

ADVANCES IN IBS

Current Developments in the Management of Motility Disorders and Irritable Bowel Syndrome

Рифаксимин для лечения синдрома раздраженного кишечника

Douglas A. Drossman, MD
Codirector, Center for Functional GI
and Motility Disorders
Professor of Medicine and Psychiatry
School of Medicine
University of North Carolina at Chapel Hill
Chapel Hill, North Carolina

G&H Какое имеется обоснование для использования рифаксими́на с целью лечения синдрома раздраженного кишечника?

DD Антибиотики использовались для лечения синдрома раздраженного кишечника (СРК) на протяжении длительного периода времени; до разработки препарата рифаксимин (Xifaxan, Salix) на протяжении многих лет использовались антибиотики широкого спектра действия. Наше начальное понимание этого патологического состояния базировалось на концепции чрезмерного роста бактерий в кишечнике, поэтому антибиотики были логическим подходом к лечению. Как полагали, СРК осложнялся чрезмерным ростом бактерий в тонком кишечнике, возможно в результате замедленной перистальтики, что могло приводить к продуцированию газа после приема пищи. Однако в настоящее время уже не считают, что чрезмерный рост бактерий играет настолько большую роль при СРК, поскольку большинство исследователей выявляли чрезмерный рост бактерий приблизительно лишь у 5–10% таких пациентов. Несмотря на то, что лишь определенная подгруппа пациентов получит пользу от рифаксими́на вследствие его способности противодействовать чрезмерному росту бактерий, клиницисты начали осознавать, что этот препарат может также обеспечивать положительный эффект у пациентов, у которых не имеется чрезмерного роста бактерий в тонком кишечнике. Мы еще не имеем четкого понимания того, каким образом могут действовать антибиотики при отсутствии чрезмерного роста бактерий; один из возможных сценариев – антибиотики снижают общее количество бактерий в толстом кишечнике.

G&H Для каких других антибиотиков может быть доказан положительный эффект при лечении СРК?

DD Каждый из таких препаратов как ципрофлоксацин, левофлоксацин, неомицин и метронидазол может быть эффективным для лечения чрезмерного роста бактерий, ассоциирующегося с СРК, но они не были полноценно протестированы именно при лечении СРК. Одним из преимуществ рифаксими́на является то, что этот препарат не имеет системных эффектов; другие антибиотики абсорби-

руются системно, но рифаксимин действует только лишь в пределах желудочно-кишечного тракта.

G&H Кроме антибиотиков, какие другие препараты используются для лечения СРК?

DD СРК является чрезвычайно гетерогенным состоянием, при котором разные подгруппы пациентов требуют разных подходов к лечению. Препараты, снижающие моторику кишечника (антихолинергические средства или лоперамид), могут оказывать положительный эффект у пациентов, у которых симптомы в основном связаны с быстрым транзитом пищи через кишечник, а также при более легких типах СРК с диареей, тогда как для лечения пациентов, у которых имеются более болезненные симптомы, часто используются антидепрессанты. Мы также имеем специфические препараты, которые нацелены на кишечник: лубипростон (Amitiza, Takeda) одобрен для лечения СРК с запорами у взрослых женщин и алосетрон (Lotronex, Prometheus) доступен на фармрынке для пациентов с тяжелым СРК с диареей. Пробиотики также могут играть определенную роль, ослабляя связанный с вздутием живота дискомфорт и общие симптомы. Имея в наличии такие варианты лечения, клиницисты должны определить наилучший препарат(ы) для каждого пациента, основываясь на его(ее) специфическом клиническом профиле. Если подытожить, лечение СРК связано с определением того, какие пациенты ответят на который из имеющихся в наличии вариантов лечения; часто используются комбинации препаратов.

Имеется одна проблема, касающаяся использования антибиотиков для лечения СРК и она состоит в том, что мы не знаем, какие именно пациенты с СРК получат наибольшую пользу от их применения, также мы не имеем в наличии ни одного биомаркера, который помог бы врачам принять информированное решение. Ранее клиницисты полагали, что дыхательный тест может помочь в плане выбора метода лечения СРК, выявляя пациентов с чрезмерным ростом бактерий в тонком кишечнике. Однако в настоящее время мы знаем, что антибиотики действуют даже в пациентах, у которых не имеется чрезмерного роста бактерий, кроме того, имеющиеся в наличии тесты для выявления чрезмерного роста бактерий не являются очень точными, поэтому дыхательные тесты применяются все реже в этой подгруппе пациентов

G&H Какие имеются преимущества и нежелательные аспекты использования антибиотиков для лечения СРК?

DD Преимущество использования антибиотиков состоит в том, что они могут действовать быстро и положительный эффект поддерживается, даже когда пациент прекращает их прием. Если антибиотик эффективен, тогда клиницисту необходимо пролечить пациента лишь пару недель, чтобы получить продолжительный положительный эффект, и пациент не должен принимать этот медикамент на протяжении продолжительного времени. После прекращения приема антибиотика симптомы СРК могут не возобновляться у пациента на протяжении нескольких месяцев.

Нежелательным аспектом использования антибиотиков является то, что эти препараты могут потенциально изменить бактериальную флору таким образом, что это может привести к развитию резистентных микроорганизмов. Среди медицинского сообщества существует большая настороженность относительно использования антибиотиков на протяжении продолжительных периодов времени вследствие риска развития резистентности, поэтому врачи обычно очень настороженно относятся к применению этих препаратов. Именно по причине этой настороженности относительно развития резистентности я полагаю, что врачи должны применять адекватное клиническое суждение в тех случаях, когда нужно повторно назначить лечение рифаксимином или другими антибиотиками, которые используются при СРК.

Еще одним отрицательным моментом при использовании антибиотиков для лечения СРК является то, что мы не знаем, когда повторно лечить пациентов этими препаратами. Идеальный вариант, это когда проводят курс лечения этими препаратами, а после этого выжидают на протяжении 4–6 месяцев перед повторным назначением курса антибиотика; однако, если симптомы у пациента возобновляются через 2 недели после завершения курса лечения, перед клиницистом возникает дилемма. Поскольку у пациентов с СРК может наблюдаться плацебо-эффект после начального курса лечения антибиотиком, может быть сложно определить, является ли положительный ответ на лечение непосредственно действием антибиотика.

G&H Можете ли Вы кратко описать дизайн исследований TARGET?

DD TARGET 1 и TARGET 2 были многоцентровыми, рандомизированными, двойными слепыми, плацебо-контролируемыми исследованиями. Пациентам назначали 550 мг рифаксимины 2–3 раза в день на протяжении 2 недель, а после этого за ними наблюдали еще на протяжении 10 недель. В два исследования было вовлечено приблизительно 1200–1300 пациентов. Для обеспечения того, что у всех пациентов правильно был установлен диагноз СРК, в исследованиях использовались критерии Rome II, а пациенты с запорами исключались из этих исследований. Первичными конечными точками исследований были вздутие живота и глобальная оценка симптомов СРК; вторичные конечные точки включал и боль в животе и частоту стула. Положительный ответ на лечение определялся как облегчение симптомов на протяжении 2 из первых 4 недель лечения. Дизайн исследований TARGET 1 и TARGET 2 был аналогичным, и результаты обоих исследований недавно были опубликованы Pimentel и соавт.

G&H Какими были результаты этих исследований?

DD В этих исследованиях были достигнуты как первичные, так и вторичные конечные точки: боль в животе, вздутие живота и симптомы со стороны стула существенно ослабли после терапии рифаксимином. В комбинированном анализе данных из обоих исследований частота ответа на лечение в группе рифаксимины составила приблизительно 41% по сравнению с 32% в группе плацебо; это различие было статистически значимым ($P=0,001$). Результаты относительно вздутия живота показали подобное различие; для этого симптома частота ответа на лечение составила 40% среди пациентов, получавших лечение рифаксимином, по сравнению с 30% среди пациентов, получавших лечение плацебо ($P<0,001$). Различия относительно боли в животе (вторичная конечная точка) были также статистически

значимыми, хотя и на более низком уровне ($P=0,03$ в исследовании TARGET 1 и $P=0,02$ в исследовании TARGET 2). Авторы исследования отметили, что положительный эффект лечения незначительно снижался на протяжении периода наблюдения после завершения курса лечения, но ежедневная оценка глобальных симптомов СРК тем не менее засвидетельствовала наличие статистически значимого эффекта на протяжении всего 3-месячного периода исследования.

Некоторые комментаторы исследования высказали мнение, что находки в этих исследованиях могут не отображать существенный клинический положительный эффект, несмотря на тот факт, что различия были статистически значимыми; действительно, различия между группами лечения и контроля составили приблизительно 10% для всех конечных точек. Хотя эти различия могут и не выглядеть впечатляюще, они соответствуют исследованиям других видов лечения при СРК.

G&H Какие клинические выводы можно сделать из этих находок?

DD Эти исследования поддерживают использование рифаксимины для лечения пациентов с СРК. Однако мы не знаем, какие именно пациенты получают наибольшую пользу от такого лечения; было бы полезно, если бы у нас имелись какие-либо клинические или биологические маркеры, которые могли бы предсказать ответ на лечение. В дополнение к необходимости иметь возможность предсказать, какие пациенты вероятно получат пользу от лечения рифаксимином, нам также необходимо уметь определить, когда нужно повторно назначить этот препарат пациентам. В отличие от острых инфекций, при которых антибиотик часто излечивает заболевание, симптомы СРК с высокой вероятностью будут рецидивировать. Если симптомы возобновляются в течение нескольких недель, повторное лечение антибиотиком вероятно не будет рациональным.

G&H Какие дальнейшие исследования необходимы относительно использования рифаксимины при СРК?

DD Было бы очень полезно, если бы имелись в наличии данные исследований, в которых бы определялось то, насколько быстро симптомы пациентов возвращаются после лечения рифаксимином; такие данные могли бы помочь нам лучше предсказать, когда необходимо назначать повторное лечение этим препаратом. Нам также необходимы исследования, которые могли бы помочь определить биомаркеры, помогающие клиницистам предсказать, какие пациенты с наибольшей вероятностью получают пользу от лечения рифаксимином.

Рекомендованная литература

Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al; TARGET Study Group. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med.* 2011;364:22-32.

Koo HL, DuPont HL. Rifaximin: a unique gastrointestinal-selective antibiotic for enteric diseases. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010;26:17-25. Tack J. Antibiotic therapy for the irritable bowel syndrome. *N Engl J Med.* 2011;364:81-82.

Yang J, Lee HR, Low K, Chatterjee S, Pimentel M. Rifaximin versus other antibiotics in the primary treatment and retreatment of bacterial overgrowth in IBS. *Dig Dis Sci.* 2008;53:169-174.