

Эффективность рифаксимина в профилактике НПВП-энтеропатий

А.П. Балабанцева

The efficacy of rifaximin in prevention of NSAID-enteropathy

A.P. Balabantseva

ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Ключевые слова: НПВП-энтеропатии, профилактика, рифаксимин

Резюме

Эффективность рифаксимина в профилактике НПВП-энтеропатий

А.П. Балабанцева

Кишечная микробиота может влиять на развитие энтеропатий, ассоциирующихся с приемом НПВП, хотя имеющихся доказательств такой ассоциации пока мало. Мы провели сравнительное рандомизированное исследование для установления того, способно ли применение антибиотиков (рифаксимин) предупреждать развитие НПВП-энтеропатий. Обследовано 43 пациента с остеоартритом, которые получали диклофенак (100 мг/сутки) и омепразол (20 мг/сутки) в сочетании с рифаксимином (1200 мг/сутки) или без него в течение 2-х недель. В конце исследования всем больным проведена видеокапсульная эндоскопия тонкой кишки. Первичной конечной точкой явилась частота развития, по крайней мере, 1 эндоскопически видимого повреждения тонкой кишки (эрозии/язвы) через 2 недели. В качестве вторичной конечной точки рассматривали частоту развития синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) при помощи H₂-глюкозного дыхательного теста, проводившегося до и после лечения. Нами обнаружены повреждения слизистой тонкой кишки у 21,2% пациентов, получавших рифаксимин, и 61,3% пациентов, которые его не получали. Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что нарушения кишечной микробиоты вносят свой вклад в развитие НПВП-энтеропатий, а применение рифаксимина ассоциируется с устранением СИБР и превенцией НПВП-энтеропатий.

Abstract

The efficacy of rifaximin in prevention of NSAID-enteropathy

A.P. Balabantseva

The intestinal microbiota might contribute to enteropathy associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), but there have been few human studies of this association. We performed a randomized study to determine whether a delayed-release antibiotic formulation (rifaximin-extended intestinal release [EIR]) prevents the development of intestinal lesions in subjects taking daily NSAIDs. Forty-three patients with osteoarthritis have been receiving the NSAID diclofenac (100 mg once daily) plus omeprazole (20 mg once daily), and either rifaximin (600 mg) twice daily or without rifaximin for 14 days. Subjects were assessed by videocapsule endoscopy after 2 weeks of treatment. The primary

end point was the proportion of subjects developing at least 1 small-bowel mucosal break at week 2. Secondary end point was the frequency of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO), assessed by H₂-glucose breath test, before and after 14 days of exposure. We detected mucosal breaks in 21,2% of subjects given rifaximin and in 61,3% of subjects not given rifaximin. Our findings indicate that intestinal bacteria contribute to the development of NSAID-associated enteropathy in human beings. Use of rifaximin was associated with absence of SIBO and prevention of NSAID-enteropathy.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одними из наиболее часто назначаемых препаратов в клинике внутренней медицины. Широкое применение этих препаратов объясняется их значительным противовоспалительным эффектом, используемым для облегчения боли при артритах и других острых и хронических костно-мышечных нарушениях. Преимущества НПВП, тем не менее, оплачиваются повышенным риском развития большого числа побочных эффектов, влияющих на функциональное и структурное состояние печени, почек, сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. Гастроинтестинальные побочные эффекты являются наиболее распространенными и охватывают широкий клинический спектр, начиная от диспепсии, изжоги и абдоминального дискомфорта, и заканчивая более серьезными и потенциально опасными для жизни осложнениями, такими как язвенные кровотечения, перфорация, стриктуры или непроходимость [2, 5].

Классическими и наиболее изученными НПВП-повреждениями ЖКТ являются поражения желудка, получившими международное название НПВП-гастропатий. Тем не менее, исследования последних лет свидетельствуют о том, что поражения средних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), индуцированные приемом НПВП (НПВП-энтеропатии), встречаются более часто, чем НПВП-гастропатии. Традиционно им уделяется значительно меньше клинического внимания, поскольку НПВП-энтеропатии часто протекают бессимптомно, а их диагностика существенно затруднена. Тем не менее, после внедрения в клиническую практику новых видов энтероскопии и видеокапсульной эндоскопии (ВКЭ), установивших, в частности, что НПВП-энтеропатии являются наиболее частой причиной скрытых гастроинтестинальных кровотечений, они стали популярной областью исследований [6, 8].

Исследования с применением ВКЭ показали, что приблизительно у 75% НПВП-пользователей выявляются повреждения слизистой оболочки тонкого кишечника, начиная от появления так называемых «оголенных участков» (видимых, в основном, в проксимальных отделах тонкого кишечника), до повреждений слизистой оболочки в виде эрозий и язв, наблюдаемых обычно в его дистальной части, способных приводить к таким осложнениям, как стриктуры и кровотечения [2, 5]. Как известно, риск развития НПВП-гастропатий можно существенно снизить путем профилактического приема ингиби-

торов протонной помпы (ИПП). К сожалению, это не касается НПВП-энтеропатий, которые на самом деле могут усугубляться в результате подавления кислотной продукции, поскольку при этом повышается риск синдрома избыточного бактериального роста (СИБР), спонтанного бактериального перитонита и псевдомембранозного колита [15, 18]. Более того, появляется все больше данных о том, что совместное длительное применение ИПП и НПВП или аспирина может усиливать НПВП-индуцированное повреждение тонкой кишки и способствовать развитию НПВП-энтеропатий, в частности, путем повреждения тонкокишечной микрофлоры [3, 13, 17]. Кроме того, длительный прием ИПП ухудшает течение атрофического гастрита тела желудка и может вызывать тонкокишечную мальабсорбцию некоторых витаминов, минералов и нутриентов, способствуя развитию остеопении, остеопороза и даже переломов костей [18].

В таких случаях оправданным является изучение потенциальной эффективности препаратов, способных модифицировать кишечную микробиоту, например, пребиотиков и пробиотиков из рода *Lactobacillus*, а при наличии СИБРа – изучение эффективности антибактериальных средств, в частности, рифаксимины, обладающий широким спектром действия в отношении грамм-негативных и грамм-положительных микроорганизмов, анаэробных и аэробных бактерий [1,4]. Препарат имеет сравнимый с плацебо высокий профиль безопасности, обусловленный низкой абсорбцией, и не оказывает системных побочных эффектов. Рифаксимин работает только в ЖКТ и выводится, в основном, с фекалиями. Препарат не метаболизируется в печени, поэтому при его применении система цитохрома P450 не задействована и каких-либо клинически значимых взаимодействий с другими препаратами не обнаруживается. Его действие на нормальную кишечную микрофлору ограничивается периодом применения, и он не вызывает развития резистентности. Кроме того, в последние годы установлено, что рифаксимин обладает собственными пробиотическими свойствами, в частности, увеличивает количество *Lactobacillus*. В этой связи в последнее время рифаксимин рассматривается даже не как селективный кишечный антибиотик, а как кишечный эубиотик [1,9].

Нами проведено сравнительное рандомизированное исследование частоты развития НПВП-энтеропатии и СИБРа на фоне применения диклофенака и омепразола в сочетании с приемом рифак-

Табл. 1

Влияние проводимого лечения на конечные точки исследования

Конечные точки	1 группа, n = 23	2 группа, n = 20
Визуальные повреждения слизистой тонкой кишки после лечения, n	5 (21,7%)	14 (70%)*
Язвы тонкой кишки после лечения, n	-	1 (5%)
Эрозии тонкой кишки после лечения, n	5 (21,7%)	13 (65%)*
Частота СИБРа до/после лечения	2 (8,7%)/ 2 (8,7%)	2 (10%)/ 12 (60%)*

Примечание: *- P < 0,005

симина или без него. Всего обследовано 43 больных с деформирующим остеоартрозом (25 мужчин, 18 женщин) в возрасте от 25 до 65 лет (средний возраст – 38 ± 18 лет), которые принимали диклофенак замедленного высвобождения (100 мг 1 раз в день, средняя продолжительность приема $20,5 \pm 6,7$ дней). Всем больным с целью диагностики СИБРа до начала лечения проводился H2-лактозный водородный тест (микро-H2-метр компании Micromedical, Великобритания), который считался позитивным,

если в течение первых 40-60 минут концентрация водорода превышала базальный уровень на 20 ppm по сравнению с исходным. В исследование не включали больных, употреблявших алкоголь и принимающих стероиды, бифосфонаты, сульфасалазин, биологические агенты, прокинетики и препараты, модифицирующие кишечную микробиоту (антибиотик, пребиотики и пробиотики) в течение 30 дней до начала исследования.

В зависимости от вида лечения все больные с помощью генератора случайных чисел в отношении 1:1 были рандомизированы на 2 группы. Пациентам 1-й группы (23 пациента) назначали диклофенак замедленного высвобождения (Диклоберл, компания Берлин-Хеми, Германия) в дозе 100 мг 1 раз в день, омепразол (Омез, компания доктор Редис Лэбораторис, Индия) в дозе 20 мг 1 раз в день и рифаксимин (Альфа Нормикс, компания Альфа Вассерман, Италия) по 600 мг (3 таблетки) 2 раза в день в течение 14 дней. Во 2-й (контрольной) группе (20 пациентов) больным в течение 2-х недель назначалось аналогичное лечение, только без применения рифаксимины. Всем больным через 2 суток после окончания лечения проводились повторный H2-лактозный водородный тест на

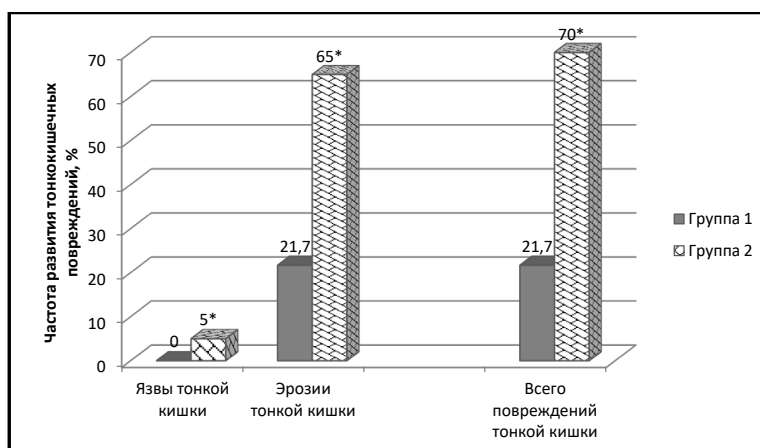


Рис. 1. Частота развития визуальных повреждений тонкой кишки в разных группах больных после лечения (по данным ВКЭ). Примечание: *- P < 0,005

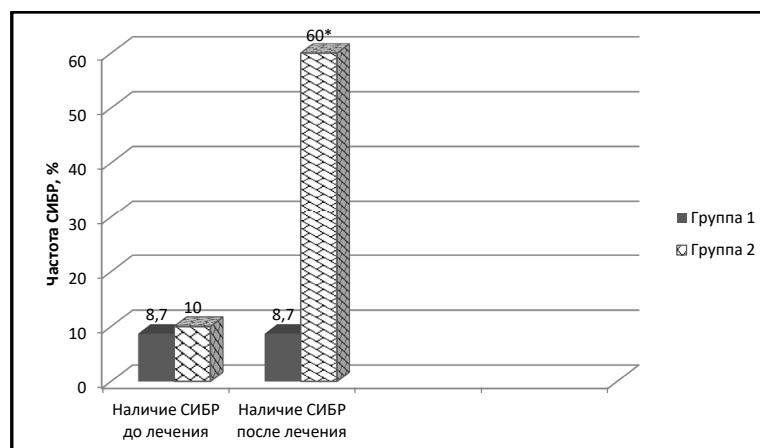


Рис. 2. Частота наличия СИБРа в разных группах больных до и после лечения. Примечание: *- P < 0,005

наличие СИБРа, а также стандартная ВКЭ тонкой кишки (капсула PillCam SB2; система Given Imaging, Yokneam, Израиль).

Накануне вечером перед проведением ВКЭ больным проводилось очищение кишечника путем приема 2 л полиэтиленгликоля (Мовипреп, компания Такеда, Япония). ВКЭ проводилась утром натощак, перед началом исследования больные принимали 70 мг симетикона (Эспумизан, компания Берлин-Хеми, Германия) для того, чтобы избежать визуальных артефактов, связанных с образованием воздушных пузырьков. Через 2 часа после проглатывания капсулы PillCam SB2 пациент мог принимать жидкость и легкую пищу. Через 8 часов после проглатывания капсулы пояс с записывающим устройством и сенсорные датчики удалялись, а видеопротокол исследования просматривался двумя независимыми эндоскопистами, имеющими опыт проведения ВКЭ, которые не знали, какой лечебный режим применялся у данного больного. Все полученные данные классифицировались согласно системе 5 градаций оценки результатов ВКЭ, предложенной Graham D. Y. в 2005 г. [6].

В качестве основной конечной точки исследования рассматривали наличие 1-го и более визуально определяемого повреждения слизистой оболочки тонкой кишки (эрозии, язвы). В качестве вторичной конечной точки рассматривали частоту наличия СИБРа после проведенного лечения, а также безопасность и переносимость лечения.

Для оценки статистической значимости разницы между сравниваемыми группами использовались: критерий Пирсона χ^2 для сравнения частотных характеристик, t-критерий для сравнения частотных характеристик и средних величин, а также критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. В случае малого числа пациентов в подгруппах оценка значимости межгрупповой разницы по частотным характеристикам проведена по критерию Фишера.

Результаты исследования представлены в таблице 1 и на рисунке 1 и 2.

Как видно из представленных данных, в 1-й группе пациентов, где дополнительно применялся рифаксимин, наличие НПВП-энтеропатии (наличие 1 и более видимого повреждения слизистой тонкой кишки) после лечения было зафиксировано у 5 из 23 больных (21,7%), что оказалось достоверно ниже, чем в контрольной группе (у 14 из 20 больных, 70%, $p < 0,005$). При этом в первой группе после лечения выявлялось достоверно меньше эрозий тонкой кишки (21,7% vs 65%, $p < 0,005$), а язвы тонкой кишки вообще не возникали, в отличие от контрольной группы (5%). Кроме того, в контрольной группе после применения диклофенака и ИПП отмечалось выраженное увеличение случаев наличия СИБРа (более чем в половине процентов случаев), в то время как при дополнительном назначении рифаксими́на частота выявления СИБРа не менялась (8,7% до и после лечения). Пациенты обеих групп назначенное лечение переносили хорошо и каких-

либо серьезных побочных эффектов не наблюдалось.

Таким образом, проведенное сравнительное рандомизированное исследование показало эффективность рифаксими́на в предупреждении развития НПВП-индуцированных поражений тонкой кишки. У больных, получавших рифаксимин, отмечалось не только значительно более редкое развитие НПВП-индуцированных эрозивно-язвенных поражений тонкой кишки, но и значительно меньшая частота развития больших эрозий и язв, чем у пациентов, которые рифаксимин не принимали. Кроме того, более, чем у половины больных, принимавших диклофенак и ИПП, развивался СИБР, чего не отмечалось в группе больных, дополнительно принимавших рифаксимин. Полученные нами данные подтверждают ранее выдвинутую гипотезу, что одним из основных патогенетических факторов развития НПВП-энтеропатий является кишечный дисбиоз, в частности развитие НПВП- и ИПП-индуцированного СИБРа [15-17]. Энтеропротективный эффект рифаксими́на, скорее всего, связан с широким спектром его антибактериальной активности и эрадикацией избыточного бактериального роста. Кроме того, ранее проведенные экспериментальные и клинические исследования показали, что применение рифаксими́на сопровождается не только антибактериальным, но также и зубиотическим эффектом, выражающимся в модуляции состава кишечной микробиоты (увеличение относительного количества *Bifidobacteria* и *Lactobacilli*), а также уменьшением интестинального воспаления и улучшением барьерной функции кишечника [9,16].

Хотя, по современным представлениям, НПВП-энтеропатии встречаются значительно чаще, чем НПВП-гастропатии, и ассоциируются со значительным числом гастроинтестинальных осложнений, таких как кровотечения и развитие стриктур, до настоящего времени не существуют официально одобренных стратегий их предупреждения и лечения [4, 7, 10, 12]. Это связано с крайне небольшим числом доказательных исследований на людях в отношении превенции и лечения НПВП-энтеропатий, в частности, эффективности антибактериальных средств и пробиотиков [11,14]. Например, в мировой литературе имеется только одна работа, в которой рассматривается эффективность и безопасность рифаксими́на у больных с НПВП-энтеропатиями [16]. Полученные нами данные подтверждают результаты исследования Scarpignato C. et al. (2017), впервые показавшего, что применение рифаксими́на значительно уменьшает количество и тяжесть НПВП-индуцированных поражений тонкой кишки. Хотя наше исследование не было плацебо-контролируемым и проведено на ограниченном числе больных, тем не менее, оно показало, что улучшение эндоскопической картины и превенция развития НПВП-энтеропатии при применении рифаксими́на ассоциировались со значительным уменьшением развития СИБРа, который в контрольной группе (па-

циенты, получавшие диклофенак и ИПП) развивался более, чем у половины больных.

Таким образом, проведенное нами исследование позволяет сделать вывод, что нарушения со стороны кишечной микробиоты, в частности, СИБР, является важным патогенетическим фактором развития НПВП-энтеропатий, а рифаксимин является эффективным средством лечения СИБР и профилактики НПВП-индуцированных поражений кишечника. Безусловно, для того, чтобы подтвердить полученные данные, необходимы дополнительные большие, хорошо спланированные, плацебо-контролируемые исследования, изучающие протективную роль препаратов, модифицирующих кишечную микробиоту (антибиотики, пре- и пробиотики, эубиотики), в отношении развития НПВП-энтеропатий. Тем не менее, даже при отсутствии официально утвержденных методов лечения НПВП-энтеропатий, уже сегодня можно утверждать, что применение рифаксимины при НПВП-индуцированных поражениях тонкой кишки с сопутствующим СИБР можно рассматривать как перспективную и эффективную стратегию профилактики и лечения НПВП-энтеропатий.

Литература

1. Adachi JA. Rifaximin: a novel nonabsorbed rifamycin for gastrointestinal disorders / Adachi JA, DuPont HL. // *Clin Infect Dis*. 2006. Vol.42. – №4. – P.541–547
2. Arakawa T., Watanabe T., Tanigawa T. et al. Small intestinal injury caused by NSAIDs/ aspirin: finding new from old // *Current Medicinal Chemistry*. – 2012. – vol. 19. – no. 1. – P. 77–81
3. Compare D, Pica L, Rocco A, et al. Effects of long-term PPI treatment on producing bowel symptoms and SIBO. *Eur J Clin Invest* 2011;41:380-6.
4. Endo H., Higurashi T., Hosono K. et al. Efficacy of *Lactobacillus casei* treatment on small bowel injury in chronic low-dose aspirin users: a pilot randomized controlled study // *Journal of Gastroenterology*. – 2011. – vol. 46. – no. 7. – P. 894–905.
5. Fujimori S, Takahashi Y, Seo T, Gudis K, Ebara A, Kobayashi T, Mitsui K, Yonezawa M, Tanaka S, Tatsuguchi A, Sakamoto C. Prevention of traditional NSAID-induced small intestinal injury: recent preliminary studies using capsule endoscopy. *Digestion* 2010; 82: 167-172
6. Graham D. Y., Opekun A. R., Willingham F. F., Qureshi W. A. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2005. – 3. – P.55–59
7. Higuchi K., Umegaki E., Watanabe T. et al. Present status and strategy of NSAIDs-induced small bowel injury // *Journal of Gastroenterology*. – 2009. – vol. 44. – no. 9. – P. 879–888.
8. Imaeda H., Ogata H., Iwao Y. et al. Expectation of video capsule endoscopy for diagnosis of NSAID induced enteropathy. *Nippon Kinsbo* 2007;65(10):1896–1901.
9. Koo HL, DuPont HL. Rifaximin: a unique gastrointestinal-selective antibiotic for enteric diseases. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26:17-25.
10. Lanas A., Sope F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications // *Gastroenterology Clinics of North America*. – 2009. – vol. 38. – no. 2. – P 333–352.
11. Lanas A, Scarpignato C. Microbial flora in NSAID-induced intestinal damage: a role for antibiotics? // *Digestion*. – 2006. – 73 (Suppl. 1): 136–150.
12. Lim Y. J., Yang C. H. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy // *Clinical Endoscopy*. 2012. – vol. 45. – no. 2. – P. 138–144.
13. Lo WK, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:483–490.
14. Montalto M, Gallo A, Gasbarrini A, Landolfi R. NSAID enteropathy: could probiotics prevent it? *Journal of Gastroenterology* June 2013, Volume 48, Issue 6, pp 689-697
15. Muraki M, Fujiwara Y, Machida H, et al. Role of small intestinal bacterial overgrowth in severe small intestinal damage in chronic non-steroidal antiinflammatory drug users. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:267–273.
16. Scarpignato Carmelo, Dolak Werner, Lanas Angel et al. Rifaximin Reduces the Number and Severity of Intestinal Lesions Associated With Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Humans. *Gastroenterology* 2017;152:980–982
17. Wallace J. L., Syer S., Denou E. et al. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis // *Gastroenterology*. – 2011. – vol. 141. – no. 4. – P. 1314–1322.
18. Yang Yu-Xiao, Metz D. Safety of Proton Pump Inhibitor Exposure. *Gastroenterology* 2010;139:1115–1127