

УДК 616.342-002.44:616-08:615

Ефективність 7-денного курсу терапії другої лінії з левофлораксацином у хворих на *Helicobacter pylori*-позитивну дуоденальну виразку після неефективної ерадикаційної терапії

Ю.О. Володичева

*Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ***Ключові слова:** *H. pylori*, пептична виразка, терапія «порятунку», левофлораксацин.

Незважаючи на численні консенсуси Європейської групи по вивченню *H. pylori* (Maastricht III Consensus Report, 2007), Американської колегії гастроентерологів (American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection, 2007), а також XXII Міжнародного симпозіума, присвяченого вивченню ролі *H. pylori* та інших бактерій у розвитку хронічних запальних захворювань травного тракту та рака шлунка (Португалія, 2009), питання ефективної ерадикації *H. pylori* залишається досить актуальним [4, 13]. Основна причина невдалої ерадикації *H. pylori* пов'язана, насамперед, з резистентністю бактерії до метронідазолу та кларитроміцину.

Так, з 1999 по 2004 рр. в США первинна резистентність *H. pylori* до кларитроміцину підвищилась з 10% до 12,9%, а до метронідазолу – 25,1% [3, 7, 15]. За цей же період в країнах Північної Європи (Данія, Швеція, Фінляндія, Нідерланди) первинна кларитроміцин резистентність була досить низькою, а в країнах Південної Європи – 12,6%, що може бути пов'язано з частим використанням цього препарату для лікування респираторних інфекцій [15]. Останні дослідження, які були проведені в Італії показали, що з 255 виділених штамів, резистентність до кларитроміцину мають 16,9%, а до метронідазолу – 29,4% [16, 18]. Резистентність до кларитроміцину призводить у будь-якої комбінації к суттєвому зниженню ефективності терапії. В той же час, резистентність до метронідазолу в меншій мірі позначається на результаті лікування, особливо при 10-14 денному курсі. У разі резистентності до метронідазолу 40% і до кларитроміцину 15-20% використання цих препаратів є недоцільним [1, 2].

У зв'язку із збільшенням антибіотикорезистентних штамів *H. pylori* після невдалого використання традиційних режимів першої лінії, були розглянуті та рекомендовані Маастрихтом-3 альтернативні схеми. Альтернативою є застосування комбінації блокаторів протонної помпи з амоксициліном та рифабутинном (300 мг на добу) або левофлораксацином (500 мг на добу), так звана терапія «порятунку» [13]. Ці два препарати рекомендують в якості терапії третьої лінії, у випадках коли стандартна потрійна або квадротерапія виявились неефективними.

В двох нещодавно проведених метааналізах, було проведено порівняльну ерадикаційну ефективність квадротерапії на основі вісмута та потрійної терапії з левофлораксацином (левофлораксацин 500 мг/д + амоксицилін 1г 2 рази на день + ІПП 2 рази на день) у хворих з відсутністю ерадикації *H. pylori* після стандартної потрійної терапії. Ці дослідження визначили, що потрійна терапія з левофлораксацином має більш високий рівень ерадикації (81% проти 70%) та переноситься краще, ніж квадротерапія [5, 17]. Останні рандомізовані дослідження також виявили ефективність левофлораксацину у якості терапії другої лінії порівняно із стандартною терапією ІПП+кларитроміцин+амоксицилін (при проведенні аналізу відповідно до призначеного лікування 82,4% і до протоколу 83,0% та 74,5% і 78,2% відповідно). [6, 8-12]. Деякі дослідники визначили більш ефективним призначення левофлораксацину у якості компонента першої лінії у порівнянні із схемою першої лінії ІПП+кларитроміцин+метронідазол [14]. Основним недоліком терапії

«порятунку» є виявлення штамів *H. pylori*, які резистентні до антибіотика «резерву» левофлораксацина: в Європі в 2002 році їх кількість не перевищувала 0,3%, а вже у 2009 становила 2,47% [4].

Мета дослідження

– визначити ефективність та безпечність 7-денної терапії другої лінії з левофлораксацином у хворих на *Helicobacter pylori*-позитивну дуоденальну виразку після неефективної ерадикаційної терапії.

Матеріали та методи

В дослідження було включено 28 хворих віком від 27 до 65 років з діагнозом *H. pylori*-асоційована пептична виразка дванадцятипалої кишки (ПВДПК), у яких не було досягнуто ерадикації при проведенні потрібної антихелікобактерної терапії (АХБТ) першої лінії. Основні критерії, за якими відбирали хворих для дослідження - позитивний показник 13С-сечовинного дихального теста (13СДТ), проведеного через 4 тижня після закінчення потрібної АХБТ.

Всім 28 хворим на *H. pylori*-асоційовану ПВДПК після невдалого курсу АХБТ першої лінії, було призначено 7-денну потрібну терапію «порятунку» з рабепразолом 20мг 2 р/д, амоксициліном 1000мг 2р/д та левофлораксацином 500мг 1р/д. Ефективність ерадикації визначали за даними 13С-сечовинного дихального теста через 4 тижня після закінчення терапії.

Безпечність застосування схеми з левофлораксацином у якості компонента терапії другої лінії оцінювали на підставі скарг хворих, даних об'єктивного дослідження пацієнтів та змін лабораторних показників.

Результати і обговорення

Серед 28 обстежених хворих, переважну більшість склали жінки (15 хворих - 53,6 %), чоловіків - 13 (46,4 %). Вік хворих склав 27-65 років. До початку лікування, через 4 тижні після закінчення курсу АХБТ першої лінії, у 2 (7,1 %) хворих спостерігався незначний больовий синдром. Інші 26 пацієнтів не пред'являли жодних скарг. Показники загального та біохімічного аналізів крові у всіх хворих були в межах норми. При виконанні 13С-СДТ позитивні результати, щодо наявності *H. pylori*, отримали у всіх 28 хворих. Значення DOB коливались від 4,5‰ до 17‰.

Ефективність ерадикації *H. pylori* оцінювали через 4 тижні після закінчення курсу терапії «порятунку» за допомогою 13С-СДТ. У всіх пацієнтів під час контрольного обстеження не було визначено клінічних проявів ПВДПК. Ерадикацію було досягнуто у 26 (92,8 %) хворих.

В ході проведення терапії із застосуванням левофлораксацину, були зареєстровані випадки побічної реакції (ПР) у 8 (28,5 %) хворих. З них ПР у вигляді діареї спостерігались у 4 пацієнтів (50,0 %), нудота – у 3 (37,5 %) хворих, міалгія – у 1 (12,5 %) хворого. З приводу ПР корегуючу терапію було призначено 2 хворим. Всі випадки ПР були передбачувані, несерйозні та не вимагали відміни лікарських засобів.

Таким чином, проведене дослідження продемонструвало високу ерадикаційну ефективність та безпечність 7-денної схеми терапії «порятунку» з левофлораксацином в якості терапії другої лінії у хворих на *H. pylori*-асоційовану ПВДПК, у яких не було досягнуто ерадикації, при проведенні АХБТ першої лінії.

Література

1. Корищенко Е.А., Паролова Н.П. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* у детей и выбор терапии // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – № 5. – С. 5-7.
2. Саблин О.А., Ільчишина Т.А. Проблема резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину // Гастроэнтерология. – 2009. – № 2. – Приложение consilium medicum. – С. 4-8.
3. Ткач С.М., Сизенко А.К. Инфекция *Helicobacter pylori*: показания к эрадикации и оптимизация терапевтических стратегий в 2009 году // Здоров'я України. – 2009. – № 21/1. – С. 7-9.
4. Фадеенко Г.А., Можина Т.А. Эрадикация *Helicobacter pylori*: что нового? (По материалам XXII Международного симпозиума, посвященного изучению роли *H. pylori* и других бактерий в развитии хронических воспалительных заболеваний пищеварительного тракта и рака желудка) // Современная гастроэнтерология. – 2009. – № 6 (50). – С. 120-127.
5. Bilardi C., Dulbecco P., Zentilin P. et al. A 10-day levofloxacin-based therapy in patients with resistant *Helicobacter pylori* infection: A controlled trial // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2004 Nov. – Vol. 2 (11). – P. 997-1002.
6. Cheng H., Hu F.L., Zhang G.X., Shi R.H., Du Y.Q., Li Z.S. Levofloxacin-based triple therapy for first-line *Helicobacter pylori* eradication treatment: a multi-center, randomized, controlled clinical study // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2010 Jan. 12. – Vol. 90 (2). – P. 79-82.
7. Cover T.L., Blaser M.J. *Helicobacter pylori* in health and disease // Gastroenterology. – 2009. – N 136 (6). – P. 1863-1873.
8. Di Caro S., Franceschi F., Mariani A., Thompson F., Raimondo D., Masci E., Testoni A. Second-line levofloxacin-based triple schemes for *Helicobacter pylori* eradication // Dig Liver Dis. – 2009 Jul. – Vol. 41 (7). – P. 480-485.
9. Eisig J.N., Silva F.M., Barbuti R.C., Rodriguez T.N., Malfertbeiner P., Moraes Filho J.P., Zatterka S. Efficacy of a 7-day course of furazolidone, levofloxacin, and lansoprazole after failed *Helicobacter pylori* eradication // BMC Gastroenterol. – 2009. – Vol. 9. – P. 38.
10. Gisbert J. P., De la Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 23, № 1. – P. 35-44.
11. Gisbert J. P., Bermejo F., Castro-Fernandez M. et al. Second-line rescue therapy with levofloxacin after *H. pylori* treatment failure: a Spanish multicenter study of 300 patients // Am. J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 103, № 1. – P. 71-76.
12. Lion J.M., Lin J.T., Chang C.J., Chen M.S., Cheng T.Y., Les Y.C. Levofloxacin-based and clarithromycin-based triple therapies as first-line and second-line treatments for *Helicobacter pylori* infection: a randomized comparative trial with crossover design // Gut. – 2010 May. – Vol. 59(5). – P. 572-578.
13. Maastricht-3 Guidelines for *Helicobacter pylori* infection. – 13. United European Gastroenterology Week. – Copenhagen, 2005.
14. Nista E.C., Candelli M., Zocco M.A., Cremonini F., Opetti V., et al. Levofloxacin – based triple therapy in first-line treatment for *Helicobacter pylori* eradication // Am J Gastroenterol. – 2006 Sep. – Vol. 101(9). – P. – 1985-1990.
15. Ramirez R.A., Sanchez S.R. *Helicobacter pylori* 25 years after (1983-2008): epidemiology, microbiology, pathogenesis, diagnostics and treatment // Rev. Gastroenterol.

Peru. – 2009. – N 29 (2). – P. 158-170.

16. *Rupert W. Differens in peptic ulcer between the East and the West // Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 38, Is. 2. – P.363- 379.
17. *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 // Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101 (3). – P. 488- 496.
18. *Zullo A., Perna F., Hassan C. et al. Primary antibiotic resistance in Helicobacter pylori strains isolated in northern and central Italy // Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2007. - Vol. 25, № 6. - P. 1429–1434.

Эффективность 7-дневного курса терапии второй линии с левофлоксацином у больных с *Helicobacter pylori*-позитивной дуоденальной язвой после неэффективной эрадикационной терапии.

Ю.А. Володичева

Всвязи с возрастающей резистентностью к кларитромицину и метронидазолу, наиболее часто используемым анитбиотикам для эрадикации *H.pylori* в качестве терапии первой линии, применение альтернативных терапевтических схем является актуальным. Цель работы было определение эффективности и безопасности 7-дневной тройной терапии, включающей рабепразол, левофлоксацин и амоксициллин для эрадикации *H.pylori*, в качестве терапии второй линии после неудачной предыдущей антихеликобактерной терапии. Терапия «спасения» с левофлоксацином – эффективная и безопасная у пациентов с неудачно проведенной первичной ерадикацией.

Efficacy of 7-day second-line therapy including levofloxacin in patients with *Helicobacter pylori* positive duodenal ulcer after eradication failure.

Y.A. Volodicheva

Because of the increasing resistance to clarithromycin and metronidazole, the most frequently used antibiotics in the first-line therapy of *H.pylori* eradication, new therapeutic alternatives are needed. The aim of this study was designed to determine the efficacy of 7-day tripe therapy including rabeprazole, levofloxacin and amoxicilline for *H.pylori* eradication as a second-line therapy after failure of antihelicobacter previous triple therapies. The levofloxacin-based rescue regimen is a reliable, simple and safe therapy for patients with primary eradication failure.