

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА АЛЬФА-НОРМИКС (РИФАКСИМИН) В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНЬЮ, АССОЦИИРОВАННОЙ СО СРЕДНИМ И ТЯЖЕЛЫМ ДИСБАКТЕРИОЗОМ КИШЕЧНИКА

Лутков И. В.

Окружное отделение колопротологии ЮАО, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность применения препарата рифаксимин в составе комплексной терапии у больных с дивертикулярной болезнью и дисбактериозом кишечника.

Материалы и методы исследования: приняло участие 57 больных с умеренным обострением заболевания, условно разделенных на равные по составу группы — две контрольные и одну исследуемую. Больные контрольных групп получали в составе комплексного лечения пероральные антибактериальные препараты или бактериофаги, больные исследуемой группы — рифаксимин. Оценивалась динамика клинических симптомов, результатов анализа кала на дисбактериоз и биохимических показателей.

Результаты: выявлено достоверное превосходство эффективности применения препарата альфа-нормикс в лечении больных с исследуемой патологией толстой кишки в сравнении с применением пероральных антибактериальных препаратов или бактериофагов. Доказана высокая безопасность схемы лечения с применением рифаксимина.

Выводы: препарат альфа-нормикс может быть с большим успехом назначен у больных как с дивертикулярной болезнью, так и с дисбактериозом кишечника.

Ключевые слова: альфа-нормикс, рифаксимин, дивертикулярная болезнь, дисбактериоз кишечника.

SUMMARY

The purpose of the study: to evaluate the efficacy of using rifaksimin drug within complex therapy of patients with the disease and diverticular intestinal dysbacteriosis.

Materials and Methods: 57 patients participated with a moderate exacerbation of the disease, they were divided equally on the composition of the group - two control and one under study. Patients in the control groups were composed of complex treatment of oral antibacterial drugs, or bacteriophage, the investigated group of patients - rifaksimin. We evaluated the dynamics of clinical symptoms, analysis of stool for dysbacteriosis and biochemical parameters.

Results: detected superior effectiveness of the Alpha-normiks drug in the treatment of patients with colon pathologies investigated in comparison with the use of oral antibacterial drugs, or bacteriophages. Proved the high safety of treatment with using of rifaksimin.

Conclusions: The preparation of Alpha-normiks may be appointed with great success at patients with diverticular disease, and with intestinal dysbacteriosis.

Key words: Alpha-normiks, rifaksimin, diverticuluar disease, intestinal dysbacteriosis.

Дивертикулярная болезнь кишечника в практике современного колопротолога занимает одно из лидирующих мест, и, по разным данным, среди заболеваний толстой кишки ее распространенность колеблется от 15 до 35 %. Наиболее характерен возрастной фактор — для лиц старше 70 лет частота встречаемости дивертикулов толстой кишки пре-

вышает 50 %. Наряду с этим частота встречаемости гнойно-воспалительных осложнений течения дивертикулярной болезни достигает 60 % и имеет стойкую тенденцию к увеличению.

Таким образом, лечение пациентов с обострением дивертикулярной болезни является актуальной проблемой современной колопротологии. Существующие



на сегодняшний день стандарты лечения заболевания направлены в первую очередь на нормализацию стула и применение антимикробных препаратов. Спектр препаратов для нормализации стула дает практикующему врачу возможность широкого выбора в зависимости от сложности клинической ситуации. Более неоднозначная проблема возникает при назначении антибактериальных препаратов — все рекомендуемые препараты лишены избирательного эффекта и обладают рядом побочных неблагоприятных воздействий. Кроме того, для активно практикующего специалиста всегда сомнительным вопросом является эффективность назначаемого антибиотика *in vivo*.

В связи с этим применение антибактериальных препаратов в лечении пациентов с обострением дивертикулярной болезни толстой кишки и дисбактериозом кишечника является на сегодняшний день важной задачей, требующей поисков ее решения.

В нашей работе мы изучили сравнительную эффективность применения препарата альфа-нормикс в составе комплексного лечения больных с обострениями дивертикулярной болезни, ассоциированной с дисбактериозом кишечника 2–4 ст.

В исследовании приняли участие 57 больных с умеренными обострениями дивертикулярной болезни, получавших амбулаторное лечение в Окружном отделении колопроктологии ЮАО Москвы на базе городской поликлиники № 210 за период 2008 г.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты были условно распределены на три группы по виду получаемого лечения. В качестве базового лечения всем пациентам назначался мукофальк и/или дюфалак для устранения запора, сорбенты и/или антациды для устранения поноса, комплексная фитотерапия (перорально и в виде микроклизм), метилурациловые свечи, эу — и пробиотики, а также антимикотики по показаниям в зависимости от результатов анализа кала на дисбактериоз. Кроме того, в первой половине курса назначался препарат с антибактериальным действием. В зависимости от вида назначаемого антибактериального препарата все больные были распределены на три группы:

1-я контрольная группа (19 человек) — пероральным системный антибиотик в соответствии с установленной чувствительностью выделенной микрофлоры в анализе на дисбактериоз;

2-я контрольная группа (17 человек) — фаговый препарат в соответствии с установленной чувствительностью;

исследуемая группа (21 человек) — препарат альфа-нормикс.

Возрастное и половое распределение в группах были практически равным.

Характеристика препарата. Основным действующим веществом препарата альфа-нормикс является рифаксимин. Рифаксимин — антибиотик широкого

спектра действия, является полусинтетическим производным рифамицина SV, как и другие представители группы антибиотиков рифамицинов, необратимо связывает бета-субъединицы фермента бактерий, ДНК-зависимой РНК полимеразы и, следовательно, ингибирует синтез РНК и белков бактерий. Препарата обладает широким спектром противомикробной активности, включающим большинство грамотрицательных и грамположительных, аэробных и анаэробных бактерий, вызывающих желудочно-кишечные инфекции. Рифаксимин плохо всасывается при приеме внутрь (менее 1 %) и обладает внутрикишечным действием, в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) создаются очень высокие концентрации антибиотика, которые значительно выше МПК для проверенных энтеропатогенных микроорганизмов. Препарата не обнаруживается в плазме после приема терапевтических доз (предел обнаружения < 0,5–2 нг/мл) или обнаруживается в очень низких концентрациях (менее 10 нг/мл почти во всех случаях) как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с поврежденной слизистой кишечника (в результате язвенного колита или болезни Крона). Практически 100 % рифаксимина, поступившего внутрь, находится в кишечном тракте, где достигаются очень высокие концентрации препарата (концентрации в кале 4000–8000 мкг/г достигаются через 3 суток лечения суточной дозой 800 мг). Препарата назначался по 1 таблетке 2 раза в сутки на курс в 6 дней.

Структура исследования. Всем больным перед курсом лечения проводились инструментальные исследования — ректороманоскопия, колоноскопия (по показаниям), ирригоскопия, УЗИ органов брюшной полости; а также лабораторные исследования — клинический анализ крови, биохимический анализ крови, анализ кала на дисбактериоз.

Курс лечения состоял из трех этапов:

1. назначение средств для нормализации стула, метилурациловых свечей, фитотерапии, лечебных микроклизм — 15–20 дней;

2. назначение антибактериального препарата — 5–10 дней;

3. назначение эубиотических и пробиотических препаратов, дополнительного лечения по показаниям (антимикотики, гепатопротекторы, ферментные препараты и пр.) — 20–30 дней.

По окончании курса лечения через 7–10 дней проводились контрольные лабораторные исследования — биохимический анализ крови, анализ кала на дисбактериоз, по показаниям выполнялась контрольная ректороманоскопия.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценивалась динамика клинических симптомов заболевания и показатели лабораторных исследований — анализа кала на дисбактериоз, биохимическое исследование крови.

Среди клинических симптомов были выделены боль в гипогастрин и подвздошных областях, повышение температуры, метеоризм, нарушение стула. Каждый симптом в зависимости от степени выраженности был подразделен на баллы.

Боли в животе:

- постоянные выраженные — 3 балла;
- периодические умеренные или эпизодические выраженные — 2 балла;
- эпизодические умеренные — 1 балл.

Повышение температуры:

- более 37,5–3 балла;
- 37,1–37,5–2 балла;
- 36,7–37,0–1 балл.

Метеоризм:

- постоянный выраженный метеоризм — 3 балла;
- частый умеренный метеоризм — 2 балла;
- эпизодический метеоризм — 1 балл.

Нарушение стула:

- отсутствие самостоятельного опорожнения или стул более 5 раз в сутки — 3 балла;
- запор более 2 дней или учащение стула до 3–4 раз в сутки — 2 балла;
- затрудненное опорожнение или двукратный стул — 1 балл.

Жалобы оценивались на 1-й, 4-й и 8-й неделях лечения (рис. 1).

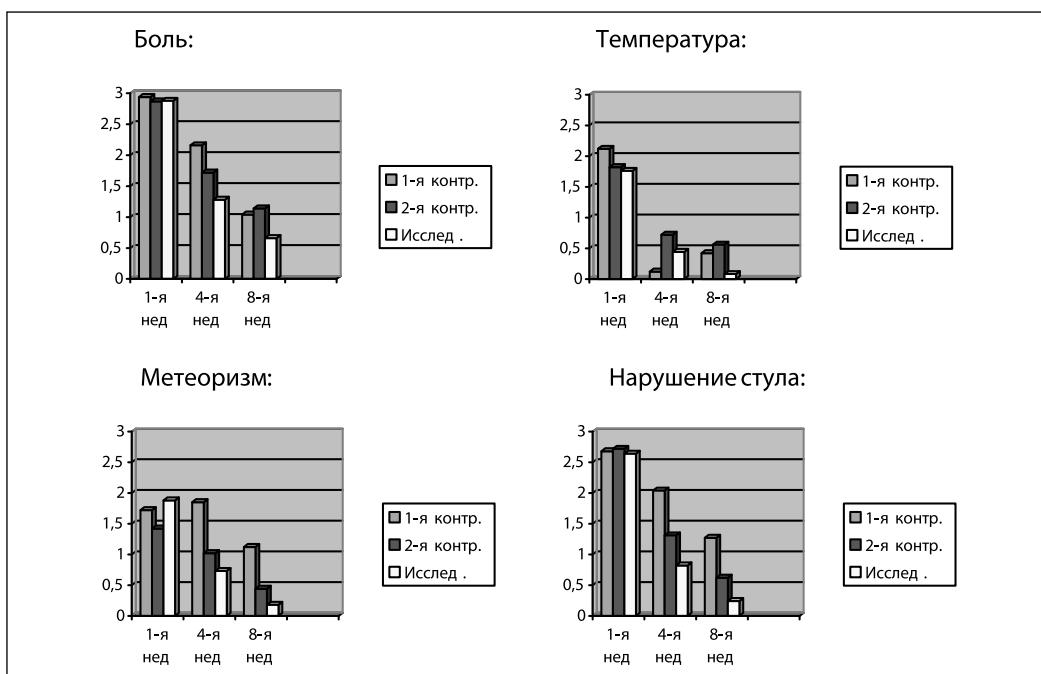


Рис. 1. Диаграмма клинических симптомов в ходе проводимого лечения

Согласно полученным результатам было установлено, что к окончанию приема антибактериальных препаратов, что соответствовало по срокам 4-й неделе лечения, у всех пациентов отмечалось достоверное улучшение показателей выраженности клинических симптомов. Однако в группе больных, получавших системные антибиотики (1-я контрольная), отмечались повышение явлений метеоризма и низкая динамика показателей нормализации стула. Наиболее выраженный регресс симптоматики выявлялся в исследуемой группе с опережением динамики по всем показателям. К окончанию курса лечения на 8-й неделе сохранилась положительная симптоматика клинических симптомов, за исключением температурных показателей, где у больных из 1-й контрольной группы была отмечена слабая отрицательная динамика после выраженного регресса симптома к 4-й неделе лечения. В результате лечения была

установлена более выраженная эффективность схемы лечения в исследуемой группе по всем анализируемым показателям.

Помимо клинической симптоматики, проводился анализ динамики показателей анализа кала на дисбактериоз. Забор материала на анализ проводился перед курсом лечения и через 7–10 дней после его окончания. Все больные были с выявленным дисбактериозом кишечника средней и тяжелой степеней — от 2-й до 4-й. Распределение до лечения в группах было следующим (рис. 2).

У большинства больных был выявлен дисбактериоз 3-й степени с умеренным снижением бифидо- и лактобактерий и выраженным повышением условно патогенной микрофлоры — *Klebsiella*, *Clostridia*, *E. Coli* гемолитическая и лактозонегативная, *Bacillus*, *Staf. aureus*, *Enterococcus* гемолитический и пр. В ряде случаев выявлялись штаммы грибковых колоний *Candida* и плесневые грибки.

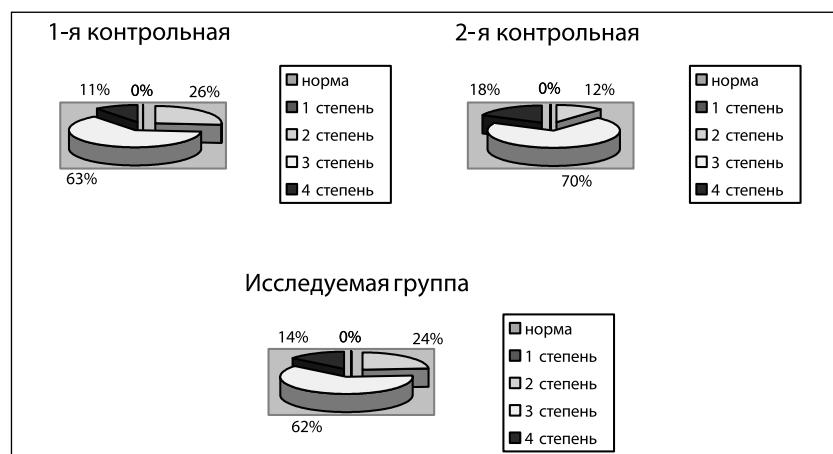


Рис. 2. Распределение больных по степени выраженности дисбактериоза (до лечения)

По результатам проведенного лечения в контрольных анализы были выявлены следующие результаты (рис. 3).

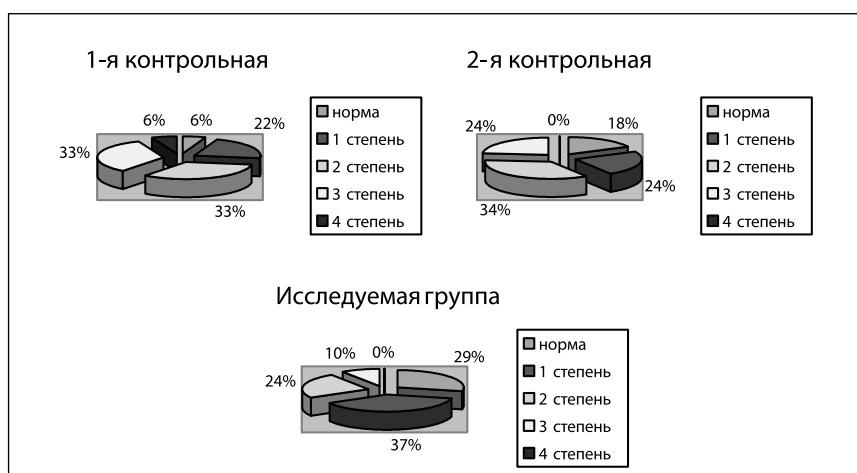


Рис. 3. Выраженность дисбактериоза у рассматриваемого контингента после лечения

Полученные результаты свидетельствуют об удовлетворительной эффективности курса лечения, включающего антибиотик. На 50% удалось снизить число больных с дисбактериозом 3-й и 4-й степеней, достижение нормальных показателей микробиоценоза кишечника было достигнуто лишь у одного пациента. В группе с применением фаговых препаратов эффективность была достоверно выше — случаев дисбактериоза 4-й степени в контрольных исследованиях выявлено не было, существенно снизилось количество больных с дисбактериозом 3-й степени (в 3 раза), у 18% больных выявлялись нормальные показатели. В исследуемой группе с применением препарата альфа-нормикс получены более позитивные результаты: дисбактериоз 3-й степени в конце курса выявлялся у 10% больных (6-кратное снижение), нормальные показатели были достигнуты у трети больных.

Полученные результаты прямо коррелируют с данными по динамике клинической симптоматики и свидетельствуют о достоверно более высо-

кой эффективности схемы лечения с применением препарата альфа-нормикс.

Оценка биохимических показателей не выявила достоверно значимых результатов. Однако следует заметить, что у примерно 40% больных на предварительном этапе отмечалось незначительное повышение печеночных показателей (АлАт, АсАт, ЩФ, ГГТ) и у 60% — холестерина. В контрольных результатах биохимического анализа крови данные показатели имели тенденцию к выравниванию во 2-й контрольной и исследуемой группах. В 1-й контрольной группе эта тенденция имела слабую выраженность.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные результаты исследования позволяют говорить о возможностях повышения эффективности лечения больных с обострением дивертикулярной болезни толстой кишки в сочетании выраженным дисбактериозом кишечника. В соответствии

с полученными данными выявлено достоверное преимущество предлагаемой схемы лечения с применением препарата альфа-нормикс в сравнении с пероральными системными антибиотиками и даже специфическими бактериофаговыми препаратами. Включение в схему лечения пероральных антибиотиков придает неуправляемость процессу лечения — в ряде случаев нами отмечалась инверсия процессов нарушения биоценоза кишечника с формированием после проведения курса лечения иного видового дисбактериоза с сохранением его степени тяжести, также были отмечены частые случаи неполной элиминации патогенной микрофлоры. При совокупной высокой частоте побочных эффектов (аллергические реакции, снижение иммунитета, развитие вторичной диспепсии и пр.) использование данной схемы лечения для исследуемой группы больных нельзя признать удовлетворительным.

Эффективность и переносимость при назначении больным специфических бактериофаговых препаратов были более высокими. Непереносимость была выявлена одинократно (5,88 %), случаев отсутствия эффекта лечения по совокупной оценке клинических и лабораторных показателей было выявлено три (17,65 %). Обобщенные результаты лечения можно признать хорошими. Однако многие пациенты отмечали неудобство при приеме препарата, который требует соблюдения определенных асептических мероприятий.

При анализе результатов лечения у больных исследуемой группы случаев непереносимости препарата выявлено не было. Отсутствие эффекта было выявлено у одной пациентки (4,76 %). По результатам сравнительного анализа выявлено достоверное преимущество эффективности и переносимости схемы лечения, включающей препарат альфа-нормикс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акимкин, В. Г. Использование бактериофагов в практике лечения различных нозологий, хирургического и терапевтического профиля. Методические рекомендации/В. Г. Акимкин, Н. А. Ефименко. — М.: НМЦ ГВКГ им. акад. Н. Н. Бурденко, 1998.
2. Бондаренко, В. М. Микроэкологические изменения кишечника и их коррекция с помощью лечебно-профилактических препаратов/В. М. Бондаренко, Н. М. Грачева, Т. В. Мацулевич и др. //Журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2003. — №4.
3. Парфенов, А. И. Микробная флора кишечника и дисбактериоз/А. И. Парфенов//РМЖ. — 1998. — Т. 6, № 18.
4. Тимербулатов, В. М. Дивертикулярная болезнь толстой кишки/В. М. Тимербулатов и др. — М., 2001.
5. Яшвили, Р. Н. Дивертикулярная болезнь толстой кишки/Р. Н. Яшвили и др. — М., 1986.
6. Collins, M. D. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut/M. D. Collins, G. R. Gibson//Am. J. Clin. Nutr. — 1999. — Vol. 69, № 5. — P. 1052–1057.
7. Cummings, J. H. Prebiotics digestion and fermentation/J. H., Cummings G. T. Macfarlane, H. N. Englyst//Am. J. Clin. Nutr. — 2001. — Vol. 73 (suppl.). — P. 415–420.
8. Farthmann, E. H. Evidence-based surgery: diverticulitis — a surgical disease?/E. H. Farthmann, K. Ruckauer, R. U. Haring//Langenbecks Arch. Surg. — 2000. — Vol. 385. — P. 143–151. — Adelphia, 1995.
9. Goligher, J. S. Surgery of the anus, rectum and colon/J. S. Goligher. — 1982.
10. Keighley M. R. B. Diverticular disease/M. R. B. Keighley//Surgery of the anus, rectum and colon; 1st ed./Eds. M. R. B. Keighley, N. S. Williams. — London: W. B. Saunders, 1993.
11. Kohler, L. Diagnosis and treatment of diverticular disease: results of a consensus development conference. The Scientific Committee of the European Association for Endoscopic Surgery/L. Kohler, S. Sauerland, E. Neugebauer//Surg. Endosc. — 1999. — Vol. 13. — P. 430–436.
12. Kronborg O. Treatment of perforated sigmoid diverticulitis: a prospective randomised trial/O. Kronborg//Br. J. Surg. — 1993. — Vol. 80. — P. 505–507.
13. Pemberton, J. H. Diverticulitis/J. H. Pemberton, D. N. Armsrong, C. D. Dietzen//Textbook of Gastroenterology; 2nd ed./Ed. T. Yamada. — Phil: Lippincott.
14. Simpson, J. J. Simpson, R. Spiller. — Nottingham: UK Division of Gastroenterology, University Hospital.
15. Sullivan, A. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora/A. Sullivan, C. Edlund, C. E. Nord//Lancet Infect. Dis. — 2001. — Vol. 1, № 2. — P. 101–114.
16. Orietta, Z./Zaniolo Orietta, Mario Eandi//Farmeconomia e Percorsi Terapeutici. — 2005. — Vol. 6, № 1. — P. 5–20.