадикации *H. pylori* и анализа их результатов.

Одним из самых успешных наблюдательных исследований, позволяющих решить данную задачу, является Европейский регистр по ведению инфекции *H. pylori* (Hp-EuReg). Этот регистр позволяет оценить эффективность применяемых режимов терапии в России и Европе [4–8], его данные использованы при формировании рекомендаций консенсуса Маастрихт VI.

При эмпирическом выборе схемы эрадикационной терапии первой линии в регионах с низким уровнем резистентности к кларитромицину (< 15%) по-прежнему в качестве схем первой линии рассматриваются и могут назначаться эмпирически тройная терапия (ингибиторы протонной помпы (ИПП) + кларитромицин + амоксициллин) и классическая квадротерапия (ИПП + висмут + тетрациклин + метронидазол). В регионах с высокой (более 15%) и неизвестной резистентностью к кларитромицину рекомендуется применение классической квадротерапии и квадротерапии без препаратов висмута (одновременная или сопутствующая). Продолжительность терапии должна быть не менее 14 дней; 10-дневный режим висмут-содержащей квадротерапии допустим только при использовании препарата Пилера, не зарегистрированного в России. Схемата эмпирического выбора второй линии являются фторхинолон-содержащая квадротерапия (ИПП + левофлоксацин + амоксициллин + висмут) или фторхинолон-содержащая тройная терапия (ИПП + левофлоксацин + амоксициллин), а также классическая висмут-содержащая квадротерапия. Применение фторхинолон-содержащих схем лечения ограничивает высокая резистентность к препаратам этого ряда с возрастающей динамикой. Так, в ряде недавно опубликованных метаанализов было показано, что первичная устойчивость к левофлоксацину в США находится на уровне 37,6% (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 26,3–50,4%), в Китае – 35% (95% ДИ 30–40%), а в России – 20% (95% ДИ 12,6–28,6) [9–11].

При неэффективности указанных выше схем эрадикационной терапии и при отсутствии возможности провести анализ на чувствительность в качестве терапии спасения в консенсусе Маастрихт VI предложено использование тройной терапии с рифабутином (ИПП + амоксициллин + рифабутин). *H. pylori* обладает высокой *in vitro* чувствительностью к рифабутину, не имеет перекрестных механизмов резистентности с кларитромицином, метронидазолом или левофлоксацином [12].

Метаанализы демонстрируют, что устойчивость *H. pylori* к рифабутину находится на крайне низком уровне – 0,13% (95% ДИ 0,04–0,22) [13], в США – 0,17% (95% ДИ 0,0–10,9%) [10].

По материалам регистра Hp-EuReg проанализирована эффективность лечения 500 пациентов (средний возраст –

52 года, 72% женщин, 63% с диспепсией, 4% с язвенной болезнью), получавших схемы, содержащие рифабутин, в период 2013–2021 гг. Рифабутин использовали в схемах терапии первой линии в 15% случаев, второй линии – в 32%, третьей линии – в 25% и четвертой линии – в 27% случаев. Наиболее часто (87% случаев) практикующие врачи назначали рифабутин как часть тройной терапии совместно с амоксициллином и ИПП, у 6% пациентов к данной схеме добавляли висмут трикалия дицитрат. У 63% пациентов была определена чувствительность выделенных штаммов *H. pylori* к антибиотикам бактериологическим методом. Двойная резистентность (кларитромицин и метронидазол) обнаружена у 46% изолятов, тройная резистентность (кларитромицин, метронидазол, левофлоксацин) составила 39%. Частота эрадикации по показателю modified intention-to-treat (mITT) для всех пациентов, которые прошли подтверждающий тест после эрадикационной терапии, вне зависимости от соблюдения условий приема препаратов по протоколу, достигала 78% (95% ДИ 70–85) при использовании рифабутин-содержащих схем в качестве второй линии, 80% (95% ДИ 72–88) – третьей линии и 66% (95% ДИ 57–75) – четвертой линии. Приверженность лечению составила 89%. Как минимум одно нежелательное явление было зарегистрировано у 26% пациентов (чаще всего встречалась тошнота – 7,6%). У 1 (0,2%) пациента развились лейкопения и тромбоцитопения с лихорадкой, данное серьезное нежелательное явление потребовало госпитализации [14].

В США за последние несколько лет содержащие рифабутин схемы стали рассматривать в качестве эмпирической терапии первой линии или второй линии, после неэффективной эрадикации квадротерапией с препаратами висмута [15]. Более того, организация по контролю за качеством продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) в 2019 г. одобрила комбинированный препарат Talicia® в качестве терапии первой линии. В состав препарата входят омепразол 10 мг, амоксициллин 250 мг и рифабутин 12,5 мг. Согласно инструкции по применению, препарат назначают курсом 14 дней по четыре капсулы во время приема пищи каждые восемь часов, что в суточных дозах составляет 120 мг омепразола, 3000 мг амоксициллина, 150 мг рифабутина. По данным рандомизированного контролируемого исследования III фазы ERADICATE Hp2 (NCT03198507), эффективность терапии первой линии комбинированным препаратом с включением рифабутина (n = 288) составила: ITT (intention-to-treat) – 83,8% (95% ДИ 78,4–88,0), PP (per-protocol) – 84,4 (95% ДИ 78,9–88,7). Нежелательные явления возникали у 36,4% (95% ДИ 30,4–42,8) пациентов. Наиболее часто беспокоили диарея – 10,1% (95% ДИ 6,8–14,7), головная боль – 7,5% (95% ДИ 4,7–11,6) и тошнота – 4,8% (95% ДИ 2,7–8,4) [16].

Таким образом, рифабутин обладает существенным потенциалом для использования в рамках терапии спасения и может рассматриваться в России.

Цель исследования – оценить возможность назначения схем лечения, содержащих рифабутин и рифампицин, в России.

В РФ из препаратов группы рифампицина наиболее часто используют два – рифампицин (код по анатомо-тера-

пептическо-химической классификации лекарственных средств (АТХ) J04AB02) и рифабутин (код по АТХ J04AB04). Препараты отличаются по фармакокинетическим и фармакодинамическим показателям, а также доступности для пациентов. Так, стоимость рифабутина на курс лечения – 3728,86 руб. (капсулы по 150 мг № 30), рифампицина на курс лечения – 70,7 руб. (капсулы по 150 мг № 20, две упаковки) [17].

Согласно официальной инструкции по применению, показания к применению рифабутина – это инфекции, вызванные *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium xenopi* [18]. С учетом данного факта назначение рифабутина при *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях будет off label, то есть по незарегистрированным показаниям.

Рифампицин активен в отношении грамположительной и грамотрицательной флоры. Рифампицин является препаратом выбора при лечении туберкулеза. Высокая природная активность рифампицина определяется к следующим бактериям: *Corynebacterium diphtheriae*, *C. jeikeium*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium avium*, *M. tuberculosis*, *Neisseria meningitidis*, *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *S. pyogenes*. Согласно инструкции по применению, возможно назначение рифампицина при инфекционных заболеваниях, вызванных чувствительными микроорганизмами, в случае резистентности к другим антибиотикам. Рифампицин редко используется в схемах эрадикации *H. pylori*, и его применение с целью лечения хеликобактерной инфекции мало изучено. Природная чувствительность *H. pylori* к рифампицину слабая [19].

Рифампицин широко применяют и при нетуберкулезных инфекционных заболеваниях [20]. Согласно клиническим рекомендациям по лечению инфекционного эндокардита, рифампицин входит в схемы лечения инфекционного эндокардита протезированного клапана, вызванного как метициллин-чувствительными штаммами *S. aureus*, так и метициллин-резистентным золотистым стафилококком (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA). В исследованиях резистентности изолятов *S. aureus in vitro* выявлено быстрое формирование устойчивости к рифампицину – уже в течение шести дней культивирования выявлена резистентность у всех штаммов восьмого поколения [21]. Из этого следует, что при широком применении рифампицина, увеличении селективного давления на микрофлору локусов организма риски развития резистентной флоры будут существенно возрастать.

Рифампицин ингибирует транскрипцию и подавляет активность бактериальной РНК-полимеразы, связываясь с ее β -субъединицей. Рифампицин имеет пиридоимидазольное кольцо, вследствие чего недостаточно всасывается (0,19 мг/мл) и труднорастворим в воде. Во время приема пищи всасывание препарата снижается [20].

Рифабутин является производным рифампицина S. Препарат обладает двумя важными свойствами: во-первых, он химически стабилен в широком диапазоне значений pH (2–8) и, следовательно, не разрушается соляной кислотой в желудке, во-вторых, его распределение в тканях и внутриклеточное проникновение выше, чем у рифампицина [18]. Пища не изменяет биодоступность рифабутина.

Рифампицин является индуктором *CYP3A4*, *CYP2C19* и Р-гликопротеина, а значит, может способствовать снижению концентрации омепразола в сыворотке крови [20]. Рифабутин является на 30–60% более слабым индуктором *CYP3A4*, чем рифампицин, и обладает меньшим потенциалом лекарственного взаимодействия [18]. Однако в отличие от рифампицина рифабутин гидролизует ферментом *CYP3A4*. Одновременное применение рифабутина с ингибитором *CYP3A4* (например, омепразолом) неизбежно приведет к изменениям концентраций как рифабутина, так и омепразола. Клиническое значение такого межлекарственного взаимодействия требует уточнения. При решении использовать рифампицин в схеме эрадикации рационально включить в схему ИПП, оказывающие меньшее влияние на систему цитохромов печени P450. Поскольку активные метаболиты рифабутина в значительной степени выводятся почками, рекомендуется снижение дозы на 50%, если клиренс креатинина составляет < 50 мл/мин [18].

Период полувыведения рифампицина не отличается у пациентов с почечной недостаточностью при дозах, не превышающих 600 мг в сутки, и, следовательно, коррекция дозы не требуется. После всасывания рифампицин быстро выводится с желчью. До 30% дозы выводится с мочой, причем около половины из них приходится на неизмененный препарат [20].

Ожидаемым побочным эффектом рифампицина является изменение цвета (желтый, оранжевый, красный, коричневый) зубов, мочи, пота, мокроты и слез, а также мягких контактных линз, о чем необходимо предупредить пациента [20].

В связи с возможной гепатотоксичностью препаратов необходимо контролировать уровень сывороточного билирубина, щелочной фосфатазы, сывороточных трансаминаз, гамма-глутамилтрансферазы до начала терапии, а затем через две недели от старта терапии. При появлении или ухудшении признаков поражения печени необходимо прекратить прием рифампицина. Механизм гепатотоксичности хорошо изучен. Специфические продукты метаболизма рифампицина либо непосредственно токсичны, либо вызывают иммунологическую реакцию [22]. Поражение печени может быть более выраженным у пациентов с предшествующим нарушением функции печени. Хотя *in vitro* было показано, что *Clostridium difficile* чувствителен к рифампицину, сообщалось о псевдомембранозном колите при применении рифампицина (и других антибиотиков широкого спектра действия), что важно учитывать у пациентов с развившейся диареей на фоне эрадикации по схеме, содержащей рифампицин [20].

В базе данных нежелательных явлений (Adverse Event Reporting System), созданной FDA, в 2017–2021 гг. на фоне приема рифампицина зарегистрировано 6980 нежелательных явлений, из них 728 летальных исходов (10,4% (95% ДИ 8,3–12,7)) [23]. Наиболее частая причина – смерть от инфекционных осложнений основного заболевания (сепсис, пневмония, инфекционно-токсический шок) (433 случая, 6,2% (95% ДИ 4,1–8,7)), на втором месте – от заболеваний гепатобилиарной системы (гепатоцеллюлярного, холестатического и смешанного характера) (374 случая, 5,4% (95% ДИ 4,9–5,9)), на третьем – почечная недостаточ-

ность (166 случаев, 2,3% (95% ДИ 0,6–5,1)). В более редких случаях наступала смерть от реакции со стороны системы кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения или острая гемолитическая анемия) – у 142 пациентов (2,0% (95% ДИ 0,4–4,9)) и нарушений ЖКТ (кровотечения из ЖКТ, диарея, острый панкреатит) – у 137 пациентов (1,9% (95% ДИ 0,3–4,9)). В комбинации рифампицина с амоксициллином с 2017 по 2021 г. в базе данных зарегистрировано 14 серьезных нежелательных явлений. Чаще встречались лекарственное поражение печени, острая печеночная недостаточность и агранулоцитоз.

Чувствительность к рифампицину является ключевым фактором, определяющим эффективность стандартизированных схем лечения туберкулеза. Рифабутин не используется при лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) к рифампицину в связи с высокой перекрестной резистентностью (82–94%) [24]. Механизм резистентности к рифампицину связан с точечными мутациями в участке 507–533 кодонов гена *rpoB*, кодирующего β -субъединицу РНК-полимеразы [25, 26]. Наиболее часто миссенс-мутации возникают в кодонах 531, 526 – от 70 до 90% и обуславливают устойчивость к высоким концентрациям рифампицина – более 100 мкг/мл [27]. В 25% случаев и реже некоторые устойчивые к рифампицину изоляты с мутацией в кодоне 516 остаются фенотипически чувствительными к рифабутину [28].

Лекарственно-устойчивый туберкулез по-прежнему представляет угрозу общественному здравоохранению. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2019 г. во всем мире было зарегистрировано 206 030 случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) или устойчивостью к рифампицину: 3,3% новых случаев туберкулеза и 17,7% ранее леченных пациентов. Самый высокий уровень устойчивости МБТ к рифампицину (> 50% в ранее леченных случаях) наблюдается в странах бывшего Советского Союза [29].

С 2018 г. регистрируется равномерное уменьшение числа больных, выделяющих МЛУ-штаммы МБТ. Особенно существенное снижение (на 19,4%) зафиксировано в 2020 г. В России частота зарегистрированных пациентов с МЛУ-туберкулезом (МЛУ-ТБ) в 2020 г. составила 6367 человек (31,5%), в 2021 г. – 6280 человек (30,8% среди впервые выявленных пациентов с ТБ) [30]. Несмотря на позитивные тренды, одной из наиболее сложных задач практической фтизиатрии остается распространение штаммов МБТ с МЛУ и связанная с этим недостаточная эффективность существующих режимов этиотропного лечения туберкулеза.

В 2017 г. впервые лидеры G20 признали МЛУ-ТБ растущей угрозой общественному здравоохранению и экономическому росту, показатели успешного лечения этого заболевания не превышают 59%. К 2020 г. этот показатель несколько снизился. Так, по данным ВОЗ, эффективность лечения больных МЛУ-ТБ в мире составляет 57%, а при наличии дополнительной резистентности возбудителя к препаратам группы фторхинолонов, аминогликозидам и/или полипептиду – 41% [29]. В России, по данным ФГБУ «ЦНИИОИЗ» МЗ РФ, в 2019 г. абациллирование пациентов с МЛУ МБТ составляло 35,7% случаев [30]. При этом рекомендованный ВОЗ показатель эффективности

составляет не менее 75%, только в этом случае возможно остановить распространение МЛУ-ТБ [31].

При назначении схем эрадикации, содержащих рифабутин, следует иметь в виду, что в России сохраняется высокая распространенность МЛУ-ТБ. По сравнению с лечением туберкулеза, вызванного чувствительными штаммами *M. tuberculosis*, лечение МЛУ-ТБ оказывается более длительным, дорогостоящим и в результате с низким процентом излечившихся пациентов. Неадекватное или неадекватное назначение рифампицин-содержащих схем *H. pylori* может привести к приобретению устойчивости *M. tuberculosis* и удлинению времени лечения пациентов с МЛУ-ТБ [32]. Некоторые страны, такие как Великобритания и Нидерланды, уже внедрили индивидуальное лечение туберкулеза с использованием полного секвенирования генома (whole-genome sequencing, WGS) и проводят мониторинг всех больных туберкулезом на основе WGS [28, 33]. Несмотря на то что некоторые исследователи сообщают об отсутствии корреляции между кратковременным приемом рифабутина и возникновением туберкулеза, резистентного к рифабутину, необходимо свести к минимуму развитие резистентности у других, чувствительных к рифампицину микроорганизмов [34].

При терапии рифампицином развитие лекарственной устойчивости МБТ наступает в течение 1,5–2 месяцев [35]. Двухнедельная терапия рифабутином для эрадикации *H. pylori*-инфекции не приводит к увеличению резистентности МБТ, однако вследствие быстрого формирования резистентности нормальной микрофлоры кишечника и патогенов существует риск развития «параллельного ущерба». Кроме того, с учетом распространенности туберкулеза в РФ и количества пациентов, получивших курс лечения по схемам, содержащим рифампицин, необходимы дальнейшие исследования с целью разработки рекомендаций по возможности применения группы рифампицина в схемах эрадикации хеликобактерной инфекции в России.

Стоит отметить, что уровень резистентности штаммов *H. pylori* к рифампицину известен только для г. Смоленска (за 2009–2017 гг. этот показатель составил 3,5% (5 из 143) (95% ДИ 1,5–7,92%)) [36].

Заключение

Вопрос применения рифампицина/рифабутина в схемах эрадикации *H. pylori* в РФ требует дальнейшего изучения. Некоторые национальные особенности лечения инфекционных заболеваний в нашей стране не позволяют использовать в реальной клинической практике европейские и американские рекомендации по применению рифабутина для эрадикации *H. pylori*. На сегодняшний день рифампицин в РФ относится к препаратам первого ряда в лечении туберкулеза, несмотря на высокую распространенность МЛУ-ТБ в стране.

Необходимо иметь в виду, что доступность рифабутина в РФ ниже, чем рифампицина, эффективность которого для эрадикации хеликобактерной инфекции недостаточно изучена, а дозы не отработаны. Назначение рифабутина с учетом его высокой стоимости, скорее всего, будет более оправдано у пациентов с сочетанной патологией (например, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями,

принимающих пероральные антикоагулянты, антиаритмические средства), в случае, если необходимо уменьшить риск лекарственных взаимодействий. Иногда более целесообразно включение в схему эрадикации рифампицина, поскольку увеличение затрат на лечение может привести к снижению комплаентности пациентов. Назначению терапии должно предшествовать подписание информированного согласия на использование препарата вне показаний, информирование пациента о потенциальных нежелательных явлениях и важности проведения полного курса эрадикации.

В связи с быстрым развитием устойчивости микрофлоры к антибиотикам в процессе лечения применение группы препаратов рифампицина при заболеваниях нетуберкулезной этиологии целесообразно ограничивать в случаях, не поддающихся лечению другими антимикробными препаратами. То есть при использовании рифампицина/рифабутина в составе антихеликобактерной терапии су-

ществует риск развития «параллельного ущерба» в отношении резистентности для других микроорганизмов, не относящихся к МБТ.

В связи с этим представляется целесообразным тестирование выделенных штаммов *H. pylori* после неэффективной эрадикации и назначение рифампицин-содержащих схем исключительно в качестве терапии спасения при отсутствии других возможностей лечения.

При назначении схем, содержащих рифампицин, перед назначением терапии следует проводить скрининг на активный туберкулез пациентов из стран с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом, а также ВИЧ-инфицированных пациентов и из социально дезадаптированных групп населения.

Для успешного лечения в эпоху повышения устойчивости к противомикробным препаратам требуется повышенное внимание к деталям терапии, особенно в отношении дозировки и продолжительности антибактериальной терапии. ●

Литература

1. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022; *gutjnl-2022-327745*.
2. Бордин Д.С., Ливзан М.А. Консенсус Маастрихт VI опубликован: что нового? Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (22): 72–84.
3. Бордин Д.С., Ливзан М.А., Осипенко М.Ф. и др. Ключевые положения консенсуса Маастрихт VI. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 205 (9): 5–21.
4. Бордин Д.С., Эмбутникс Ю.В., Воложанина Л.Г. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): анализ данных 2360 больных, получавших терапию первой линии в России. *Терапевтический архив*. 2018; 2: 35–42.
5. Бордин Д.С., Войнован И.Н., Эмбутникс Ю.В. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg) как инструмент для оценки и улучшения клинической практики в Москве. *Терапевтический архив*. 2020; 92: 12–18.
6. Абдулхаков С.Р., Бордин Д.С., Абдулхаков Р.А. и др. Европейский регистр ведения инфекции *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): особенности диагностики и лечения в Казани. *Терапевтический архив*. 2020; 92: 52–59.
7. Nyssen O.P., Vaira D., Tepes B., et al. Room for improvement in the treatment of *Helicobacter pylori* infection: lessons from the European Registry on *H. pylori* management (Hp-EuReg). *J. Clin. Gastroenterol*. 2022; 56: e98–e108.
8. Nyssen O.P., Bordin D., Tepes B., et al. European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut*. 2021; 70: 40–54.
9. Chen J., Li P., Huang Y., et al. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in different regions of China: a systematic review and meta-analysis. *Pathogens*. 2022; 11 (7): 786.
10. Ho J.J.C., Navarro M., Sawyer K., et al. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in the United States between 2011 and 2021: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol*. 2022; 117 (8): 1221–1230.
11. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Резистентность *Helicobacter pylori* в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (11): 24–30.
12. Fiorini G., Zullo A., Vakil N., et al. Rifabutin triple therapy is effective in patients with multidrug-resistant strains of *Helicobacter pylori*. *J. Clin. Gastroenterol*. 2018; 52 (2): 137–140.
13. Gisbert J.P. Rifabutin for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: a review. *Pathogens*. 2020; 10 (1): 15.
14. Nyssen O.P., Vaira D., Saracino I.M., et al. Experience with rifabutin-containing therapy in 500 patients from the European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg). *J. Clin. Med*. 2022; 11 (6): 1658.
15. Ho J.J.C., Argueta E.A., Moss S.F. *Helicobacter pylori* treatment regimens: a US perspective. *Gastroenterol. Hepatol*. 2022; 18 (6): 313–319.
16. Graham D.Y., Canaan Y., Maher J., et al. Rifabutin-based triple therapy (RHB-105) for *Helicobacter pylori* eradication: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med*. 2020; 172 (12): 795–802.
17. Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга. Информация о предельных зарегистрированных ценах на лекарственные препараты, включенные в Государственный реестр предельных отпускных цен на ЖНВ/ЛП (жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты). <http://zdrav.spb.ru/ru/for-people/medicaments/>.
18. FDA. Инструкция рифабутина. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=050627>.
19. AMRbook. Природная активность антибактериальных и противогрибковых препаратов. <https://amrbook.ru/activity?drugid=16&activity=1>.

20. ГРЛС. Инструкция по применению рифампицина. <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.
21. Wang C., Fang R., Zhou B., et al. Evolution of resistance mechanisms and biological characteristics of rifampicin-resistant *Staphylococcus aureus* strains selected in vitro. *BMC Microbiol.* 2019; 19 (1): 220.
22. LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548314/>.
23. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard. <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/8eef7d83-7945-4091-b349-e5c41ed49f99/state/analysis>.
24. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. М. – Тверь: Триада, 2014.
25. Betts J.C., Lukey P.T., Robb L.C. Evaluation of a nutrient starvation model of *Mycobacterium tuberculosis* persistence by gene and protein expression profiling. *Mol. Microbiol.* 2002; 43 (3): 717–731.
26. Campbell E.A., Korzheva N., Mustaev A. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase. *Cell.* 2001; 104 (6): 901–912.
27. Zaczek A., Brzostek A., Augustynowicz-Kopec E. Genetic evaluation of relationship between mutations in *rpoB* and resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to rifampin. *BMC Microbiol.* 2009; 9: 10.
28. Li J., Yang T., Hong C., et al. Whole-genome sequencing for resistance level prediction in multidrug-resistant tuberculosis. *Microbiol. Spectr.* 2022; 10 (3): e0271421.
29. Всемирная организация здравоохранения. Отчет о заседании консультации экспертов ВОЗ по определению туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью. 27–29 октября 2020 г. Всемирная организация здравоохранения. Женева, 2020.
30. Нечаева О.Б. Основные показатели по туберкулезу за 2019 год. М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» МЗ РФ, 2020.
31. Глобальная стратегия и цели по профилактике, уходу и контролю туберкулеза после 2015 года. Всемирная организация здравоохранения, 2013.
32. Clark T.G., Mallard K., Coll F., et al. Elucidating emergence and transmission of multidrug-resistant tuberculosis in treatment experienced patients by whole genome sequencing. *PLoS One.* 2013; 8 (12): e83012.
33. Tagliani E., Cirillo D.M., Ködmön C., et al. EUSeqMyTB to set standards and build capacity for whole genome sequencing for tuberculosis in the EU. *Lancet Infect. Dis.* 2018; 18 (4): 377.
34. Shiotani A., Roy P., Lu H., Graham D.Y. *Helicobacter pylori* diagnosis and therapy in the era of antimicrobial stewardship. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2021; 14: 17562848211064080.
35. Мигдалович Б.М. Сборник руководящих материалов по противотуберкулезной работе. Л.: Медицина, 1977.
36. Дехнич Н.Н., Иванчик Н.В., Козлов П.С. и др. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* в Смоленске. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2018; 20 (1): 42–48.

Should We Recommend the Use of Rifabutin and Rifampicin for *pylori* Eradication in Russia?

N.V. Bakulina, PhD, Prof.¹, I.V. Savilova¹, M.N. Kondakova, PhD, Prof.¹, D.S. Bordin, PhD, Prof.^{2,3,4}

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

² A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

⁴ Tver State Medical University

Contact person: Natalya V. Bakulina, natalya.bakulina@szgmu.ru

The increasing antimicrobial resistance of H. pylori has led to a decrease in the efficacy of eradication regimens including clarithromycin, levofloxacin and metronidazole. After unsuccessful eradication attempts, it is advisable to select a treatment regimen based on an antimicrobial susceptibility testing. If bacteriological and PCR testing of resistance is unavailable, as well as, as a "rescue" therapy, consensus Maastricht VI suggests using triple therapy with rifabutin. Among the rifampicin group, two drugs are most often used in the Russian Federation - rifampicin and rifabutin. The drugs differ in pharmacokinetic, pharmacodynamic and pharmaco-economic parameters. The article discusses the possibility of prescribing treatment regimens containing rifabutin and rifampicin in Russia in the context of their widespread use for the treatment of tuberculosis as first-line treatment. Rifampicin susceptibility is a key determinant of the successful of standardized mycobacterium tuberculosis treatment. The prevalence of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in 2021 was 30.8% among newly infected patients with tuberculosis in Russia. Particular attention is paid to the assessment of the increases the risk of the development of drug-resistant mycobacteria and other susceptible bacteria, against the use of H.pylori eradication, pharmacokinetic drug interactions, potential side effects and possible consequences of the introduction of rifabutin-containing regimens - "collateral damage".

Key words: *Helicobacter pylori*, Maastricht VI, treatment of *H. pylori*, rifabutin, rifabutin-containing regimen, rescue therapy, rifabutin; rifampicin