

Об эффективности Легофлоксацина в схемах эрадикационной терапии при инфекции *Helicobacter pylori*

Легофлоксацин, как известно, является антибиотиком из группы фторхинолонов, широкий спектр действия которого обеспечивается взаимодействием с внутриклеточными и мембранными структурами разных микроорганизмов (как аэробных, так и анаэробных). Легофлоксацин обладает высокой биодоступностью, легко всасывается из желудочно-кишечного тракта и легко проникает в различные ткани, выводится, преимущественно, почками, обладает минимальными побочными эффектами и ограничениями (детский возраст, беременность). В медицинской практике Легофлоксацин нашел широкое применение при лечении инфекций ЛОР-органов, дыхательных и мочевыводящих путей, гнойничковых заболеваний кожи и др. Однако в гастроэнтерологии этот препарат пока еще проходит стадию осмысления и клинической апробации. Данный анализ позволит познакомиться читателю, насколько этот противомикробный препарат может быть полезен терапевту-гастроэнтерологу при лечении *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний.

Цель настоящего анализа данных литературы обусловлена появлением большого количества публикаций о снижении эффективности схем эрадикации первой и второй линии инфекции *Helicobacter pylori* на основе Амоксициллина, Кларитромицина, Метронидазола, Тетрациклина и Висмута. Причина сегодня очевидна — это рост числа штаммов *Helicobacter pylori*, резистентных ко многим антибактериальным препаратам. Вместе с тем, появились многочисленные публикации об эффективности Легофлоксацина при включении его в схемы терапии в случае неудач при терапии первой или второй линии [1–7].

Эрадикационная терапия *Helicobacter pylori* ингибиторами протонной помпы, Кларитромицином и Амоксициллином в значительном числе случаев является неудачной, а терапия второй линии также оказывается неудачной примерно в 20 % случаев и более. В этом отношении привлекают внимание публикации ученых (Gisbert J. P. et al.) из Группы по изучению инфекции *Helicobacter pylori* в Испании

[1–6]. В этих исследованиях были использованы адекватные тесты эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* (¹³С-мочевинный дыхательный тест) и критерии медицины, основанной на доказательствах (анализы РР — «по протоколу» и ИТТ — «намерение лечить определенным образом»). В общей сложности, было пролечено более 500 пациентов с язвенной болезнью и неязвенной диспепсией. Авторы сравнили эффективность и переносимость режима третьей линии, основанного на Легофлоксацине, у пациентов с двумя последовательными неудачами лечения (Омепразолом–Кларитромицином–Амоксициллином или Омепразолом–Висмутом–Тетрациклином–Метронидазолом или Ранитидином в сочетании с Цитратом висмута и этими же антибиотиками). Тройной эрадикационный режим с Легофлоксацином (по 500 мг дважды в день), Амоксициллином (по 1 г дважды в день) и Омепразолом (по 20 мг дважды в день) проводили в течение 10 дней. Эрадикацию *Helicobacter pylori* подтверждали через 4–8 нед после лечения. У больных с ранее неудачными результатами лечения при анализе РР и ИТТ частота эрадикации достигла 66 и 60 % (50–70 %). О побочных эффектах сообщили 25 % пациентов: металлический привкус во рту (8 %), тошнота (8 %), миалгия и артралгия (5 %) и диарея (4 %), хотя ни одно побочное явление не было серьезным. В дальнейшем эти же авторы сравнивали Легофлоксацин с Рифабутином и показали, что тройной 10-дневный режим эрадикации *Helicobacter pylori*, основанный на Легофлоксацине, более эффективен, чем аналогичный режим с Рифабутином и режим, включающий Ранитидин и Цитрат висмута.

В последующем, в аналогичном по структуре исследовании было показано, что Легофлоксацин может быть использован уже не в схемах терапии третьей линии, но и в схемах второй линии. И, наконец, в другой публикации J. P. Gisbert и соавт. у 64 пациентов с язвенной болезнью и функциональной диспепсией показали, что первичное назначение Легофлоксацина позволяет достичь эрадикации *Helicobacter pylori* в 88,5 и 84,4 % случаев при анализе РР и ИТТ, соответственно. О неблагоприятных явлениях сообщили 9,5 % пациентов, главным образом о диарее (7,9 %). Поэтому сделан вывод, что 10-дневная комбинация, основанная

на Левофлоксацине, представляет собой альтернативу Кларитромицину, так как отвечает критериям эффективности для режимов, используемых для первичного лечения инфекции *Helicobacter pylori* (> 80%), отличается простотой дозирования (дважды в день), отличным комплаенсом и безопасностью (низкая частота неблагоприятных эффектов).

В подобных исследованиях, проводимых в разных странах и континентах, были получены близкие результаты. Так, во Франции D. Aptos и соавт. [8] подтвердили, что эффективность тройной терапии с Левофлоксацином достигает 80%, особенно у пациентов с доказанной первичной резистентностью к Метронидазолу и Кларитромицину. При мета-анализе европейских публикаций R. J. Saad и соавт. [9] сделали однозначный вывод о том, что 10-дневная тройная терапия, основанная на Левофлоксацине (Левофлоксацин–Амоксициллин–ИПП), превосходит эффективность 7-дневной квадротерапии, основанной на Висмуте (Висмут–Тетрациклин–Метронидазол–ИПП). В исследовании в Италии E. C. Nista и соавт. [10] сравнивали 7-дневную тройную терапию с Левофлоксацином с 7-дневными режимами стандартной терапии, рекомендованными соглашением Маастрихт-3. При этом также было показано, что 7-дневная терапия, основанная на Левофлоксацине, позволяет достигать более высоких показателей эрадикации *Helicobacter pylori*, чем стандартные режимы. Весьма интересно и то, что E. G. Giannini и соавт. [11], подтверждая эффективность Левофлоксацина, обнаружили, что у пациентов, которых ранее не лечили, Левофлоксацин может быть использован по 500 мг дважды в день в течение 4 или 7 дней, то есть рекомендуемый J. P. Gisbert и соавт. 10-дневный режим может изначально не назначаться. Этим самым существенно снижается риск развития побочных явлений. В то же время 10-дневный режим необходим, если первичная терапия оказалась неудачной, при этом частота эрадикации достигает 85% [12].

В работе L. Marzio и соавт. [13] была оценена роль предварительного тестирования чувствительности при начальной и после неудачной тера-

пии инфекции *Helicobacter pylori* Левофлоксацином, Амоксициллином и Эзомепразолом. Оказалось, что частота первичной и вторичной резистентности *Helicobacter pylori* к Левофлоксацину составляет среди протестированных штаммов примерно 10%, то есть значительно ниже, чем к другим протестированным антибиотикам (например, резистентность к Кларитромицину достигает 21,9–43,1%, к Тинидазолу — 31,7–70%). Этот факт еще раз свидетельствует о возможности применения Левофлоксацина у никогда не лечившихся пациентов, что также является определяющим условием у больных, которые ранее лечились безуспешно. При этом, результаты тестирования на чувствительность штаммов *Helicobacter pylori* не влияют на конечные терапевтические результаты тройной терапии с Амоксициллином и Левофлоксацином. Другие авторы рекомендуют Левофлоксацин как препарат обязательного резерва во избежание феномена роста резистентности [14].

Вероятно, имеют значение возрастные, конституциональные, национальные и расовые особенности при определении режимов дозирования Левофлоксацина. Так, H.-C. Cheng и соавт. [15] заметили, что эффективность доз Левофлоксацина по 500 мг один раз в день или по 500 мг дважды раз в день в течение 7 дней примерно одинакова.

Таким образом, анализ литературы убедительно свидетельствует, что Левофлоксацин может быть весьма эффективным не только в схемах так называемой «терапии спасения», но и как препарат первой линии в комбинации, прежде всего, с одним из ингибиторов протонной помпы и Амоксициллином. Единственным ограничением пока остается нежелательность его использования в детском и подростковом возрасте (до 18 лет). При этом, Левофлоксацин является относительно безопасным препаратом при коротких курсах лечения и удобным для применения. Следовательно, Левофлоксацин представляет собой успешную альтернативу таким препаратам, как Кларитромицин, Тетрациклин, Рифабутин, Тинидазол, Метронидазол и Висмут при эрадикации инфекции *Helicobacter pylori*.

Литература

- Gisbert J. P., Castro-Fernández M., Bermejo F. et al. Third-line rescue therapy with levofloxacin after 2 H. pylori treatment failures. The H. pylori Study Group of the Asociación Española de Gastroenterología // Amer. J. Gastroenterol. 2006. № 101. P. 243–247.
- Gisbert J. P., Gisbert J. L., Marcos S. et al. Third-line rescue therapy with levofloxacin is more effective than rifabutin rescue regimen after 2 Helicobacter pylori treatment failures // Aliment. Pharmacol. ther. 2006. № 24. P. 1469–1474.
- Gisbert J. P., Gisbert J. L., Marcos S. et al. Levofloxacin- vs. ranitidine bismuth citrate-containing therapy after H. pylori treatment failure // Helicobacter. 2007. № 12. P. 68–73.
- Gisbert J. P., Fernández-Bermejo M., Molina-Infante J. et al. First-line triple therapy with levofloxacin for Helicobacter pylori eradication // Aliment. Pharmacol. Ther. 2007. № 26. P. 495–500.
- Gisbert J. P., Bermejo F., Castro-Fernández M. et al. Second-line rescue therapy with levofloxacin after H. pylori treatment failure: A Spanish multicenter study of 300 patients. H. pylori Study Group of the Asociación Española de Gastroenterología // Amer. J. Gastroenterol. 2008. № 103. P. 71–76.
- Gisbert J. P., Gisbert J. L., Marcos S. et al. Empirical rescue therapy after Helicobacter pylori treatment failure: A 10-year single-center study of 300 patients // Aliment. Pharmacol. ther. 2008. № 27. P. 346–354.
- Eisig J. N., Silva F. M., Barbuti R. C. et al. Efficacy of a 7-day course of furazolidone, levofloxacin, and lansoprazole after failed

- Helicobacter pylori eradication // BMC Gastroenterol. 2009. № 9. P. 38.
8. Antos D., Schneider-Brachert W., Bästlein E. et al. 7-day triple therapy of Helicobacter pylori infection with levofloxacin, amoxicillin, and high-dose esomeprazole in patients with known antimicrobial sensitivity // Helicobacter. 2006. № 11. P. 39–45.
 9. Saad R. J., Schoenfeld P., Kim H. M., Chey W. D.. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent Helicobacter pylori infection: A meta-analysis // Amer. J. Gastroenterol. 2006. № 101. P. 488–496.
 10. Nista E. C., Candelli M., Zocco M. A. et al. Levofloxacin-based triple therapy in first-line treatment for Helicobacter pylori eradication // Amer. J. Gastroenterol. 2006. № 101. P. 1985–1990.
 11. Giannini E. G., Bilardi C., Dulbecco P. et al. Can Helicobacter pylori eradication regimens be shortened in clinical practice? An open-label, randomized, pilot study of 4 and 7-day triple therapy with rabeprazole, high-dose levofloxacin, and tinidazole // J. clin. Gastroenterol. 2006. № 40. P. 515–520.
 12. Di Caro S., Franceschi F., Mariani A. et al. Second-line levofloxacin-based triple schemes for Helicobacter pylori eradication // Dig. Liver dis. 2009. № 41. P. 480–485.
 13. Marzio L., Coraggio D., Capodicasa S. et al. Role of the preliminary susceptibility testing for initial and after failed therapy of Helicobacter pylori infection with levofloxacin, amoxicillin, and esomeprazole // Helicobacter. 2006. № 11. P. 237–242.
 14. Kuo C.-H., Hu H.-M., Kuo F.-C. et al. Efficacy of levofloxacin-based rescue therapy for Helicobacter pylori infection after standard triple therapy: A randomized controlled trial // J. Antimicrob. Chemother. 2009. № 63. P. 1017–1024.
 15. Cheng H.-C., Chang W.-L., Chen W.-Y. et al. Levofloxacin-containing triple therapy to eradicate the persistent H. pylori after a failed conventional triple therapy // Helicobacter. 2007. № 12. P. 359–363.