



ВСЯ ПАЛИТРА КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ

Альфа Нормикс® безопасен при циклическом или длительном курсовом применении, так как обладает эубиотическими свойствами, избирательно взаимодействуя с микрофлорой желудочно-кишечного тракта*

БОЛЬШЕ ЧЕМ АНТИБИОТИК
ЗАЩИЩАЕТ. ВОССТАНАВЛИВАЕТ. ЛЕЧИТ.



рифаксимин-α

* F.Ponziani et.al., World J Gastroenterol 2017; 23(25): 4491-4499

ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ АЛЬФА НОРМИКС®

Таблетки покрыты пленочной оболочкой. Рег. номер: ЛС-001993.
Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: **АКТИВНОЕ ВЕЩЕСТВО:** рифаксимин с полиморфной структурой альфа 200 мг. **ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА:** карбоксиметилкрахмал натрия 15 мг, глицерил пальмитостеарат 18 мг, кремния диоксид коллоидный 1 мг, тальк 1 мг, целлюлоза микрокристаллическая 115 мг. Пленочная оболочка: гипромеллоза 5,15 мг, титана диоксид (E171) 1,5 мг, диатрикс эдетат 0,02 мг, пропилленгликоль 0,5 мг, оксид железа красный (E172) 0,15 мг. **ОПИСАНИЕ:** Крупные, двояковыпуклые таблетки розового цвета, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: антибиотик, рифаксимин. Код АТХ: JAO7AA11. Альфа Нормикс®, рифаксимин в полиморфной форме альфа, антибиотик широкого спектра действия из группы рифамицина, проявляет бактерицидные свойства в отношении чувствительных бактерий. **ПРЕПАРАТ СНИЖАЕТ:** образование бактериями аммиака и других токсических соединений; повышенную пролиферацию бактерий; присутствие в дивертикуле ободочной кишки бактерий; антигенный стимул, который может инициировать или постоянно поддерживать хроническое воспаление кишечника; риск инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах. Развитие резистентности к рифаксиминому обусловлено обратимым повреждением гена groB, который кодирует бактериальную РНК полимеразу. Рифаксимин практически не всасывается при приеме внутрь (менее 1%). При повторном применении у здоровых добровольцев и у пациентов с поврежденной слизистой кишечника, при воспалительных заболеваниях концентрация в плазме очень низкая (< 10 нг/мл). Выводится из организма в неизменном виде кишечником (96.9% от принятой дозы). Обнаруживаемый в моче, рифаксимин составляет не более 0,025% от принятой внутрь дозы. Фармакокинетика рифаксимины у детей не изучалась. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Лечение желудочно-кишечных инфекций, диареи путешественников, синдрома избыточного роста микроорганизмов в кишечнике, печеночной энцефалопатии, симптоматического неосложненного дивертикулёзного заболевания ободочной кишки и хронического воспаления кишечника. Профилактика инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к рифаксиминому или другим рифамицинам или к любому из компонентов, входящих в состав препарата; диарея, сопровождающаяся лихорадкой и жидким стулом с кровью; кишечная непроходимость; тяжелое язвенное поражение кишечника; детский возраст до 12 лет; наследственная непереносимость фруктозы, нарушение всасывания глюкозы-галактозы, недостаточность сахаразы-изомальтазы. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Принимать внутрь, запивая стаканом воды, независимо от приема пищи. Лечение диареи: 1 таб. по 200 мг каждые 6 часов. Печеночная энцефалопатия: 2 таблетки по 200 мг каждые 8 часов. Профилактика послеоперационных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах: 2 таблетки по 200 мг каждые 12 часов. Профилактику проводят за 3 дня до операции. Синдром избыточного бактериального роста: 2 таблетки по 200 мг каждые 8-12 часов. Симптоматический неосложненный дивертикулёз: 1-2 таблетки по 200 мг каждые 8-12 часов. Хронические воспалительные заболевания кишечника: 1-2 таблетки по 200 мг каждые 8-12 часов. Продолжительность лечения Альфа Нормиксом не должна превышать 7 дней. Повторный курс лечения следует проводить не ранее, чем через 20 - 40 дней. По рекомендации врача могут быть изменены дозы и частота их приема. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** ощущение сердцебиения, «приливы» крови к коже лица, повышение артериального давления, лимфоцитоз, моноцитоз, нейтропения, тромбоцитопения, анафилактические реакции, гиперчувствительность, отек гортани, снижение аппетита, дегидратация, патологические сновидения, депрессивное настроение, бессонница, головная боль, гипестезия, мигрень, парестезия, сонливость, боль в области пазух носа, предобморочное состояние, возбуждение, диплопия, боль в ухе, системное головокружение, одышка, сухость в горле, заложенность носа, боль в ротоглотке, кашель, ринорея, вздутие живота, боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота, тенезмы, рвота, асцит, диспепсия, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, выделение слизи и крови со стулом, сухость губ, «твердый» стул, нарушение печеночных функциональных тестов, изжога, глюкозурия, полиурия, поллакиурия, гематурия, протеинурия, сыпь, солнечный ожог, ангионевротический отек, аллергический дерматит, эксфолиативный дерматит, экзема, эритема, зуд, пурпура, крапивница, эритематозная сыпь, эритема ладоней, зуд половых органов, боль в спине, мышечный спазм, мышечная слабость, миалгия, боль в шее, кандидоз, простой герпес, назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, клостридиальная инфекция, полименорея, лихорадка, астения, озноб, холодный пот, гриппоподобные симптомы, периферические отеки, гипергидроз, отек лица, усталость. При случайной передозировке показана симптоматическая и поддерживающая терапия. У пациентов с нарушением функции печени нельзя исключить, что рифаксимин может снизить экспозицию лекарственных средств субстратов CYP3A4 (например, варфарин, противораковые препараты, противосудорожные и т.д.), потенциальные взаимодействия рифаксимины с другими лекарственными средствами, которые подвергаются выведению из клетки с помощью Р-гликопротеина или других транспортных белков (MDR1, MRP2, MRP4, BCRP, BSEP), маловероятны. Альфа Нормикс® неэффективен при лечении кишечных инфекций, вызванных *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp. Препарат Альфа Нормикс® следует отменить, если симптомы диареи усиливаются или сохраняются более 48 часов. Следует назначить другую антибактериальную терапию. Лечение диареи путешественника не должно превышать 3 дней. Альфа Нормикс® не оказывает существенного влияния на способность управлять автотранспортом и заниматься видами деятельности, требующими повышенного внимания и скорости психомоторных реакций. **ФОРМА ВЫПУСКА:** Таблетки покрыты пленочной оболочкой 200 мг. 12 или 14 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ, приваренному к алюминиевой фольге. По 1,2,3 или 5 блистеров (12,14,28,36, 42 или 60 таблеток) вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** При температуре не выше 30 °С. Хранить в местах, недоступных для детей. Срок годности 3 года. Не использовать после срока, указанного на упаковке. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** По рецепту.

Производитель: Альфасигма С.п.А, Италия, Виа Э. Ферми 1, 65020 Аланно (Пескара), Италия / Via E. Fermi 1, 65020 Alanno (Pescara), Italy.
Петензии потребителей и рекламации по качеству препарата принимаются по адресу: ООО «Альфасигма Рус», 125009 Москва, Тверская, д. 22/2, корп. 1.
Тел: +7 (495) 225-3626, эл. адрес: info.ru@alfasigma.com

AC-РУС-АНК-08 (01-2018)

World Journal of Gastroenterology

World J Gastroenterol 7 июля 2017 г.; 23(25): 4491-4499

Репринт

Эубиотические свойства рифаксимины: крушение традиционной концепции модуляции микробиома кишечника

Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional
concepts in gut microbiota modulation

Francesca Romana Ponziani, Maria Assunta Zocco, Francesca D'Aversa, Maurizio Pompili, Antonio Gasbarrini

Репринт изготовлен ООО «Глобал Репринт Сервис» с разрешения World Journal of Gastroenterology.

© Перевод на русский язык, ООО «Глобал Репринт Сервис», 2018.

ООО «Глобал Репринт Сервис» не несет ответственности за любые возможные ошибки в оригинальном тексте или переводе и любые связанные с ними последствия. Перед тем как назначать препарат ознакомьтесь с действующей инструкцией по его применению.

АС-РУС-АНК-08 (01-2018)



Отпечатано на бумаге, сертифицированной EU Ecolabel. EU Ecolabel FR/011/003

Этот репринт, включая обложку, на 100% состоит из бумаги, произведенной по бездревесной технологии из материалов вторичной переработки.

Эубиотические свойства рифаксимина: крушение традиционной концепции модуляции микробиома кишечника

Francesca Romana Ponziani, Maria Assunta Zocco, Francesca D'Aversa, Maurizio Pompili, Antonio Gasbarrini

Francesca Romana Ponziani, Maria Assunta Zocco, Francesca D'Aversa, Maurizio Pompili, Antonio Gasbarrini, Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology Division, Agostino Gemelli Hospital, 00168 Рим, Италия

Вклад авторов в работу над статьей. F.R. Ponziani, M.A. Zocco и F. D'Aversa выполнили поиск литературы, написали статью и одобрили ее окончательную версию. M. Pompili и A. Gasbarrini одобрили окончательную версию статьи.

Сведения о конфликте интересов. Авторы заявили об отсутствии каких-либо потенциальных конфликтов интересов в отношении настоящей статьи.

Открытый доступ. Данная статья, выбранная штатным редактором и проверенная внешними экспертами, находится в открытом доступе. Ее распространение регулируется положениями лицензии Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0), разрешающей неограниченное распространение, создание ремиксов, переработку, а также использование производных работ на различных условиях, в некоммерческих целях при правильном указании выходных данных. См: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

Источник рукописи. Статья написана по предложению редакции.

Адрес для корреспонденции: Francesca Romana Ponziani, MD, Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology Division, Agostino Gemelli Hospital, largo Agostino Gemelli 8, 00168 Rome, Italy.
francesca.ponziani@yahoo.it

Тел.: +39-347-1227242

Факс: +39-063-0156265

Статья получена: 25 февраля 2017 г.

Начало рецензирования: 27 февраля 2017 г.

Первое решение принято: 7 апреля 2017 г.

Редактированный вариант представлен: 14 апреля 2017 г.

Принята: 19 мая 2017 г.

Подготовлена к печати: 19 мая 2017 г.

Опубликована онлайн: 7 июля 2017 г.

Тезисы

Антибиотики широко используются для лечения инфекций, однако они также оказывают значительный модулирующий эффект на микрофлору кишечника (МК). Известно, что на фоне антибактериальной терапии (АБТ) развивается ряд изменений микробиома тонкого кишечника, включая уменьшение числа полезных бактерий, а также микробиологического альфа-разнообразия. После прекращения АБТ отмечается тенденция к восстановлению исходного состояния МК, однако новое равновесное состояние отличается от предыдущего, поскольку антибиотики вызывают своего рода необратимое изменение микробиома кишечника. Антибиотик рифаксимин, характеризующийся минимальной всасываемостью, по-видимому, отличается от других антибактериальных препаратов, поскольку помимо бактерицидной/бактериостатической активности в отношении МК оказывает нетипичное воздействие на микрофлору кишечника. Рифаксимин уменьшает вирулентность бактерий и их транслокацию, обладает противовоспалительными свойствами и оказывает положительное модулирующее влияние на состав МК. В экспериментах на животных, в исследованиях бактериальных культур и при метагеномном анализе было продемонстрировано увеличение числа *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Lactobacillus* после лечения рифаксимином, возможно, как следствие индукции бактериальной резистентности, при отсутствии выраженных изменений общего состава МК. Таким образом, антибиотики могут служить модуляторами симбиотических взаимоотношений между организмом-хозяином и МК. Некоторые антибиотики, такие как рифаксимин, способны также индуцировать эубиотические изменения экосистемы тонкого кишечника. Это дополнительное свойство может служить терапевтическим преимуществом в отдельных клинических ситуациях.

Ключевые слова: бактерии тонкого кишечника; антибиотики; рифаксимин; микробиом кишечника; эубиоз; дисбиоз; модулирование микробиома кишечника.

© Коллектив авторов 2017. Опубликовано издательством Baishideng Publishing Group Inc. Все права защищены.

Ключевые положения. Антибиотики традиционно применяют в клинической практике для борьбы с местными или системными инфекциями. Однако антибактериальная терапия сопровождается развитием изменений микрофлоры кишечника, включая уменьшение числа полезных бактерий, а также микробиологического разнообразия. Рифаксимин – невсасывающийся антибиотик широкого спектра действия, обладающий нетипичными антимикробными эффектами. Препарат способен индуцировать положительную модуляцию микрофлоры кишечника, создавая благоприятную среду для роста полезных для организма-хозяина бактерий без изменения их общего состава. Таким образом, рифаксимин можно считать не только антибиотиком, но и эубиотиком, а именно – положительным модулятором экосистемы кишечника.

Ponziani FR, Zocco MA, D'Aversa F, Pompili M, Gasbarrini A. Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation. *World J Gastroenterol* 2017; 23(25): 4491-4499. Статья доступна по ссылке: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v23/i25/4491.htm>. DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v23.i25.4491>

ВВЕДЕНИЕ

В течение нескольких последних лет ученые активно изучают микробиом кишечника человека. В ходе исследований, основанных на метагеномных технологиях, продемонстрированы разносторонние способности бактерий тонкого кишечника – от метаболических функций до иммуномодуляции, от антипатогенной активности до участия в формировании поведения [1–5]. Поскольку микробиом кишечника играет ключевую роль в поддержании здоровья человека, более или менее специфические изменения микрофлоры кишечника (МК) ассоциируются с различными желудочно-кишечными заболеваниями [6–20]. Этот факт убедительно свидетельствует в поддержку применения модуляторов МК – антибиотиков, пребиотиков и пробиотиков – при лечении почти всех желудочно-кишечных заболеваний.

В дополнение к предположительной и вызывающей интерес значимости этих патофизиологических данных актуально изучение модификаций микробиома кишечника на фоне терапевтических вмешательств, таких как антибиотикотерапия (АБТ). В ходе недавних метагеномных исследований продемонстрирована положительная модуляция бактерий кишечника, ассоциирующаяся с применением рифаксими́на – одного из антибиотиков, часто используемых для лечения болезней органов пищеварения.

Эти результаты положили начало разработке новой концепции модулирования МК, обусловленного АБТ, преобладающей традиционные бактерицидные и бактериостатические эффекты антибиотиков и подразумевающей возможность более сложных взаимодействий, приводящих к модулированию МК в благоприятном для хозяина направлении.

В настоящей статье освещены вопросы влияния антибиотиков, в частности рифаксими́на, на состав МК, обсуждаются его традиционные и нетрадиционные свойства и новая концепция «эубиотического модулирования» микробиома кишечника.

АНТИБИОТИКИ И МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА

Антибактериальные препараты традиционно применяют в клинической практике для борьбы с местными или системными инфекциями. Однако при изучении потенциала микробиома кишечника в рамках нескольких исследований выявлено влияние АБТ на собственную микрофлору организма-хозяина [21–27]. Бета-лактамы, фторхинолоны, глицилциклины, линкозамид, нитроимидазол и различные комбинации антибиотиков способны вызвать выраженные изменения состава МК, характеризующиеся главным образом уменьшением аутохтонного таксона и увеличением числа потенциально патогенных бактерий, таких как *Enterobacteriaceae*. Напротив, на фоне АБТ снижается число полезных для кишечника *Bifidobacteria*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Lactobacilli*. *Bifidobacteria* входят в состав нескольких препаратов-пробиотиков и обладают местными (на уровне тонкого кишечника) и системными противовоспалительными свойствами, а также протективным эффектом в отношении антибиотиков, прием которых сопровождается развитием антибиотик-ассоциированной диареи и инфекционным колитом [28–53]. *Faecalibacterium prausnitzii* – это бутират-продуцирующие бактерии с высокой метаболической активностью [54]; бутират участвует в жизненном цикле клеток стенки кишечника, обладает иммуномодулирующими свойствами и протективным эффектом в отношении возбудителей инфекций [55,56]. Наконец, *Lactobacilli* известны своими противовоспалительными, иммуномодулирующими, антиоксидантными, антибактериальными и противовирусными свойствами [57].

Кроме влияния на отдельные бактериальные штаммы АБТ способствует уменьшению таксономического богатства, разнообразия и равномерности распределения МК, что приводит к формированию альтернативного ее состояния, отличного от исходного [27,58]. После завершения АБТ эти изменения нивелируются, однако микробиом кишечника не только не возвращается к прежнему состоянию, но чаще приобретает новый состав, сходный, но не идентичный первоначальному. Все эти изменения широко варьируют у различных пациентов, причем последствия антибиотик-ассоциированного изменения состава МК у человека остаются неизвестными.

A. Morgun *et al.* [59] провели анализ метагеномных и метатранскриптомных изменений микробиома кишечника

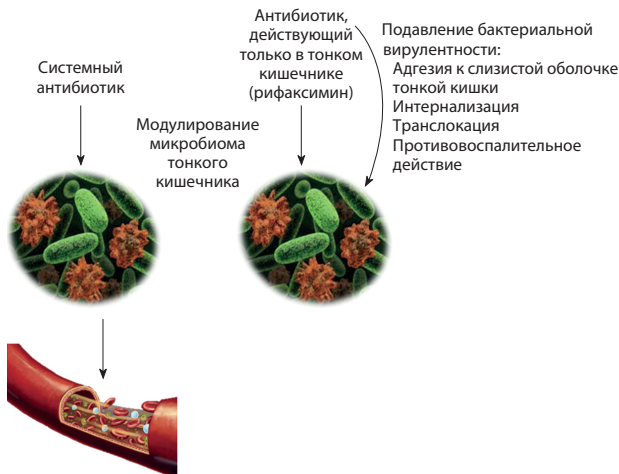


Рисунок. Влияние антибиотиков на микрофлору кишечника. Системные антибиотики применяют главным образом для лечения экстраинтестинальных инфекций, однако они оказывают не прямое влияние на состав микрофлоры кишечника. Рифаксимин – это антибиотик с минимальной всасываемостью, действующий только в желудочно-кишечном тракте. Наряду с антимикробной активностью рифаксимин подавляет бактериальную вирулентность, осуществляет нисходящую регуляцию воспалительного ответа и оказывает положительное модулирующее влияние на состав микробиома кишечника.

мышей после назначения смеси антибиотиков (ампициллин, ванкомицин, неомицин и метронидазол). К основным зарегистрированным эффектам (в дополнение к снижению общей массы бактерий и появлению резистентных штаммов) относились: 1) нарушение местного иммунитета слизистой оболочки тонкой кишки с сокращением числа иммунных клеток в собственной пластинке (*lamina propria*) и ворсинчатом эпителии, а также числа плазмócитов, продуцирующих IgA, и 2) митохондриальная токсичность, приводящая к увеличению апоптоза и гибели эпителиальных клеток тонкого кишечника. Авторы делают вывод, что уменьшение микробиома кишечника, а также развитие резистентности у оставшихся бактерий и последующее влияние на ткани организма-хозяина – основные последствия воздействия АБТ на тонкий кишечник.

Таким образом, необходимо признать существование двух основных свойств антибиотиков: классический эффект в отношении патогенных микроорганизмов, который служит основным показанием для их применения в клинической практике, и модуляция состава собственной микрофлоры тонкого кишечника организма-хозяина, представляющая собой «коллатеральный» эффект. Хотя влияние последнего свойства на организм-хозяин до конца не изучено, уменьшение числа полезных бактерий может привести к снижению благоприятного влияния МК на организм человека.

Очевидно, что, согласно результатам исследований, антибиотики негативно воздействуют на экологию тонкого кишечника. Однако данное положение справедливо не для всех препаратов. В процессе недавних исследований установлено положительное воздействие рифаксими́на на МК. Подобные свойства отличают рифаксимин от других системных антибиотиков.

РИФАКСИМИН: АНТИБИОТИК С МИНИМАЛЬНОЙ ВСАСЫВАЕМОСТЬЮ И НЕТИПИЧНЫМ ВЛИЯНИЕМ НА МИКРОФЛОРУ КИШЕЧНИКА

Рифаксимин – препарат широкого спектра действия, влияющий на грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные бактерии, эффективный для лечения диареи путешественников и других желудочно-кишечных инфекционных заболеваний, таких как колит, обусловленный *Clostridium difficile* [60–62]. Вследствие ничтожного системного всасывания (<0,4%) [63] рифаксимин достигает высоких концентраций в тканях (8000 мкг/г в образцах кала) после трех дней приема в суточной дозе 800 мг [64], что значительно превышает минимальные подавляющие концентрации для локальных изолятов бактерий. Другие характеристики препарата включают растворимость, зависимость от наличия желчных кислот, что делает его воздействие более эффективным в тонком кишечнике при незначительном ингибировании бактерий толстого кишечника [65]. Действительно, изменения микробиома толстого кишечника последовательно, но полностью исчезают после прекращения приема рифаксими́на, в то время как влияние на бактерии двенадцатиперстной кишки сохраняется со временем [66].

Кроме бактерицидной и бактериостатической активности, типичной для антибиотика, рифаксимин также нетипично влияет на МК (см. рисунок). В частности, он осуществляет нисходящую регуляцию воспалительного ответа, триггером которого являются бактерии кишечника, посредством ингибирования активации ядерного фактора (NF)-κB при взаимодействии с X-рецептором прегнана (PXR), а также путем экспрессии провоспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ)-1β и фактора некроза опухоли-альфа (TNFα) [67–71].

Более того, препарат воздействует на вирулентность бактерий за счет ингибирования адгезии, интернализации и транслокации [72–75] и может модифицировать метаболизм бактерий [76].

Модулирование состава микробиома кишечника на фоне приема рифаксими́на также обусловлено нетипичными свойствами этого антибиотика с минимальной всасываемостью.

ЭУБИОТИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ РИФАКСИМИ́НА НА МИКРОФЛОРУ КИШЕЧНИКА

Помимо доказанной активности в отношении бактериальной адгезии, интернализации и транслокации и противовоспалительных свойств имеются свидетельства положительного влияния рифаксими́на на состав микробиома кишечника (см. таблицу).

Первое исследование, в ходе которого впервые продемонстрировано увеличение числа штаммов полезных бактерий на фоне лечения рифаксими́ном, было проведено более 10 лет назад у 12 пациентов с язвенным колитом [77]. Рифаксимин назначали в дозе 1800 мг в сутки в течение

Таблица. Исследования, посвященные изучению влияния рифаксими́на на состав микрофлоры кишечника

Исследование	Пациенты/модель	Методика	Доза рифаксими́на	Изменения микробиома тонкого кишечника
Brigidi <i>et al.</i> ⁷⁷ , 2002	12 пациентов с ЖК	Стандартные бактериологические методы исследования	1800 мг/сутки, 3 цикла по 10 дней каждый с последующим 25-дневным периодом вымывания	<i>Enterococci</i> : < <i>Coliform</i> : = <i>Bifidobacteria</i> : > <i>Lactobacilli</i> : < <i>Clostridium perfringens</i> : > чем < <i>Bacteroides</i> : непредсказуемые изменения <i>Candida</i> : = состав в целом: не изучали
Maccaferri <i>et al.</i> ⁷⁸ , 2010	4 пациента с активной БК	Непрерывная культуральная модель бактерий толстой кишки, FISH, количественная ПЦР, электрофорез продуктов ПЦР в денатурирующем градиентном геле	1800 мг/сутки	<i>Bifidobacterium</i> : > <i>Atopobium</i> : > <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> : > состав в целом: =
Bajaj <i>et al.</i> ⁷⁶ , 2013 Xu <i>et al.</i> ⁷⁹ , 2014	20 пациентов с ПЭ Модель висцеральной гипералгезии у крыс	454 пироквенирование Количественная ПЦР, 454 пироквенирование	1100 мг/сутки 150 мг/кг 2 раза в сутки	состав в целом: = <i>Lactobacillus</i> : > <i>Clostridiaceae</i> , <i>Erysipelotrichaceae</i> , и <i>Peptostreptococcaceae</i> : < состав в целом: уменьшение бактериальной нагрузки на 84 %
Soldi <i>et al.</i> ⁸⁰ , 2015	15 пациентов с СРК, не сопровождаемого запорами	ПЦР в режиме реального времени, пироквенирование <i>Illumina</i>	1650 мг/сутки в течение 14 дней	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> : > <i>Clostridiaceae</i> , <i>Streptococcaceae</i> : < <i>Bacteroidaceae</i> , <i>Prevotellaceae</i> : > состав в целом: =
Ponziani <i>et al.</i> ⁸¹ , 2016	20 пациентов с БК, ЖК, СРК, не сопровождаемого запорами, дивертикулёзом, ПЭ	454 пироквенирование	1200 мг/сутки в течение 14 дней	<i>Lactobacillus</i> : > <i>Roseburia</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Veillonella</i> и <i>Streptococcus</i> : < состав в целом: =

FISH – флуоресцентная гибридизация *in situ*; БК – болезнь Крона; ПЦР – полимеразная цепная реакция; ПЭ – цирроз печени с печеночной энцефалопатией; СРК – синдром раздраженного кишечника; ЖК – язвенный колит.

трех 10-дневных терапевтических циклов с последующим 25-дневным периодом вымывания. Стандартный бактериологический анализ показал увеличение концентрации *Bifidobacteria* после лечения с тенденцией к уменьшению в интервальные периоды. В процессе другого исследования в аналогичной группе пациентов с использованием непрерывной культуральной модели микробиома кишечника у 4 пациентов с активной болезнью Крона (БК) [78] также были подтверждены предварительные результаты. Действительно, назначение рифаксими́на в аналогичной дозе 1800 мг в сутки не сопровождалось нарушениями общего состава МК, но вызывало рост *Bifidobacterium*, *Atopobium* и *Faecalibacterium prausnitzii*.

Совсем недавно D. Xu *et al.* [79] продемонстрировали возможность роста *Lactobacilli* на фоне назначения рифаксими́на. В частности, в эксперименте на мышах с созданием висцеральной гипералгезии применение рифаксими́на способствовало увеличению численности *Lactobacilli* в подвздошной кишке. Наблюдаемый эффект был присущ только этому антибиотику; в аналогичных экспериментальных моделях использование другого препарата с минимальной всасываемостью – неомицина – вызывало лишь рост *Proteobacteria*.

Недавно были опубликованы результаты двух мета-геномных анализов микробиома кишечника пациентов с заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта и печени.

В первом исследовании [80] участникам с синдромом раздраженного кишечника (СРК), не сопровождаемым запорами, назначали рифаксими́н в дозе 550 мг 3 раза в сутки в течение 14 дней. Сбор образцов кала выполняли до начала терапии, по окончании курса лечения и через 6 недель периода вымывания. Одним из наиболее интересных результатов исследования оказалось увеличение *Faecalibacterium prausnitzii* по окончании курса лечения в отсутствие других существенных изменений общего состава микрофлоры тонкого кишечника.

В ходе другого исследования [81] рифаксими́н в дозе 1200 мг в сутки в течение 10 дней назначали пациентам с различными желудочно-кишечными заболеваниями, включая СРК, БК, язвенный колит и дивертикулёз, а также пациентам с циррозом печени, осложненным печеночной энцефалопатией. Сбор образцов стула выполняли до начала терапии, по ее завершении и через 1 месяц после курса лечения рифаксими́ном. По окончании курса лечения

рифаксимином и через 1 месяц отмечено увеличение численности *Lactobacillus* при отсутствии изменений общего состава МК даже после стратификации пациентов в соответствии с временными точками лечения и типом заболевания.

Таким образом, рифаксимин способствует увеличению численности полезных бактерий тонкого кишечника при сохранении общего состава кишечного микробиома. Хотя на данный момент эти своеобразные изменения были описаны только на фоне терапии рифаксимином, они затрагивают наиболее распространенное последствие АБТ – развитие бактериальной резистентности. Действительно, члены семейств *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Atopobium* и *Collinsella* могут формировать механизмы резистентности на фоне экспозиции рифаксими́на при достижении концентраций препарата, превышающих 1024 мг/л [82,83].

В опубликованном ранее исследовании P. Brigidì et al. [77] установлено, что увеличение числа *Bifidobacteria* на фоне лечения рифаксимином ассоциировалось с повышением минимальных подавляющих концентраций с 16 до 40 мкг/мл. Примечательно, что рифаксимин ингибирует синтез бактериальной РНК, воздействуя на β -субъединицу РНК-полимеразы; были описаны миссенс-мутации ключевой области гена *rpoB*, кодирующего β -субъединицу РНК-полимеразы, у *Bifidobacterium infantis* на фоне экспозиции препарата [84,85]. Вот почему приобретенная резистентность к рифаксими́ну может оказывать на организм полезный, а не негативный эффект. Однако согласно результатам метагеномных исследований, развитие резистентности к рифаксими́ну сопровождается хромосомными мутациями, которые передаются вертикально и поэтому характеризуются редкой диффузией среди микроорганизмов тонкого кишечника [61], в связи с чем почти все резистентные бактерии исчезают в течение нескольких недель после прекращения лечения [86]. Действительно, сразу после начала терапии рифаксимином наблюдалась тенденция к уменьшению бактериального альфа-разнообразия с возвращением к показателям, сходным с первоначальными (до лечения), по истечении периода вымывания [80,81].

Эти наблюдения, а также предварительные результаты исследований, подтверждающих отсутствие внезапного исчезновения эффектов рифаксими́на после прекращения лечения и их сохранение в течение короткого периода времени, свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения возможности поддержания модулирующего влияния препарата на микробиом кишечника в течение длительного времени.

РИФАКСИМИН КАК ЭУБИОТИК В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Кроме благоприятного модулирования микробиома кишечника рифаксимин имеет и другие свойства, которые обеспечивают безопасность его применения в клинической практике.

Препарат характеризуется минимальным всасыванием; после перорального приема в моче обнаруживаются его ничтожные концентрации. Это типично для брендированной формы препарата, содержащей только кристаллический полиморф- α , в то время как для лекарств-дженериков, имеющих в составе аморфную форму молекулы, характерна более высокая системная биодоступность [87]. Необходимо соблюдать осторожность при назначении рифаксими́на пациентам с заболеваниями, сопровождаемыми повышением проницаемости кишечной стенки, такими как нарушение функции печени. У лиц с циррозом печени стадий А, В и С по Чайлду системная экспозиция рифаксими́на повышается в 10, 13 и 20 раз соответственно. Согласно инструкции производителя, коррекция дозы для этой категории пациентов не требуется, при назначении препарата лицам с печеночной недостаточностью желательна соблюдать осторожность [88].

Межлекарственные взаимодействия рифаксими́на достаточно редки, что подтверждено результатами двух исследований у здоровых участников, принимавших препараты, воздействующие на CYP450 [89,90]. Метаболизм препарата осуществляется с участием р-гликопротеина, однако клинические последствия совместного назначения рифаксими́на с ингибиторами р-гликопротеина неизвестны.

Применение рифаксими́на у пожилых людей [91] и детей [92] безопасно. Однако в экспериментах на животных продемонстрировано его тератогенное воздействие на плод, поэтому при назначении этого препарата беременным необходимо руководствоваться оценкой соотношения пользы и риска [88].

Рассматривая вопрос о переносимости рифаксими́на в клинической практике, следует отметить, что в ходе масштабных исследований его применения у пациентов с желудочно-кишечными заболеваниями и печеночной энцефалопатией зарегистрирована низкая частота нежелательных явлений (НЯ), главным образом легкой/незначительной степени тяжести, а их частота была сходной с аналогичным показателем в группе плацебо [93]. К наиболее распространенным НЯ относились головная боль, тошнота, головокружение, диспепсические расстройства, абдоминальный дискомфорт, вздутие живота, диарея, запоры и метеоризм. Частота инфекционных осложнений была также низкой; в течение курса лечения зарегистрировано несколько случаев колита, вызванного *C. difficile*, обычно ассоциировавшегося с предрасполагающими состояниями – госпитализацией и длительным приемом антибиотиков.

Таким образом, эубиотические свойства рифаксими́на ассоциируются с благоприятным профилем безопасности и переносимости, что делает возможным его широкое применение в различных клинических ситуациях.

ЭУБИОЗ: НОВАЯ-СТАРАЯ КОНЦЕПЦИЯ

Увеличение числа полезных бактерий кишечника на фоне лечения рифаксимином вкупе с его дополнительными свойствами и местным действием свидетельствует в поддержку реклассификации этого препарата, который

может быть охарактеризован не только как антибиотик, но и как эубиотик, а именно – положительный модулятор экосистемы кишечника.

Обычно человек существует во взаимовыгодной симбиотической связи с собственной МК, причем эта длительная и тесная взаимосвязь сопровождается достижением преимуществ для одного или обоих организмов [94].

Однако термин «симбиоз» не полностью описывает природу этого сотрудничества, поскольку не отражает динамизм, который является источником проблем в этой взаимосвязи. Действительно, в то время как организм-хозяин (человека) можно рассматривать как относительно стабильную систему, очень трудно запечатлеть статичную картину микробиома кишечника. При попытках хотя бы частично описать все проявления высокой вариабельности микробной экосистемы необходимо выделить два основных состояния: дисбиоз и эубиоз. Дисбиоз характеризуется нарушением баланса микрофлоры тонкого кишечника с количественными и качественными изменениями состава микробиома, его метаболической активности или локального распределения его составляющих [94]; точного определения эубиоза пока нет. Основным признаком эубиоза должен служить количественный и качественный гармоничный баланс компонентов МК, сопровождаемый здоровым метаболическим и иммунологическим взаимодействием с организмом-хозяином. Однако за исключением инфекций, вызванных оппортунистическими и неоппортунистическими микроорганизмами, трудно установить, какое изменение, определяющее переход от эубиоза к дисбиозу при других патологических состояниях (например, при СРК, воспалительных заболеваниях толстой кишки и т.д.), должно быть ведущим. Возможно, у здоровых людей дисбиоз носит транзитный характер, разрешаясь спонтанно без каких-либо клинических признаков или его сопровождают незначительные симптомы. Напротив, изменения состава МК при желудочно-кишечных заболеваниях можно охарактеризовать как постоянство дисбиотических изменений, неспособных к восстановлению, что приводит к возникновению и прогрессированию патологических состояний у предрасположенных пациентов, а также к ухудшению выраженности клинических симптомов. Это объясняет эффективность препаратов-эубиотиков, таких как рифаксимин, в данных клинических ситуациях: положительное модулирование МК на фоне приема рифаксими́на вместе с другими нетрадиционными эффектами препарата приводит к полезному противовоспалительному и трофическому воздействию на тонкий кишечник.

Выводы

Симбиотическое взаимодействие организма-хозяина и микробиома кишечника – состояние относительной гармонии, колеблющееся между эубиозом и дисбиозом. Поскольку последний играет роль в патогенезе и прогрессировании некоторых желудочно-кишечных и системных заболеваний, показания к применению эубиотиков, таких как рифаксимин, следует рассматривать в этих ситуациях в свете положительного модулирующего влияния на состав МК. Необходимо углубленное изучение этих препаратов и их интеграция в доступные схемы лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 **Nieuwdorp M**, Gilijamse PW, Pai N, Kaplan LM. Role of the microbiome in energy regulation and metabolism. *Gastroenterology* 2014; **146**: 1525-1533 [PMID: 24560870 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.008]
- 2 **Hollister EB**, Gao C, Versalovic J. Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastroenterology* 2014; **146**: 1449-1458 [PMID: 24486050 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.052]
- 3 **Sommer F**, Bäckhed F. The gut microbiota--masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol* 2013; **11**: 227-238 [PMID: 23435359 DOI: 10.1038/nrmicro2974]
- 4 **Sekirov I**, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010; **90**: 859-904 [PMID: 20664075 DOI: 10.1152/physrev.00045.2009]
- 5 **Tremaroli V**, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012; **489**: 242-249 [PMID: 22972297 DOI: 10.1038/nature11552]
- 6 **Frank DN**, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; **104**: 13780-13785 [PMID: 17699621 DOI: 10.1073/pnas.0706625104]
- 7 **Sokol H**, Seksik P. The intestinal microbiota in inflammatory bowel diseases: time to connect with the host. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; **26**: 327-331 [PMID: 20445446 DOI: 10.1097/MOG.0b013e328339536b]
- 8 **Elson CO**, Cong Y. Host-microbiota interactions in inflammatory bowel disease. *Gut Microbes* 2012; **3**: 332-344 [PMID: 22572873 DOI: 10.4161/gmic.20228]
- 9 **Machiels K**, Joossens M, Sabino J, De Preter V, Arijis I, Eeckhaut V, Ballet V, Claes K, Van Immerseel F, Verbeke K, Ferrante M, Verhaegen J, Rutgeerts P, Vermeire S. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2014; **63**: 1275-1283 [PMID: 24021287 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304833]
- 10 **Hansen R**, Russell RK, Reiff C, Louis P, McIntosh F, Berry SH, Mukhopadhyay I, Bisset WM, Barclay AR, Bishop J, Flynn DM, McGrogan P, Loganathan S, Mahdi G, Flint HJ, El-Omar EM, Hold GL. Microbiota of de-novo pediatric IBD: increased *Faecalibacterium prausnitzii* and reduced bacterial diversity in Crohn's but not in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2012; **107**: 1913-1922 [PMID: 23044767 DOI: 10.1038/ajg.2012.335]
- 11 **Lepage P**, Häslér R, Spehlmann ME, Rehman A, Zvirbliene A, Begun A, Ott S, Kupcinskis L, Doré J, Raedler A, Schreiber S. Twin study indicates loss of interaction between microbiota and mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011; **141**: 227-236 [PMID: 21621540 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.04.011]
- 12 **Rajilić-Stojanović M**, Biagi E, Heilig HG, Kajander K, Kekkonen RA, Tims S, de Vos WM. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011; **141**: 1792-1801 [PMID: 21820992 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.07.043]

- 13 **Jalanka-Tuovinen J**, Salojärvi J, Salonen A, Immonen O, Garsed K, Kelly FM, Zaitoun A, Palva A, Spiller RC, de Vos WM. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut* 2014; **63**: 1737-1745 [PMID: 24310267 DOI: 10.1136/gut-jnl-2013-305994]
- 14 **Lin HC**. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA* 2004; **292**: 852-858 [PMID: 15316000 DOI: 10.1001/jama.292.7.852]
- 15 **Riordan SM**, Kim R. Bacterial overgrowth as a cause of irritable bowel syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; **22**: 669-673 [PMID: 17053447 DOI: 10.1097/01.mog.0000245544.80160.46]
- 16 **Bouhnik Y**, Alain S, Attar A, Flourié B, Raskine L, Sanson-Le Pors MJ, Rambaud JC. Bacterial populations contaminating the upper gut in patients with small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999; **94**: 1327-1331 [PMID: 10235214 DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01016.x]
- 17 **Sánchez E**, Donat E, Ribes-Koninckx C, Fernández-Murga ML, Sanz Y. Duodenal-mucosal bacteria associated with celiac disease in children. *Appl Environ Microbiol* 2013; **79**: 5472-5479 [PMID: 23835180 DOI: 10.1128/AEM.00869-13]
- 18 **Olivares M**, Neef A, Castillejo G, Palma GD, Varea V, Capilla A, Palau F, Nova E, Marcos A, Polanco I, Ribes-Koninckx C, Ortigosa L, Izquierdo L, Sanz Y. The HLA-DQ2 genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high risk of developing coeliac disease. *Gut* 2015; **64**: 406-417 [PMID: 24939571 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-306931]
- 19 **Gevers D**, Kugathasan S, Denson LA, Vázquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, Schwager E, Knights D, Song SJ, Yassour M, Morgan XC, Kostic AD, Luo C, González A, McDonald D, Haberman Y, Walters T, Baker S, Rosh J, Stephens M, Heyman M, Markowitz J, Baldassano R, Griffiths A, Sylvester F, Mack D, Kim S, Crandall W, Hyams J, Huttenhower C, Knight R, Xavier RJ. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 2014; **15**: 382-392 [PMID: 24629344 DOI: 10.1016/j.chom.2014.02.005]
- 20 **Kostic AD**, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology* 2014; **146**: 1489-1499 [PMID: 24560869 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.009]
- 21 **Penders J**, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, van den Brandt PA, Stobberingh EE. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006; **118**: 511-521 [PMID: 16882802 DOI: 10.1542/peds.2005-2824]
- 22 **Donskey CJ**, Hujer AM, Das SM, Pultz NJ, Bonomo RA, Rice LB. Use of denaturing gradient gel electrophoresis for analysis of the stool microbiota of hospitalized patients. *J Microbiol Methods* 2003; **54**: 249-256 [PMID: 12782380]
- 23 **De La Cochetière MF**, Durand T, Lepage P, Bourreille A, Galmiche JP, Doré J. Resilience of the dominant human fecal microbiota upon short-course antibiotic challenge. *J Clin Microbiol* 2005; **43**: 5588-5592 [PMID: 16272491 DOI: 10.1128/JCM.43.11.5588-5592.2005]
- 24 **Young VB**, Schmidt TM. Antibiotic-associated diarrhea accompanied by large-scale alterations in the composition of the fecal microbiota. *J Clin Microbiol* 2004; **42**: 1203-1206 [PMID: 15004076]
- 25 **Bassis CM**, Theriot CM, Young VB. Alteration of the murine gastrointestinal microbiota by tigecycline leads to increased susceptibility to *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; **58**: 2767-2774 [PMID: 24590475 DOI: 10.1128/AAC.02262-13]
- 26 **Jernberg C**, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology* 2010; **156**: 3216-3223 [PMID: 20705661 DOI: 10.1099/mic.0.040618-0]
- 27 **Dethlefsen L**, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; **108** Suppl 1: 4554-4561 [PMID: 20847294 DOI: 10.1073/pnas.1000087107]
- 28 **Corrêa NB**, Péret Filho LA, Penna FJ, Lima FM, Nicolli JR. A randomized formula controlled trial of *Bifidobacterium lactis* and *Streptococcus thermophilus* for prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants. *J Clin Gastroenterol* 2005; **39**: 385-389 [PMID: 15815206]
- 29 **Weizman Z**, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics* 2005; **115**: 5-9 [PMID: 15629974 DOI: 10.1542/peds.2004-1815]
- 30 **Kajander K**, Myllyluoma E, Rajilić-Stojanović M, Kyrönpalo S, Rasmussen M, Järvenpää S, Zoetendal EG, de Vos WM, Vapaatalo H, Korpela R. Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; **27**: 48-57 [PMID: 17919270 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03542.x]
- 31 **Guyonnet D**, Chassany O, Ducrotte P, Picard C, Mouret M, Mercier CH, Matuchansky C. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; **26**: 475-486 [PMID: 17635382 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03362.x]
- 32 **Agrawal A**, Houghton LA, Morris J, Reilly B, Guyonnet D, Goupil Feuillerat N, Schlumberger A, Jakob S, Whorwell PJ. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; **29**: 104-114 [PMID: 18801055 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03853.x]
- 33 **Guyonnet D**, Schlumberger A, Mhamdi L, Jakob S, Chassany O. Fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 improves gastrointestinal well-being and digestive symptoms in women reporting minor digestive symptoms: a randomised, double-blind, parallel, controlled study. *Br J Nutr* 2009; **102**: 1654-1662 [PMID: 19622191 DOI: 10.1017/S0007114509990882]
- 34 **Marteau P**, Guyonnet D, Lafaye de Micheaux P, Gelu S. A randomized, double-blind, controlled study and pooled analysis of two identical trials of fermented milk containing probiotic *Bifidobacterium lactis* CNCM I-2494 in healthy women reporting

- minor digestive symptoms. *Neurogastroenterol Motil* 2013; **25**: 331-e252 [PMID: 23480238 DOI: 10.1111/nmo.12078]
- 35 **Tillisch K**, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B, Guyonnet D, Legrain-Raspaud S, Trotin B, Naliboff B, Mayer EA. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology* 2013; **144**: 1394-1401, 1401.e1-1401.e4 [PMID: 23474283 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.043]
 - 36 **Waller PA**, Gopal PK, Leyer GJ, Ouwehand AC, Reifer C, Stewart ME, Miller LE. Dose-response effect of Bifidobacterium lactis HN019 on whole gut transit time and functional gastrointestinal symptoms in adults. *Scand J Gastroenterol* 2011; **46**: 1057-1064 [PMID: 21663486 DOI: 10.3109/00365521.2011.584895]
 - 37 **Lin HC**, Hsu CH, Chen HL, Chung MY, Hsu JF, Lien RI, Tsao LY, Chen CH, Su BH. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008; **122**: 693-700 [PMID: 18829790 DOI: 10.1542/peds.2007-3007]
 - 38 **Kajander K**, Hatakka K, Poussa T, Färkkilä M, Korpela R. A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: a controlled 6-month intervention. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; **22**: 387-394 [PMID: 16128676 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02579.x]
 - 39 **Ishikawa H**, Matsumoto S, Ohashi Y, Imaoka A, Setoyama H, Umesaki Y, Tanaka R, Otani T. Beneficial effects of probiotic bifidobacterium and galacto-oligosaccharide in patients with ulcerative colitis: a randomized controlled study. *Digestion* 2011; **84**: 128-133 [PMID: 21525768 DOI: 10.1159/000322977]
 - 40 **Almeida CC**, Lorena SL, Pavan CR, Akasaka HM, Mesquita MA. Beneficial effects of long-term consumption of a probiotic combination of Lactobacillus casei Shirota and Bifidobacterium breve Yakult may persist after suspension of therapy in lactoseintolerant patients. *Nutr Clin Pract* 2012; **27**: 247-251 [PMID: 22402407 DOI: 10.1177/0884533612440289]
 - 41 **O'Mahony L**, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, O'Sullivan GC, Kiely B, Collins JK, Shanahan F, Quigley EM. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005; **128**: 541-551 [PMID: 15765388]
 - 42 **Whorwell PJ**, Altringer L, Morel J, Bond Y, Charbonneau D, O'Mahony L, Kiely B, Shanahan F, Quigley EM. Efficacy of an encapsulated probiotic Bifidobacterium infantis 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**: 1581-1590 [PMID: 16863564 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00734.x]
 - 43 **Groeger D**, O'Mahony L, Murphy EF, Bourke JF, Dinan TG, Kiely B, Shanahan F, Quigley EM. Bifidobacterium infantis 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes* 2013; **4**: 325-339 [PMID: 23842110 DOI: 10.4161/gmic.25487]
 - 44 **Lin HC**, Su BH, Chen AC, Lin TW, Tsai CH, Yeh TF, Oh W. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2005; **115**: 1-4 [PMID: 15629973 DOI: 10.1542/peds.2004-1463]
 - 45 **Bin-Nun A**, Bromiker R, Wilschanski M, Kaplan M, Rudensky B, Caplan M, Hammerman C. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 2005; **147**: 192-196 [PMID: 16126048 DOI: 10.1016/j.jpeds.2005.03.054]
 - 46 **Miele E**, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2009; **104**: 437-443 [PMID: 19174792 DOI: 10.1038/ajg.2008.118]
 - 47 **Guandalini S**, Magazzù G, Chiaro A, La Balestra V, Di Nardo G, Gopalan S, Sibal A, Romano C, Canani RB, Lionetti P, Setty M. VSL#3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, placebo-controlled, doubleblind, crossover study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; **51**: 24-30 [PMID: 20453678 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181ca4d95]
 - 48 **Sood A**, Midha V, Makharia GK, Ahuja V, Singal D, Goswami P, Tandon RK. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; **7**: 1202-1209, 1209.e1 [PMID: 19631292 DOI: 10.1016/j.cgh.2009.07.016]
 - 49 **Tursi A**, Brandimarte G, Papa A, Giglio A, Elisei W, Giorgetti GM, Forti G, Morini S, Hassan C, Pistoia MA, Modeo ME, Rodino' S, D'Amico T, Sebkova L, Sacca' N, Di Giulio E, Lizza F, Imeneo M, Larussa T, Di Rosa S, Annese V, Danese S, Gasbarrini A. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2010; **105**: 2218-2227 [PMID: 20517305 DOI: 10.1038/ajg.2010.218]
 - 50 **Gionchetti P**, Rizzello F, Helwig U, Venturi A, Lammers KM, Brigidi P, Vitali B, Poggioli G, Miglioli M, Campieri M. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a doubleblind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; **124**: 1202-1209 [PMID: 12730861]
 - 51 **Mimura T**, Rizzello F, Helwig U, Poggioli G, Schreiber S, Talbot IC, Nicholls RJ, Gionchetti P, Campieri M, Kamm MA. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004; **53**: 108-114 [PMID: 14684584]
 - 52 **Pronio A**, Montesani C, Butteroni C, Vecchione S, Mumolo G, Vestri A, Vitolo D, Boirivant M. Probiotic administration in patients with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis is associated with expansion of mucosal regulatory cells. *Inflamm Bowel Dis* 2008; **14**: 662-668 [PMID: 18240282 DOI: 10.1002/ibd.20369]
 - 53 **Selinger CP**, Bell A, Cairns A, Lockett M, Sebastian S, Haslam N. Probiotic VSL#3 prevents antibiotic-associated diarrhoea in a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Hosp Infect* 2013; **84**: 159-165 [PMID: 23618760 DOI: 10.1016/j.jhin.2013.02.019]
 - 54 **Flint HJ**, Scott KP, Duncan SH, Louis P, Forano E. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. *Gut Microbes* 2012; **3**: 289-306 [PMID: 22572875 DOI: 10.4161/gmic.19897]

- 55 **Macfarlane GT**, Macfarlane S. Fermentation in the human large intestine: its physiologic consequences and the potential contribution of prebiotics. *J Clin Gastroenterol* 2011; **45** Suppl: S120-S127 [PMID: 21992950 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31822fecfe]
- 56 **Plöger S**, Stumpff F, Penner GB, Schulzke JD, Gäbel G, Martens H, Shen Z, Günzel D, Aschenbach JR. Microbial butyrate and its role for barrier function in the gastrointestinal tract. *Ann N Y Acad Sci* 2012; **1258**: 52-59 [PMID: 22731715 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06553.x]
- 57 **Di Cerbo A**, Palmieri B, Aponte M, Morales-Medina JC, Iannitti T. Mechanisms and therapeutic effectiveness of lactobacilli. *J Clin Pathol* 2016; **69**: 187-203 [PMID: 26578541 DOI: 10.1136/jclinpath-2015-202976]
- 58 **Dethlefsen L**, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol* 2008; **6**: e280 [PMID: 19018661 DOI: 10.1371/journal.pbio.0060280]
- 59 **Morgun A**, Dzutsev A, Dong X, Greer RL, Sexton DJ, Ravel J, Schuster M, Hsiao W, Matzinger P, Shulzhenko N. Uncovering effects of antibiotics on the host and microbiota using transkingdom gene networks. *Gut* 2015; **64**: 1732-1743 [PMID: 25614621 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308820]
- 60 **Scarpignato C**, Pelosini I. Experimental and clinical pharmacology of rifaximin, a gastrointestinal selective antibiotic. *Digestion* 2006; **73** Suppl 1: 13-27 [PMID: 16498249 DOI: 10.1159/000089776]
- 61 **Scarpignato C**, Pelosini I. Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic: pharmacology and clinical potential. *Chemotherapy* 2005; **51** Suppl 1: 36-66 [PMID: 15855748 DOI: 10.1159/000081990]
- 62 **Marchese A**, Salerno A, Pesce A, Debbia EA, Schito GC. In vitro activity of rifaximin, metronidazole and vancomycin against *Clostridium difficile* and the rate of selection of spontaneously resistant mutants against representative anaerobic and aerobic bacteria, including ammonia-producing species. *Chemotherapy* 2000; **46**: 253-266 [PMID: 10859431]
- 63 **Chang YY**, Lan MY, Wu HS, Huang SH, Chen SS, Liu JS. Decreased muscular radionuclide uptake in Tc-99m MIBI scintigraphy during paralytic phase of thyrotoxic periodic paralysis. *Clin Nucl Med* 2008; **33**: 297-298 [PMID: 18356677 DOI: 10.1097/RLU.0b013e3181662be7]
- 64 **Jiang ZD**, Ke S, Palazzini E, Riopel L, Dupont H. In vitro activity and fecal concentration of rifaximin after oral administration. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; **44**: 2205-2206 [PMID: 10898704]
- 65 **Darkoh C**, Lichtenberger LM, Ajami N, Dial EJ, Jiang ZD, DuPont HL. Bile acids improve the antimicrobial effect of rifaximin. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; **54**: 3618-3624 [PMID: 20547807 DOI: 10.1128/AAC.00161-10]
- 66 **Kim MS**, Morales W, Hani AA, Kim S, Kim G, Weitsman S, Chang C, Pimentel M. The effect of rifaximin on gut flora and *Staphylococcus* resistance. *Dig Dis Sci* 2013; **58**: 1676-1682 [PMID: 23589147 DOI: 10.1007/s10620-013-2675-0]
- 67 **Mencarelli A**, Migliorati M, Barbanti M, Cipriani S, Palladino G, Distrutti E, Renga B, Fiorucci S. Pregnane-X-receptor mediates the anti-inflammatory activities of rifaximin on detoxification pathways in intestinal epithelial cells. *Biochem Pharmacol* 2010; **80**: 1700-1707 [PMID: 20816942 DOI: 10.1016/j.bcp.2010.08.022]
- 68 **Hirota SA**. Understanding the Molecular Mechanisms of Rifaximin in the Treatment of Gastrointestinal Disorders – A Focus on the Modulation of Host Tissue Function. *Mini Rev Med Chem* 2015; **16**: 206-217 [PMID: 26202186]
- 69 **Cheng J**, Shah YM, Ma X, Pang X, Tanaka T, Kodama T, Krausz KW, Gonzalez FJ. Therapeutic role of rifaximin in inflammatory bowel disease: clinical implication of human pregnane X receptor activation. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; **335**: 32-41 [PMID: 20627999 DOI: 10.1124/jpet.110.170225]
- 70 **Ma X**, Shah YM, Guo GL, Wang T, Krausz KW, Idle JR, Gonzalez FJ. Rifaximin is a gut-specific human pregnane X receptor activator. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; **322**: 391-398 [PMID: 17442842 DOI: 10.1124/jpet.107.121913]
- 71 **Mencarelli A**, Renga B, Palladino G, Claudio D, Ricci P, Distrutti E, Barbanti M, Baldelli F, Fiorucci S. Inhibition of NF- κ B by a PXR-dependent pathway mediates counter-regulatory activities of rifaximin on innate immunity in intestinal epithelial cells. *Eur J Pharmacol* 2011; **668**: 317-324 [PMID: 21806984 DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.06.058]
- 72 **Jiang ZD**, Ke S, Dupont HL. Rifaximin-induced alteration of virulence of diarrhoea-producing *Escherichia coli* and *Shigella sonnei*. *Int J Antimicrob Agents* 2010; **35**: 278-281 [PMID: 20045287 DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.11.013]
- 73 **Brown EL**, Xue Q, Jiang ZD, Xu Y, Dupont HL. Pretreatment of epithelial cells with rifaximin alters bacterial attachment and internalization profiles. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; **54**: 388-396 [PMID: 19858255 DOI: 10.1128/AAC.00691-09]
- 74 **Schrodt C**, McHugh EE, Gawinowicz MA, Dupont HL, Brown EL. Rifaximin-mediated changes to the epithelial cell proteome: 2-D gel analysis. *PLoS One* 2013; **8**: e68550 [PMID: 23922656 DOI: 10.1371/journal.pone.0068550]
- 75 **Fiorucci S**, Distrutti E, Mencarelli A, Barbanti M, Palazzini E, Morelli A. Inhibition of intestinal bacterial translocation with rifaximin modulates lamina propria monocyte cells reactivity and protects against inflammation in a rodent model of colitis. *Digestion* 2002; **66**: 246-256 [PMID: 12592101]
- 76 **Bajaj JS**, Heuman DM, Sanyal AJ, Hylemon PB, Sterling RK, Stravitz RT, Fuchs M, Ridlon JM, Daita K, Monteith P, Noble NA, White MB, Fisher A, Sikaroodi M, Rangwala H, Gillevet PM. Modulation of the metabiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. *PLoS One* 2013; **8**: e60042 [PMID: 23565181 DOI: 10.1371/journal.pone.0060042]
- 77 **Brigidi P**, Swennen E, Rizzello F, Bozzolasco M, Matteuzzi D. Effects of rifaximin administration on the intestinal microbiota in patients with ulcerative colitis. *J Chemother* 2002; **14**: 290-295 [PMID: 12120885 DOI: 10.1179/joc.2002.14.3.290]
- 78 **Maccaferri S**, Vitali B, Klinder A, Kolida S, Ndagijimana M, Laghi L, Calanni F, Brigidi P, Gibson GR, Costabile A. Rifaximin modulates the colonic microbiota of patients with Crohn's disease: an in vitro approach using a continuous culture colonic model system. *J Antimicrob Chemother* 2010; **65**: 2556-2565 [PMID: 20852272 DOI: 10.1093/jac/dkq345]

- 79 **Xu D**, Gao J, Gilliland M 3rd, Wu X, Song I, Kao JY, Owyang C. Rifaximin alters intestinal bacteria and prevents stress-induced gut inflammation and visceral hyperalgesia in rats. *Gastroenterology* 2014; **146**: 484-496.e4 [PMID: 24161699 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.026]
- 80 **Soldi S**, Vasileiadis S, Uggeri F, Campanale M, Morelli L, Fogli MV, Calanni F, Grimaldi M, Gasbarrini A. Modulation of the gut microbiota composition by rifaximin in non-constipated irritable bowel syndrome patients: a molecular approach. *Clin Exp Gastroenterol* 2015; **8**: 309-325 [PMID: 26673000 DOI: 10.2147/CEG.S89999]
- 81 **Ponziani FR**, Scaldaferri F, Petito V, Paroni Sterbini F, Pecere S, Lopetuso LR, Palladini A, Gerardi V, Masucci L, Pompili M, Cammarota G, Sanguinetti M, Gasbarrini A. The Role of Antibiotics in Gut Microbiota Modulation: The Eubiotic Effects of Rifaximin. *Dig Dis* 2016; **34**: 269-278 [PMID: 27027301 DOI: 10.1159/000443361]
- 82 **Finegold SM**, Molitoris D, Väisänen ML. Study of the in vitro activities of rifaximin and comparator agents against 536 anaerobic intestinal bacteria from the perspective of potential utility in pathology involving bowel flora. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; **53**: 281-286 [PMID: 18955526 DOI: 10.1128/AAC.00441-08]
- 83 **Gillis JC**, Brogden RN. Rifaximin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential in conditions mediated by gastrointestinal bacteria. *Drugs* 1995; **49**: 467-484 [PMID: 7774516]
- 84 **Vitali B**, Turrone S, Serina S, Sosio M, Vannini L, Candela M, Guerzoni ME, Brigidi P. Molecular and phenotypic traits of in vitro-selected mutants of *Bifidobacterium* resistant to rifaximin. *Int J Antimicrob Agents* 2008; **31**: 555-560 [PMID: 18462927 DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2008.02.002]
- 85 **Vitali B**, Turrone S, Dal Piaz F, Candela M, Wasinger V, Brigidi P. Genetic and proteomic characterization of rifaximin resistance in *Bifidobacterium infantis* BI07. *Res Microbiol* 2007; **158**: 355-362 [PMID: 17408927 DOI: 10.1016/j.resmic.2007.02.002]
- 86 **De Leo C**, Eftimiadi C, Schito GC. Rapid disappearance from the intestinal tract of bacteria resistant to rifaximin. *Drugs Exp Clin Res* 1986; **12**: 979-981 [PMID: 3569008]
- 87 **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 [PMID: 24836868 DOI: 10.1016/j.phrs.2014.05.001]
- 88 Highlights of prescribing information. Available from: URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021361s013lbl.pdf
- 89 **Trapnell CB**, Connolly M, Pentikis H, Forbes WP, Bettenhausen DK. Absence of effect of oral rifaximin on the pharmacokinetics of ethinyl estradiol/norgestimate in healthy females. *Ann Pharmacother* 2007; **41**: 222-228 [PMID: 17284510 DOI: 10.1345/aph.1H395]
- 90 **Pentikis HS**, Connolly M, Trapnell CB, Forbes WP, Bettenhausen DK. The effect of multiple-dose, oral rifaximin on the pharmacokinetics of intravenous and oral midazolam in healthy volunteers. *Pharmacotherapy* 2007; **27**: 1361-1369 [PMID: 17896891 DOI: 10.1592/phco.27.10.1361]
- 91 **Bass NM**, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, Sigal S, Sheikh MY, Beavers K, Frederick T, Teperman L, Hillebrand D, Huang S, Merchant K, Shaw A, Bortey E, Forbes WP. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010; **362**: 1071-1081 [PMID: 20335583 DOI: 10.1056/NEJMoa0907893]
- 92 **Scarpellini E**, Giorgio V, Gabrielli M, Filoni S, Vitale G, Tortora A, Ojetti V, Gigante G, Fundaro C, Gasbarrini A. Rifaximin treatment for small intestinal bacterial overgrowth in children with irritable bowel syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; **17**: 1314-1320 [PMID: 23740443]
- 93 **Ponziani FR**, Pecere S, Lopetuso L, Scaldaferri F, Cammarota G, Gasbarrini A. Rifaximin for the treatment of irritable bowel syndrome - a drug safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf* 2016; **15**: 983-991 [PMID: 27149541 DOI: 10.1080/14740338.2016.1186639]
- 94 **Stecher B**, Maier L, Hardt WD. 'Blooming' in the gut: how dysbiosis might contribute to pathogen evolution. *Nat Rev Microbiol* 2013; **11**: 277-284 [PMID: 23474681 DOI: 10.1038/nrmicro2989]

Рецензент: Giamarellos-Bourboulis EJ, Tosetti C S-Редактор: Qi Y

L-Редактор: A E-Редактор: Zhang FF



