

Представления врачей-гастроэнтерологов о препаратах, модулирующих кишечную микробиоту: результаты исследования в фокус-группах

О.В. Головенко¹, А.О. Головенко^{✉2}

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ООО «Медсанчасть №14», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить представления гастроэнтерологов о препаратах, влияющих на кишечную микрофлору.

Материалы и методы. Для изучения паттернов назначения препаратов, регулирующих кишечную микрофлору, при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта проведено качественное исследование в фокус-группах. В него включали только гастроэнтерологов амбулаторного звена, не менее 3 лет занимающихся практическим ведением пациентов с синдромом раздраженного кишечника, неосложненной дивертикулярной болезнью с клиническими проявлениями и избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке.

Результаты. Врачи воспринимают неабсорбируемый антибиотик рифаксимин-альфа как основной препарат для лечения перечисленных заболеваний, они информированы о его низкой биодоступности и возможности повторного применения. В то же время при выраженных клинических симптомах часть врачей склонны назначать системные антибиотики до подтверждения гнойных или воспалительных осложнений. Это связано с ошибочным восприятием системных антибиотиков как заведомо более эффективных препаратов, чем неабсорбируемые антибиотики. При выборе препарата важно учитывать риск антибиотикоассоциированной диареи и негативных изменений микрофлоры, а также возможность назначения пациентам с сопутствующими заболеваниями.

Заключение. Опрошенные врачи-гастроэнтерологи считают рифаксимин альфа (Альфа Нормикс) наиболее подходящим препаратом, который помогает в рутинной практике достичь требуемого результата с минимальным риском нежелательных явлений. Многие участники исследования скептически относятся к эффекту пробиотиков в связи с отсутствием доказательной базы, но подчеркивают их безопасность и запрос на назначение пробиотиков, исходящий от пациентов. Не все врачи имеют представление о метабиотиках. Пребиотики, препараты пищевых волокон, воспринимаются как средства, воздействующие и на частоту стула, и на кишечную микрофлору. Часть специалистов обеспокоены регистрацией пребиотиков и пробиотиков в качестве биологически активных добавок, поскольку это может вызывать непонимание у пациентов. Выявленные представления о препаратах могут быть использованы при обучении гастроэнтерологов и разработке клинических рекомендаций.

Ключевые слова: кишечная микрофлора, неабсорбируемые антибиотики, рифаксимин, пробиотики, пребиотики, фокус-группы, психология врача

Для цитирования: Головенко О.В., Головенко А.О. Представления врачей-гастроэнтерологов о препаратах, модулирующих кишечную микробиоту: результаты исследования в фокус-группах. Consilium Medicum. 2023;25(5):344–350. DOI: 10.26442/20751753.2023.5.202250

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

STUDY PROTOCOL

Opinions of gastroenterologists about intestinal microbiota modulating agents: results of the survey in focus groups

Oleg V. Golovenko¹, Alexey O. Golovenko^{✉2}

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Medical sanitary unit №14, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the opinions of gastroenterologists about drugs affecting the intestinal microflora.

Materials and methods. A qualitative survey was conducted in focus groups to study the patterns of prescribing drugs that regulate intestinal microflora in chronic gastrointestinal diseases. The survey included only outpatient gastroenterologists who managed patients with irritable bowel syndrome, an uncomplicated diverticular disease with clinical manifestations and excessive bacterial growth in the small intestine for at least 3 years.

Results. Physicians perceive the non-absorbable antibiotic rifaximin alpha as the drug of choice for treating these diseases; they are aware of its low bioavailability and suitability for repeated use. However, with severe clinical symptoms, some doctors tend to use systemic antibiotics before infectious or inflammatory complications are confirmed. It is due to the erroneous perception of systemic antibiotics as obviously more effective drugs than non-absorbable antibiotics. When choosing a drug, it is essential to consider the risk of antibiotic-associated diarrhea, adverse changes in the microflora, and the patient's comorbidities.

Conclusion. Surveyed gastroenterologists consider rifaximin alfa (Alfa Normix) the most suitable drug that helps in routine practice achieve the desired result with a minimum risk of adverse events. Many study participants are skeptical about the effect of probiotics due to the lack of evidence but emphasize their safety and the request for probiotics from patients. Not all doctors are aware of metabiotics. Prebiotics and dietary fibers are perceived as agents that affect both the intestinal microflora and the stool frequency. Some healthcare professionals are concerned about prebiotics and probiotics registered as dietary supplements, which can cause patient misunderstandings. Identified opinions about such agents can be used in training gastroenterologists and developing clinical guidelines.

Keywords: intestinal microflora, non-absorbable antibiotics, rifaximin, probiotics, prebiotics, focus groups, physician psychology

For citation: Golovenko OV, Golovenko AO. Opinions of gastroenterologists about intestinal microbiota modulating agents: results of the survey in focus groups. Consilium Medicum. 2023;25(5):344–350. DOI: 10.26442/20751753.2023.5.202250

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Головенко Алексей Олегович** – врач-гастроэнтеролог
ООО «МСЧ №14». E-mail: golovenkoao@gmail.com;
ORCID: 0000-0003-3244-4469

Головенко Олег Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф.
гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО РМАНПО.
E-mail: drgolovenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7439-0983

✉ **Alexey O. Golovenko** – Gastroenterologist, Medical sanitary unit №14.
E-mail: golovenkoao@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3244-4469

Oleg V. Golovenko – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of
Continuous Professional Education. E-mail: drgolovenko@yandex.ru;
ORCID: 0000-0002-7439-0983

Введение

Воздействие на кишечную микрофлору при помощи диеты и лекарственных препаратов составляет основу современного лечения многочисленных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1], включая синдром раздраженного кишечника (СРК), синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) и дивертикулярную болезнь (ДБ). При этом, несмотря на доступные клинические рекомендации, частота использования системных и невоссымаемых кишечных антибиотиков, про- и пребиотиков заметно различается в лечебных учреждениях. Проблема несоответствия реальной практики клиническим рекомендациям может быть связана как с несовершенством последних [2], так и с личными представлениями гастроэнтерологов о конкретных группах препаратов для модуляции кишечной микрофлоры.

При использовании количественных методов исследования сложно оценить, как именно врач выбирает группу препаратов, информирует пациентов о лечебных и нежелательных эффектах и представляет себе их механизм. Изучить мотивацию, ход мысли врача позволяют качественные исследования, признаваемые высокоэффективным методом не только в поведенческой психологии и социологии, но и в здравоохранении [3]. Такие исследования ставят целью ответить не на вопросы «Когда?» и «Сколько?» (поддающиеся количественной оценке), а на вопросы «Почему?» и «Как?». Разновидностью таких работ являются исследования в фокус-группах, при которых интервьюер задает открытые вопросы целевой аудитории, участники обсуждают варианты между собой, а затем исследователь группирует ответы по частоте, определяя наиболее популярные представления изучаемой группы [4].

Цель исследования – изучение и анализ представления врачей-гастроэнтерологов о препаратах, влияющих на кишечную микрофлору.

Материалы и методы

В ходе исследования проведены интервью в фокус-группах среди гастроэнтерологов Волгограда, Ижевска, Казани, Нижнего Новгорода, Ростова-на-Дону, Санкт-Петербурга, Саратова и Москвы. Приглашения для участия в исследовании рассылались исключительно врачам со стажем работы 3 года и более, ведущим амбулаторный прием в качестве гастроэнтерологов в коммерческих и/или муниципальных лечебно-профилактических учреждениях. К исследованию допускались только гастроэнтерологи, подтверждавшие, что ведут прием пациентов с СИБР, ДБ и/или СРК.

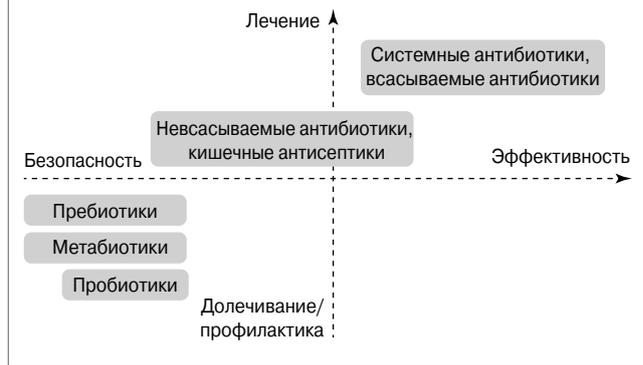
Врачей в зависимости от региона проживания объединили в 4 фокус-группы по 5 человек. Каждый мог слышать ответы других участников данной фокус-группы и вступать в дискуссию. Исследование проводилось с ноября по декабрь 2022 г. Врачам задавали открытые вопросы: «Какие лекарства для изменения кишечной микрофлоры вы используете и почему?», «Как вы принимаете решение о назначении невоссымаемого антибиотика?» или «Как вы рассказываете пациенту о пробиотиках?»

Были поставлены следующие задачи:

- Описать, какие группы препаратов, воздействующих на кишечную микрофлору, выделяют гастроэнтерологи.
- Оценить, какие препараты каждой группы врачи рассматривают в качестве основных или вспомогательных и при каких заболеваниях назначают.
- Описать восприятие преимуществ и недостатков каждой группы препаратов врачами-гастроэнтерологами.
- Сопоставить представления гастроэнтерологов с опубликованными клиническими исследованиями и рекомендациями экспертных сообществ по применению лекарств, влияющих на кишечную микрофлору.

В описание исследования включены ответы некоторых интервьюируемых врачей.

Рис. 1. Позиционирование препаратов врачами в зависимости от эффективности, безопасности и целей применения.



Результаты

Разделение препаратов на группы. В ходе опроса гастроэнтерологи выделили 3 группы препаратов, влияющих на кишечную микрофлору (указаны все использованные термины):

- системные антибиотики, всасываемые антибиотики;
- невоссымаемые антибиотики, кишечные антибиотики, кишечные антисептики, местные антибиотики;
- пребиотики, пробиотики, метапребиотики, метабиотики.

Для большинства опрошенных наиболее важным было подчеркнуть разницу между всасываемыми и невоссымаемыми антибиотиками: «Это именно невоссымаемые антибиотики, которые нужны, когда идет процесс только в кишечнике: при колитах, в постковидных состояниях. У них нет системных побочных тяжелых эффектов, с которыми можно столкнуться при использовании обычных антибиотиков». Большинство опрошенных указывали на простоту в назначении этой группы препаратов, в основном благодаря возможности предотвратить побочные эффекты и назначить повторный прием: «Они подобраны под кишечную флору. Это профилактика СРК, кишечных осложнений при острых вирусных инфекциях – их можно назначать курсами от 5 до 14 дней, к ним нет привыкания. Они быстро снимают симптоматику».

Следует отметить, что, сообщая о длительности назначаемой терапии, врачи упоминали как полноценные курсы, так и непродолжительное лечение (например, пятидневный прием). Разделение антибиотиков по группам не вызывало у участников затруднений, а при описании препаратов 3-й группы не все могли обозначить разницу между пребиотиками и метабиотиками: «Метабиотики – это продукты жизнедеятельности бактерий. Это не живые микроорганизмы, а именно компоненты для питания собственной микрофлоры. И вроде бы эти препараты доходят до терминального отдела кишечника и стимулируют рост собственной микрофлоры».

Не все врачи могли четко описать механизм действия пробиотиков, часто использовали неконкретные формулировки: «Если мы улучшаем обменные процессы и стимулируем собственную флору, то это будет преимущественно пробиотики и масляная кислота. Для восстановления собственных резервов, скажем так, для долечивания». «Пребиотики развивают вашу собственную флору и тем самым улучшают усвояемость, если можно так сказать, комплаенс микрофлоры в собственном кишечнике».

Достоинства и недостатки препаратов. Врачам предложили распределить группы препаратов на условной карте, отражающей баланс между безопасностью и эффективностью. Усредненное распределение представлено на рис. 1.

Системные антибиотики

Среди системных антибиотиков наиболее часто упоминались ципрофлоксацин, метронидазол и амоксициллин.

В качестве показаний к их применению гастроэнтерологи в основном называли не конкретные диагнозы, а симптомы: «Температура, рвота, тошнота... Когда необходимо системное действие на инфекционный процесс». В целом врачи были склонны выбирать системные, а не местно действующие антибиотики при выраженной клинической картине: «При ярких обострениях из-за хеликобактера, при хронических холециститах, хронических колитах, бактериальных инфекциях».

При этом подчеркивалось, что назначение этого класса лекарств часто вынужденное. Риск вызвать нежелательные реакции должен быть оправдан или выраженными симптомами, или сочетанием нескольких заболеваний: «Побочные эффекты часто возникают. Поэтому даем всегда по показаниям – обострение дивертикулеза, холецистит. Лейкоцитурия в моче при сочетании с СИБР. Вначале назначают системный антибиотик, потом местный, невсасывающийся». Все врачи отмечали многочисленные побочные эффекты: «Это и дисбактериоз, и антибиотикоассоциированный колит. Плюс еще грибковые инфекции – кандидозы тоже могут быть после системных антибиотиков».

Несмотря на это, часть врачей объясняли назначение: «Есть действие на флору в других органах. Например, метронидазол может влиять на зрительный анализатор, вызывать головную боль. Соответственно, переносимость лечения другая. Об этом надо помнить. С другой стороны, удобно, когда мы можем сразу несколько проблем решить в ведении одного пациента, если процесс системный».

В целом системные антибиотики, в том числе при хронических заболеваниях ЖКТ с функциональным компонентом (СРК, ДБ), воспринимались врачами как менее безопасная, но более эффективная альтернатива невсасывающимся антибиотикам. Часть врачей допускали, что перед использованием безопасных невсасывающихся препаратов или пробиотиков/пребиотиков можно назначить системный препарат: «Пациентам с СИБР или ДБ в период обострения при наличии острого состояния в качестве мощного старта».

Невсасывающиеся антибиотики/кишечные антисептики

Эту категорию препаратов большинство врачей считают основной в своей практике, сообщая, что назначают чаще системных благодаря лучшей переносимости, скорости эффекта и дополнительному положительному влиянию на микрофлору. Описывая показания к лечению, врачи чаще называли конкретные диагнозы (СРК, СИБР, ДБ), а также уверенно описывали портрет пациента, нуждающегося в лечении невсасывающимися антибиотиками: «При объективном осмотре – вздутый живот, бурчащая кишка вокруг пупка. СИБР, например. У этих пациентов, как правило, длительный гастроэнтерологический анамнез, и антимикробная обработка кишечника здесь обязательно нужна».

Врачи практически без исключений воспринимали невсасывающиеся антибиотики и кишечные антисептики как способ быстро купировать обострение хронического заболевания, а не только острую кишечную инфекцию: «Невсасывающийся антибиотик – и для профилактики, и для обострений легкой и средней степени тяжести, но и при кишечных инфекциях отлично работает. Можно उपотреблять его несколькими курсами в течение квартала, этот препарат точно сработает».

Наиболее часто упоминаемыми лекарственными средствами этого класса являлись рифаксимин-альфа и нифуроказид. Однако, говоря о лечении хронических заболеваний (СРК, ДБ), подавляющее большинство врачей упоминали исключительно рифаксимин-альфа. Участники объясняли это его упоминанием в клинических рекомендациях: «Все должно быть закономерно. Этот препарат одобрен, рекомендован ведущими гастроэнтерологическими

ассоциациями не только России, но и мира. Надежный, изученный». «[Рифаксимин-альфа] есть в клинических рекомендациях по СРК, то есть у пациента не будет причин сомневаться в назначении. Есть исследования, которые доказывают, что рифаксимин-альфа приводит к улучшению качества жизни пациентов с СРК».

Большинство врачей подчеркивали возможность повторного применения рифаксими́на-альфа благодаря низкому риску бактериальной резистентности и низкой биодоступности: «Мы можем его достаточно часто использовать. Считается, что резистентность к нему пока что не вырабатывается». «Можно его длительно принимать, даже пожизненно при циррозе печени. И циклическую терапию тоже назначаем».

К ключевым достоинствам данной группы препаратов врачи относили отсутствие всасывания, хорошую переносимость, скорость действия, а также возможность свободно применять для лечения хронических (а не острых) заболеваний ЖКТ: «Минимальная биодоступность – это основное. У нас очень много коморбидных пациентов, которые вынуждены принимать по другим нозологиям целый ряд препаратов... А здесь нет взаимодействия ни с чем».

Часть гастроэнтерологов выделяли рифаксимин-альфа в группе невсасывающихся препаратов в связи с его эубиотическим свойством, противопоставляя остальным антибиотикам и антисептикам: «Не влияет на кишечную микрофлору отрицательно. Наоборот, даже стимулирует рост лактобактерий. Не способен вызывать дисбактериоз». Часть врачей, знакомых с особенностью рифаксими́на-альфа, упоминали его другие формы: «Не только альфа, но и еще два вида рифаксими́на не всасываются. А есть ли препараты с другими видами рифаксими́нов? Может быть, дженерик будет одну из них содержать?».

При этом большинство врачей заявляли о готовности применять другие формы рифаксими́на только после публикации исследований, доказывающих их эффективность: «Это форма альфа, кристаллическая. Она доказана. А вот остальные, скорее всего, всасываются и оказывают системное действие. Нет исследований, которые доказывают, что другие формы рифаксими́на могут не всасываться и демонстрировать эффект у пациентов с СРК». «В перспективе лучше именно этот препарат, который клинически проверен, с хорошей доказательной базой, чем непонятно какой. Я не думаю, что пациент захочет экспериментировать».

Пробиотики и пребиотики

Выделить конкретный про- или пребиотик в качестве наиболее популярного не удалось. Большинство врачей перечисляли по несколько препаратов, объясняя свой выбор не столько исследованиями эффективности, сколько личным опытом, известностью среди пациентов или удобством хранения: «Иногда приходится назначать методом подбора, скажем так. Вообще, эти препараты в большей степени используются как долечивание, нормализация».

Участники исследования, скептически относящиеся к пробиотикам, подчеркивали важность питания и дополнительного приема субстрата для роста нормофлоры: «Пробиотики разрушаются, не доходят до конца... а пребиотики уже сто процентов будут стимулировать собственную микрофлору и дойдут. Это питательная среда, которая подращивает вашу собственную биоту». «Фибраксин как пребиотик больше нравится, чем пробиотики... если мы уж подавили бактерии, то лучше выращивать то, что у нас есть».

Не высказываясь однозначно против пробиотиков, участники оценивали клиническую эффективность как невысокую, однако упоминали, что пациенты имеют запрос на назначение пробиотиков: «Особенно лечебного эффекта от них не вижу. А комфортность пациента – да. И психотерапевтический эффект у них тоже имеется, потому что люди верят в то, что им станет лучше». При этом

врачи преимущественно признавали терапию пробиотиками безопасной и часто упоминали ее для поддерживающего лечения СРК: «Пациенты ходят по врачам уже давно, много лечатся и хотят, чтобы было безопасно, и эффект чувствовался быстрее. После антибиотика можно добавить пребиотики».

Многие врачи сомневаются в эффективности монотерапии пробиотиками: они заявляли о преимуществах комбинированного лечения с добавлением пребиотиков, пищевых волокон. Дополнительным аргументом при назначении комбинированной терапии чаще всего являлась необходимость регулировать консистенцию и частоту стула: «Фибраксин как пребиотик и как метаболит больше нравится, чем пребиотики». «Вообще, рекомендуют же 30 г в сутки пищевых волокон, мы все их не можем получить с пищей, поэтому я всегда рекомендую дополнительно в лекарственном виде один раз в день, и ни о чем не думать. Но также для лечения запоров, больше у молодых, не у пожилых».

Большинство участников подчеркивали универсальное действие препаратов пищевых волокон, описывая их и как пребиотики, и как средства лечения запора, и как регуляторы консистенции стула: «Фибраксин позиционируют не как слабительное, а как нормализатор стула, то есть и запор нормализуется, и понос устранится».

К неожиданным недостаткам про- и пребиотиков некоторые доктора отнесли регистрацию препаратов как биологически активных добавок, что может породить недоверие со стороны пациента: «Пациенты боятся биологически активных добавок, даже витаминов и пробиотиков. Пациентка неприятно удивилась, почему ей назначен БАД».

Обсуждение

Системные антибиотики имеют ограниченное применение при лечении хронических заболеваний в амбулаторной гастроэнтерологической практике. При ДБ потребность в их назначении возникает лишь при развитии дивертикулита, то есть менее чем у 5% людей со сформировавшимися дивертикулами [5]. При этом около 15% лиц с дивертикулезом имеют функциональные расстройства, ассоциированные с изменениями толстокишечной микрофлоры, в связи с чем действующие руководства предписывают использовать циклическую терапию не всасывающимся антибиотиком рифаксимин-альфа [6]. Длительность цикла должна составлять 7 дней, с ежемесячным повторением на протяжении года. Рекомендации по лечению СИБР [7] допускают назначение системных антибиотиков, как правило при неэффективности рифаксими-на-альфа. Кроме того, в качестве причины СИБР у части пациентов рассматривают расстройства моторики. Применение системных антибиотиков является доказанным фактором риска развития СРК [8].

Терминологические ошибки интервьюируемых гастроэнтерологов могут объясняться схожим предполагаемым результатом действия всех 3 типов препаратов. Предполагается, что введение живых бактерий (пробиотиков) должно привести к изменению состава метаболитов, продуцируемых кишечной микрофлорой. Эти метаболиты, в частности короткоцепочечные жирные кислоты, можно вводить в виде препаратов (метаболитов), однако такой подход сопряжен с трудностями при доставке вещества в толстую кишку. В связи с этим перспективным представляется применение пребиотиков – пищевых волокон, которые стимулируют рост желательной кишечной микрофлоры и, как следствие, метаболитов, регулирующих иммунный ответ и моторику толстой кишки [9].

Диагнозы, обозначенные докторами в качестве показаний к назначению системных антибиотиков, нередко используются как предварительные при обострении функциональных расстройств. Так, «хроническим колитом» часто обозначают СРК, а «бескаменным холециститом» – функ-

циональную билиарную боль. Описанным в литературе когнитивным искажением у врачей-гастроэнтерологов является представление о функциональных расстройствах как о состояниях с менее выраженными симптомами, чем при органических заболеваниях [10]. При этом качество жизни и интенсивность кишечных симптомов при СРК, например, оказываются сопоставимы с этими показателями при болезни Крона [11], а ДБ при многолетнем течении снижает качество жизни даже при отсутствии дивертикулита и его осложнений [12]. Таким образом, при отсутствии объективных признаков воспаления (лихорадки, лейкоцитоза) решение о назначении системных антибиотиков не должно приниматься лишь на основе интенсивности симптомов.

Лекарственное воздействие на кишечную микрофлору при неосложненной ДБ, СРК и СИБР рекомендовано как отечественными [13], так и зарубежными профессиональными сообществами [14]. При этом в подавляющем большинстве исследований при СРК [15] и ДБ [16] использовался рифаксимин-альфа, но не нифуроксазид или аналогичные кишечные антисептики. Выбор рифаксими-на-альфа в качестве основного способа циклической терапии ДБ или лечения частых обострений СРК обусловлен свойством препарата уменьшать риск бактериальной резистентности [17]. Форма альфа кристаллического рифаксими-на практически не достигает системного кровотока: в течение 48 ч после приема стандартной дозы в плазме и моче обнаруживается лишь 0,01% вещества [18]. Это обеспечивает высокую концентрацию препарата в просвете кишки, что исключает селекцию устойчивых бактерий.

Систематические обзоры последних рандомизированных исследований пробиотиков, например при СРК, подтверждают целесообразность их использования [19] и даже позволяют сопоставить их по эффективности с «классическими» лекарственными препаратами (спазмолитиками и нейромодуляторами) [20]. Однако недостаточная изученность многих пробиотиков (как и гетерогенность самих функциональных расстройств) затрудняет в выборе конкретного препарата. В то же время клинические руководства выделяют пробиотики как важные средства в лечении пациентов, обеспокоенных его безопасностью: в рандомизированных испытаниях пробиотики в сравнении с плацебо не увеличивают частоту нежелательных явлений [21].

Пробиотики одобрены для лечения СРК Российской гастроэнтерологической ассоциацией [13], а актуальные рекомендации Британского общества гастроэнтерологов [14] предлагают провести 12-недельное лечение препаратами данной группы при запросе пациента. Пробиотик на основе *Lactobacillus casei* DG входит как в Глобальные рекомендации Мировой гастроэнтерологической организации по ДБ, так и в рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов, Научного общества гастроэнтерологов России, Общества гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад».

Некоторые пищевые волокна (в частности, растворимые, такие как арабиногалактан) способны потенцировать действие рифаксими-на-альфа при лечении СИБР [22]. Пищевые волокна используют в качестве пребиотиков и регуляторов консистенции стула. Однако некоторые их виды (например, отруби) способны усиливать симптоматику у пациентов с СРК [23], в связи с чем разрабатываются препараты с контролируемыми свойствами (растворимостью).

Являясь преимущественно средствами растительного происхождения, препараты пищевых волокон, как и некоторые другие препараты с подтвержденной эффективностью (например, масло перечной мяты), регистрируются в качестве биологически активных добавок. При назначении пробиотиков следует обращать внимание на восприятие пациентов регистрационного статуса препарата, чтобы избежать снижения приверженности терапии.

Практика назначать системные антибиотики в качестве 1-й линии лечения преимущественно функциональных расстройств не основана на клинических рекомендациях или контролируемых испытаниях. Можно предположить, что их эффективность при жизнеугрожающих состояниях (например, при холангите и парадивертикулярном инфилтрате) заставляет часть врачей ошибочно воспринимать их и как эффективные средства при функциональных расстройствах или СИБР.

При этом единственным антибиотиком, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для лечения СРК с 2017 г. и до настоящего времени является рифаксимин-альфа. Сопоставимую с ним эффективность в отношении СРК и СИБР демонстрировал лишь неомицин [24], для которого, однако, характерно быстрое развитие бактериальной резистентности, что исключает его применение при хронических состояниях (ДБ, СРК и СИБР). Кроме того, в исследовании пациентов с СРК и СИБР, получавших как рифаксимин-альфа, так и неомицин, доксициклин, амоксициллин или ципрофлоксацин, рифаксимин-альфа опережал остальные антибиотики, а эффект от его применения воспроизводился во всех случаях повторного назначения [25].

При исследованиях рифаксимины-альфа на животных моделях, а также культуральными и метагеномными методами описываются парадоксальные для антибиотика эффекты [26]: препарат обладает способностью уменьшать вирулентность бактерий и препятствовать их транслокации. Так, значимо не меняя общий состав кишечной микрофлоры, он приводит к увеличению *Faecalibacterium prausnitzii* [27] и представителей *Lactobacillus* spp. [28].

Рифаксимин может быть синтезирован в аморфной и кристаллической форме. Пероральный прием аморфной формы приводит к быстрому появлению препарата в плазме и моче [29] в значимой концентрации. Кристаллический рифаксимин также обладает различной биодоступностью в зависимости от полиморфной формы: низкая биодоступность, лежащая в основе широкого применения препарата, свойственна только формам α , β и ϵ . Оригинальный препарат, применяемый в настоящее время для лечения СИБР, СРК и неосложненной ДБ, содержит исключительно форму альфа. Применение неоригинального лекарственного средства может быть сопряжено с большей биодоступностью и, как следствие, с большим риском нежелательных явлений [30].

Заключение

Описанные представления гастроэнтерологов о препаратах, модулирующих кишечную микрофлору, могут облегчить подготовку материалов для научных конференций, учебных мероприятий и наглядных пособий по лечению СРК, ДБ и СИБР. Это может уменьшить частоту нерационального использования системных антибиотиков и повысить приверженность действующим клиническим рекомендациям за счет лучшего понимания механизма действия антибиотиков, пробиотиков и пребиотиков.

Целесообразно улучшить осведомленность специалистов о сравнительной эффективности системных и неабсорбируемых антибиотиков при заболеваниях, преобладающих в амбулаторной гастроэнтерологической практике. Следует обратить внимание врачей на продолжительность адекватного курсового лечения неабсорбируемыми антибиотиками, принципы рационального назначения системных антибиотиков, а также на фармакокинетические особенности препаратов.

Наконец, трудности в выборе пробиотика из-за сомнений в его эффективности могут быть преодолены с помощью качественной информации с доказательной базой для специалистов об особенностях конкретных препаратов, а также о возможности комбинации пробиотических штаммов с пребиотиками.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Исследование проведено при финансовой поддержке фармацевтической компании Альфасигма Рус.

Funding source. This study was supported by Alfasigma Rus.

Литература/References

1. Ianiro G, Bibbò S, Gasbarrini A, Cammarota G. Therapeutic modulation of gut microbiota: current clinical applications and future perspectives. *Curr Drug Targets*. 2014;15(8):762-70. DOI:10.2174/1389450115666140606111402
2. Bellini M, Tosetti C, Rettura F, et al. Translational Gap between Guidelines and Clinical Medicine: The Viewpoint of Italian General Practitioners in the Management of IBS. *J Clin Med*. 2022;11(13):3861. DOI:10.3390/jcm11133861
3. Renjith V, Yesodharan R, Noronha JA, et al. Qualitative Methods in Health Care Research. *Int J Prev Med*. 2021;12:20. DOI:10.4103/ijpvm.IJPVM_321_19
4. Anderson C. Presenting and evaluating qualitative research. *Am J Pharm Educ*. 2010;74(8):141. DOI:10.5688/aj7408141
5. Rustom LBO, Sharara Al. The Natural History of Colonic Diverticulosis: Much Ado about Nothing? *Inflamm Intest Dis*. 2018;3(2):69-74. DOI:10.1159/000490054
6. Ардатовская М.Д., Ачкасов С.И., Веселов В.В., и др. Клинические рекомендации. Дивертикулярная болезнь. *Колонпроктология*. 2021;20(3):10-27 [Ardatskaya MD, Achkasov SI, Veselov VV, et al. Clinical guidelines. Diverticular Disease. *Kolonproktologia*. 2021;20(3):10-27 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2021-20-3-10-27
7. Pimentel M, Saad RJ, Long MD, Rao SSC. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(2):165-78. DOI:10.14309/ajg.0000000000000501
8. Krogsgaard LR, Engsbro AL, Bytzer P. Antibiotics: a risk factor for irritable bowel syndrome in a population-based cohort. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53(9):1027-30. DOI:10.1080/00365521.2018.1500638
9. Vinelli V, Biscotti P, Martini D, et al. Effects of Dietary Fibers on Short-Chain Fatty Acids and Gut Microbiota Composition in Healthy Adults: A Systematic Review. *Nutrients*. 2022;14(13):2559. DOI:10.3390/nu14132559
10. Dixon-Woods M, Critchley S. Medical and lay views of irritable bowel syndrome. *Fam Pract*. 2000;17(2):108-13. DOI:10.1093/fampra/17.2.108
11. Pace F, Molteni P, Bollani S, et al. Inflammatory bowel disease versus irritable bowel syndrome: a hospital-based, case-control study of disease impact on quality of life. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38(10):1031-8. DOI:10.1080/00365520310004524
12. Tursi A, Franceschi M, Elisei W, et al. The natural history of symptomatic uncomplicated diverticular disease: a long-term follow-up study. *Ann Gastroenterol*. 2021;34(2):208-13. DOI:10.20524/aog.2020.0560
13. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шельгин Ю.А., и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(5):74-95 [Ivashkin VT, Maev IV, Shelygin YuA, et al. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(5):74-95 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95
14. Vasant DH, Paine PA, Black CJ, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut*. 2021;70(7):1214-40. DOI:10.1136/gutjnl-2021-324598
15. Li J, Zhu W, Liu W, et al. Rifaximin for Irritable Bowel Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(4):e2534. DOI:10.1097/MD.0000000000002534

16. Bianchi M, Festa V, Moretti A, et al. Meta-analysis: long-term therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(8):902-10. DOI:10.1111/j.1365-2036.2011.04606.x
17. Calanni F, Renzulli C, Barbanti M, Viscomi GC. Rifaximin: beyond the traditional antibiotic activity. *J Antibiot (Tokyo).* 2014;67(9):667-70. DOI:10.1038/ja.2014.106
18. Descombe JJ, Dubourg D, Picard M, Palazzini E. Pharmacokinetic study of rifaximin after oral administration in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1994;14(2):51-6.
19. Wang Y, Chen N, Niu F, et al. Probiotics therapy for adults with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of 10 RCTs. *Int J Colorectal Dis.* 2022;37(11):2263-76. DOI:10.1007/s00384-022-04261-0
20. van der Geest AM, Schukking I, Brummer RJM, et al. Comparing probiotic and drug interventions in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Benef Microbes.* 2022;13(3):183-94. DOI:10.3920/BM2021.0123
21. Asha MZ, Khalil SFH. Efficacy and Safety of Probiotics, Prebiotics and Synbiotics in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2020;20(1):e13-24. DOI:10.18295/squmj.2020.20.01.003
22. El-Salhy M, Ystad SO, Mazzawi T, Gundersen D. Dietary fiber in irritable bowel syndrome (Review). *Int J Mol Med.* 2017;40(3):607-13. DOI:10.3892/ijmm.2017.3072
23. Furnari M, Parodi A, Gemignani L, et al. Clinical trial: the combination of rifaximin with partially hydrolysed guar gum is more effective than rifaximin alone in eradicating small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(8):1000-6. DOI:10.1111/j.1365-2036.2010.04436.x
24. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(2):412-9. DOI:10.1111/j.1572-0241.2003.07234.x
25. Yang J, Lee HR, Low K, et al. Rifaximin versus Other Antibiotics in the Primary Treatment and Retreatment of Bacterial Overgrowth in IBS. *Dig Dis Sci.* 2008;53(1):169-74. DOI:10.1007/s10620-007-9839-8
26. Ponziani FR, Zocco MA, D'Aversa F, et al. Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation. *World J Gastroenterol.* 2017;23(25):4491-9. DOI:10.3748/wjg.v23.i25.4491
27. Soldi S, Vasileiadis S, Uggeri F, et al. Modulation of the gut microbiota composition by rifaximin in non-constipated irritable bowel syndrome patients: a molecular approach. *Clin Exp Gastroenterol.* 2015;8:309-25. DOI:10.2147/CEG.S89999
28. Ponziani FR, Scaldaferrri F, Petito V, et al. The Role of Antibiotics in Gut Microbiota Modulation: The Eubiotic Effects of Rifaximin. *Dig Dis.* 2016;34(3):269-78. DOI:10.1159/000443361
29. Blandizzi C, Viscomi GC, Scarpignato C. Impact of crystal polymorphism on the systemic bioavailability of rifaximin, an antibiotic acting locally in the gastrointestinal tract, in healthy volunteers. *Drug Des Devel Ther.* 2014;9:1-11. DOI:10.2147/DDDT.S72572
30. Blandizzi C, Viscomi GC, Marzo A, Scarpignato C. Is generic rifaximin still a poorly absorbed antibiotic? A comparison of branded and generic formulations in healthy volunteers. *Pharmacol Res.* 2014;85:39-44. DOI:10.1016/j.phrs.2014.05.001

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.05.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.05.2023



OMNIDOCTOR.RU