

Рифаксимин-альфа и другие кристаллические формы рифаксимины: есть ли отличия?

С. К. ЗЫРЯНОВ, *Е. А. БАЙБУЛАТОВА

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Rifaximin-Alpha and Other Crystalline Forms of Rifaximin: Are There Any Differences?

S. K. ZYRYANOV, *E. A. BAYBULATOVA

RUDN University, Moscow

Рифаксимин — антибиотик, для которого характерен полиморфизм. У рифаксимины существуют различные кристаллические формы с разными фармакологическими характеристиками. Рифаксимин действует локально в пищеварительном тракте, поэтому важно, чтобы его абсорбция была минимальной, а концентрация в просвете кишечника высокой. Абсорбция в кишечнике других кристаллических форм рифаксимины более значима по сравнению с рифаксимин- α (Альфа Нормикс®). Различия в фармакокинетике кристаллических форм рифаксимины могут влиять на его эффективность и безопасность, особенно у пациентов с хроническими заболеваниями (состояние иммунодефицита и в условиях «leaky gut» на фоне цирроза печени), которым требуются длительные курсы терапии. Рифаксимин- α (Альфа Нормикс®) обладает уникальным действием, так как кроме местного антибактериального действия демонстрирует эубиотический эффект и обладает противовоспалительными свойствами. Учитывая разнообразные механизмы действия, рифаксимин- α положительным образом модулирует микробиоту кишечника.

Ключевые слова: полиморфизм, рифаксимин- α , растворимость, биодоступность, антибиотик местного действия, синдром раздраженного кишечника (СРК), синдром избыточного бактериального роста (СИБР), симптоматическая неосложнённая дивертикулярная болезнь (СНДБ), диарея путешественников, печёночная энцефалопатия.

Rifaximin is an antibiotic characterized by polymorphism. It has various crystalline forms with different pharmacological characteristics. Rifaximin acts locally in the digestive tract, therefore it is important for the absorption to be minimal and for concentration in the intestinal lumen to be high. The absorption of other crystalline forms of rifaximin in the intestine is greater than that of rifaximin- α (Alpha Normix®). Differences in pharmacokinetics of the crystalline forms of rifaximin may affect its effectiveness and safety, especially in patients with chronic diseases (immunodeficiency and leaky gut against the background of liver cirrhosis) who require long courses of therapy. Rifaximin- α (Alpha Normix®) is unique as it has eubiotic and anti-inflammatory properties in addition to local antibacterial effect. Given its diverse mechanisms of action, rifaximin- α positively modulates gut microbiota.

Keywords: polymorphism, rifaximin- α , solubility, bioavailability, local antibiotic, irritable bowel syndrome (IBS); bacterial overgrowth syndrome (BOS); symptomatic uncomplicated diverticular disease (SUDD), traveler's diarrhea, hepatic encephalopathy.

Введение

В 2008 г. в России появился новый невсасывающийся (кишечный) антибактериальный препарат Альфа Нормикс® (рифаксимин- α). Это полусинтетический антибиотик, относящийся к группе рифампицина. Он был получен в результате экспериментального синтеза в 1982 г. компанией «Alfa Wassermann SpA» (Bologna, Италия).

Рифаксимин- α является пероральным антибиотиком широкого спектра действия с антимикробной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных аэробных и ана-

эробных бактерий. Он практически не всасывается в ЖКТ и поэтому имеет очень благоприятный профиль безопасности. Доказано, что рифаксимин- α эффективен при лечении диареи путешественников, синдрома раздражённого кишечника, синдрома избыточного роста микроорганизмов в кишечнике и печёночной энцефалопатии. Кроме того, имеются доказательства положительного эффекта рифаксимины- α в лечении симптоматической неосложнённой дивертикулезной болезни (СНДБ) и в профилактике рецидивирующего дивертикулита. Развитие лекарственной устойчивости во время терапии рифаксимин- α маловероятно из-за минимальной системной абсорбции и ограниченной перекрёстной резистентности рифаксимины- α с другими анти-

© С. К. Зырянов, Е. А. Байбулатова, 2020

*Адрес для корреспонденции: E-mail: baybulatova-ea@rudn.ru

микробными средствами. В этом обзоре рассматривается роль рифаксимины- α в лечении желудочно-кишечных заболеваний и влияние кристаллической формы рифаксимины на эффективность и безопасность терапии.

1. Терапевтический эффект рифаксимины зависит от его кристаллической формы

Многие химические соединения обладают полиморфизмом. Полиморфизм — это способность вещества в твёрдом состоянии существовать в различных кристаллических формах при одном и том же химическом составе. Химические и физические свойства кристаллических форм, включая растворимость, могут различаться, что может существенно повлиять на всасывание *in vivo*. Это особенно важно для фармацевтических препаратов, так как может повлиять на эффективность и безопасность лекарственных средств [1].

Рифаксимин (4-дезоксид-4'-метилпиридо[1', 2'-1,2]имидазо-[5,4-с]рифамидин SV) является полусинтетическим антибиотиком [2] местного действия с широким спектром, включающим грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные организмы [3–9], для которого характерен полиморфизм (табл. 1).

Таблица 1. Активность рифаксимины- α *in vitro* [10]

Грамположительные микроорганизмы	Грамотрицательные микроорганизмы
Аэробные	
<i>Streptococcus</i> spp.	<i>Escherichia coli</i>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Shigella</i> spp.
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Salmonella</i> spp.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Streptococcus epidermidis</i>	<i>Proteus</i> spp.
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Peptococcus</i> spp.
	<i>Peptostreptococcus</i> spp.
	<i>Vibrio cholerae</i>
Анаэробные	
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Clostridium difficile</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Peptococcus</i> spp.	<i>Helicobacter pylori</i>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	

Механизм действия рифаксимины обусловлен необратимым связыванием бета-субъединицы фермента бактерий, ДНК-зависимой РНК-полимеразы, что приводит к ингибированию синтеза РНК и белков бактерий. Препарат оказывает бактерицидное действие в отношении чувствительных микроорганизмов.

Существуют более 10 кристаллических форм рифаксимины, наиболее часто описываемые из которых — α , β , γ , ϵ , σ . В дополнение к кристаллическим формам, существует также аморфная форма рифаксимины. Аморфная форма состоит из неупорядоченных молекулярных структур и не имеет кристаллической решетки [11, 12].

Исследования *in vitro* показали разную скорость растворения и растворимость этих кристаллических форм, а исследования *in vivo* на собаках выявили значительные различия в их фармакокинетическом профиле [13].

2. Кристаллическая α форма рифаксимины обеспечивает минимальное всасывание в просвете ЖКТ

Различные химико-физические свойства кристаллических форм (стабильность, химическая реактивность, скорость растворения и растворимость) могут значительно изменить биодоступность каждой молекулы, тем самым влияя на её фармакокинетические и фармакодинамические свойства [14].

Исследование на собаках показало низкое системное всасывание кристаллических форм α и β , при этом всасывание рифаксимины ϵ было в шесть раз выше, а всасывание рифаксимины γ в 400 раз выше (рис. 1) [13]. α -, β - и ϵ -формы демонстрируют незначительное всасывание и, сле-

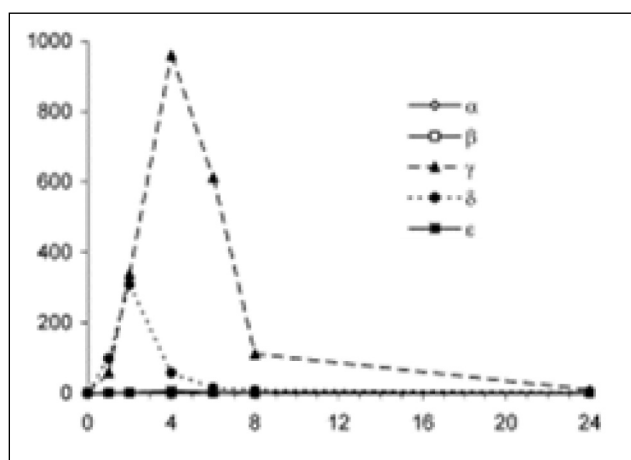


Рис. 1. Средний профиль концентрации-времени рифаксимины α -, β -, γ -, δ - и ϵ -формы после приема внутрь 100 мг кг^{-1} у четырех собак [13].

довательно, оказывают местное действие в желудочно-кишечном тракте, что обеспечивает превосходную переносимость. С другой стороны, δ -форма и, в особенности, γ -форма демонстрируют высокую биодоступность, более характерную для препаратов системного действия. Если любая из кристаллических форм рифаксимины будет обладать высокой степенью всасывания в ЖКТ и высокой биодоступностью, то существует риск потенциальной селекции бактериальных штаммов, устойчивых к рифаксимины.

Средние фармакокинетические параметры пяти кристаллических форм представлены в табл. 2.

Наличие среди них штаммов *Mycobacterium tuberculosis* может привести к развитию перекрё-

Таблица 2. Исследование биодоступности кристаллических форм рифаксими́на у собак. Среднее \pm СОС фармакокинетических параметров после перорального введения 100 мг кг⁻¹ ($n=4$) [13]

Форма рифаксими́на	C_{\max}^a нг мл ⁻¹	t_{\max}^b ч	$AUC_{0-24ч}^c$ нг ч мл ⁻¹	AUC_{0-inf}^d нг ч мл ⁻¹
α	2,6 \pm 0,7	4	17 \pm 7	17 \pm 7
β	1,1 \pm 0,6	4	10 \pm 7	12 \pm 8
γ	1085,1 \pm 78,7	2	4795 \pm 4120	4894 \pm 4107
δ	308,3 \pm 224,1	2	801 \pm 517	830 \pm 515
ϵ	6,9 \pm 5,1	4	42 \pm 35	77 \pm 42

Примечание. ^a — максимальная наблюдаемая концентрация в плазме крови; ^b — время с момента введения до достижения C_{\max} ; значения представлены как медианы; ^c — площадь под кривой «концентрация-время» от момента введения препарата до последнего отбора образца (через 24 ч после введения препарата); ^d — площадь под кривой «концентрация-время» с экстраполяцией до бесконечности.

стойкой устойчивости к рифампицину, соединению того же класса, что и рифаксимин, которое широко используется в комбинации с другими препаратами для лечения туберкулёза [15, 16].

Рифаксимин- α продемонстрировал очень высокую степень безопасности, даже при непрерывном приёме (в стандартных терапевтических дозах) в течение 6 мес., а его минимальное системное всасывание (не более 1%) или отсутствие системного всасывания объясняют профиль нежелательных явлений, соответствующий профилю плацебо. После перорального приёма концентрация рифаксими́на- α в плазме очень низкая (менее 10 нг/мл) не только у здоровых людей, но и у пациентов с повреждённой слизистой оболочкой кишечника [17, 18].

Минимальное всасывание α -формы рифаксими́на в плазму крови снижает риск системных побочных эффектов, внекишечных лекарственных взаимодействий с другими препаратами, а у пациентов с заболеваниями печени и почек нет необходимости в коррекции дозы [17]. Использование других кристаллических форм или аморфной формы рифаксими́на с более высоким и часто непредсказуемым всасыванием не может гарантировать хорошую переносимость препарата. Этот вопрос наиболее важен для хронических пациентов, кому требуются длительные курсы терапии, особенно на фоне иммунодефицитных состояний и в условиях «leaky gut» (цирроз печени) [19].

3. Рифаксимин- α создает высокую концентрацию действующего вещества в просвете кишечника

Эффективность терапии рифаксими́ном- α определяется высокой степенью концентрации препарата в просвете кишечника, которая составляет около 8000 мкг/мл через три дня терапии в дозе 800 мг/день [20]. Данная концентрация необходи-

ма для получения антимикробного эффекта в отношении большей части энтеропатогенных бактерий [21]. Терапия бактериологического поражения кишечника является примером того, как применение максимальной дозы препарата способствует лучшему терапевтическому эффекту [22].

У антибиотика с низким всасыванием, предназначенного для местного антимикробного действия (т. е. действия в желудочно-кишечном тракте), системное всасывание может привести к снижению местной биодоступности и возможно-му развитию системных побочных эффектов [23].

4. Рифаксимин- α характеризуется отсутствием бактериальной резистентности [24]

Антибактериальную активность *in vitro* оценивают, определяя минимальную подавляющую концентрацию (МПК) препарата против бактерий клинических штаммов.

Концентрация рифаксими́на- α в ЖКТ значительно превышает МПК. Например, содержание препарата в фекалиях после перорального приёма варьирует от 4000 до 8000 мкг/г стула, что в 160–250 раз выше МПК₉₀ для различных возбудителей кишечных инфекций [18].

Возможное развитие устойчивости к рифаксими́ну- α обусловлено пошаговой перестройкой хромосомы в области локализации гена ДНК-зависимой РНК-полимеразы. Формирование устойчивости вследствие хромосомального механизма — более редкое явление, чем опосредованный плазмидами перенос [18]. Развитие устойчивости к рифаксими́ну- α детально изучено на нескольких аэробных (грамотрицательных и грамположительных) и анаэробных штаммах. Спонтанный (самостоятельный) отбор устойчивых штаммов среди анаэробов наблюдали редко: только у нескольких видов анаэробов отмечено спонтанное возникновение устойчивых мутантных штаммов [18]. Устойчивые к рифаксими́ну- α аэробные грамположительные кокки легче формируются в аэробных, чем в анаэробных условиях [18]. По сравнению с грамположительными, грамотрицательные бактерии с лекарственной устойчивостью образовывались реже [18], поскольку анаэробная среда затрудняет отбор рифаксими́ноустойчивых энтеробактерий, можно предположить, что во время терапии данным препаратом вероятность появления резистентных штаммов в ЖКТ (преимущественно анаэробная среда) невысока. Таким образом, возникновение устойчивых к рифаксими́ну- α бактерий *in vivo* должно быть достаточно редким феноменом.

Частота развития резистентности у штаммов *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Bacteroides*, *Clostridium* и анаэробных кокков после короткого курса (5 дней) терапии антибиотиком (800 мг/сут)

достигает 30–90% [18]. Аналогичные результаты наблюдали после окончания терапии у 10 пациентов с печёночной энцефалопатией, которые получали рифаксимин- α в дозе 1200 мг/сут в течение 5 дней [18]. Впрочем, после завершения терапии наблюдали исчезновение устойчивости бактерий (рис. 2), хотя скорость этого процесса у разных микроорганизмов существенно варьировала. У аэробных бактерий резистентность исчезала быстро, тогда как анаэробные бактерии, особенно грамотрицательные палочки, приобретали чувствительность к рифаксиминому- α медленно. Тем не менее, через 3 мес. после окончания терапии устойчивых штаммов в испражнениях не обнаруживали [18]. Следует подчеркнуть, что при ультракоротком курсе терапии антибиотиком, принятом для лечения диареи путешественников, риск появления устойчивых штаммов очень мал [18].

5. Рифаксимин- α обладает дополнительными свойствами, которые усиливают его антибактериальное действие

- **Предотвращает транслокацию бактерий из кишечника [25, 26]**

Борьба с бактериальной транслокацией нередко оказывается более значимым в клиническом аспекте методом борьбы с печёночной энцефалопатией, нежели традиционные методы лечения.

К дополнительным факторам, влияющим на транслокацию бактерий, относится кишечное воспаление и изменения системы иммунного надзора кишечника. Так, у пациентов с циррозом печени имеется воспаление двенадцатиперстной кишки, что может способствовать повышенной кишечной проницаемости [27, 28]. У крыс с циррозом печени в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника и брыжеечных лимфатических узлах увеличено количество активированных дендритных клеток CD103+, сочетающиеся с определяемой бактериальной ДНК, но при отсутствии жизнеспособных бактерий в брыжеечных лимфатических узлах. В то же время у крыс с жизнеспособными бактериями в брыжеечных лимфатических узлах дендритные клетки CD103+ не активированы, что свидетельствует о толерантности и истощении. Действуя внутри кишечника, рифаксимин- α предотвращает транслокацию бактерий и снижает активацию и функционирование дендритных клеток CD103+, что свидетельствует о том, что бактериальная транслокация связана скорее с кишечной микробиотой, чем с организмом «хозяина» [29].

Хотя кишечная микробиота участвует в развитии заболевания печени ещё на этапе, предшествующем циррозу печени, патологические функции кишечной микробиоты изменяются и

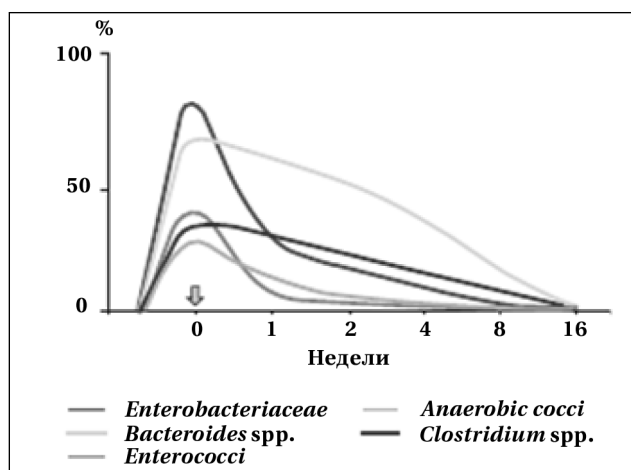


Рис. 2. Исчезновение устойчивых к рифаксиминому- α бактерий из кишечника человека после прекращения лечения этим антибиотиком (неделя 0) [18].

По оси абсцисс указано время (недели) после отмены препарата.

на последующих этапах его развития. Транслоцируемые жизнеспособные бактерии и продукты жизнедеятельности микроорганизмов играют важную роль в развитии клинических осложнений, ассоциированных с терминальной стадией болезни печени. Решающим фактором смертности данной группы пациентов может оказаться транслокация бактерий, а не дисфункция печени.

- **Препятствует прикреплению бактерий к слизистой кишечника [25, 30]**

Рифаксимин- α влияет на физиологию эпителиальных клеток, что выражается в изменении инвазивной способности кишечных патогенов и воспаления, и даёт основание предполагать, что рифаксимин- α оказывает цитопротективный эффект против бактериальной колонизации и инфекции [31].

Предварительная обработка рифаксимином- α энтероагрегативной *E.coli* приводит к снижению бактериальной адгезии к эпителиальным клеткам (HEp-2 (гортаны)) без влияния на их жизнеспособность. Этот механизм, вероятно, включает прямые рифаксимин-опосредованные изменения клеток HEp-2, которые, в свою очередь, влияют на бактериальную адгезию (прямо, косвенно или и то, и другое). Кроме того, наблюдение зависимости эффектов от времени и концентрации позволило предположить, что опосредованный рифаксимином- α процесс изменяет клеточные параметры, важные для прикрепления энтероагрегативной *E.coli*. Снижение барьерной адгезии может частично объяснить благотворное действие рифаксиминома- α при желудочно-кишечных заболеваниях.

- **Оказывает эубиотическое действие [32]**

Хотя рифаксимин- α обладает антибактериальными свойствами, он оказывает минимальное отрицательное влияние на общую микробиоту ки-

шечника. Кроме того, препарат продемонстрировал эубиотический эффект, поскольку он стимулирует рост полезных видов бактерий, в том числе лактобацилл и бифидобактерий (рис. 3) [32, 33].

Рифаксимин- α , в моделях *in vitro* или *ex vivo* и у человека приводит к увеличению «здоровых бактерий» и изменению состава бактериальных метаболитов в кишечнике [34].

В исследованиях на пациентах с печёночной энцефалопатией было показано, что рифаксимин- α снижает эндотоксемию, уровни вторичных желчных кислот и вредных метаболитов, которые были положительно коррелированы с *Bacteroidaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Porphyromonadaceae*, несмотря на умеренное изменение состава микробиоты стула [35–37].

Л. Вагай и соавт. [35] не обнаружили существенных изменений в микробиоте до и после лечения рифаксимин- α , но наблюдалось снижение таксонов *Veillonellaceae* и тенденция к увеличению *Eubacteriaceae*.

Д.Ху и соавт. [38] в двух моделях висцеральной гипералгезии животных, имитирующих воспалительное заболевание кишечника, показали, что рифаксимин- α после перорального введения крысам приводит к росту лактобацилл и значительному снижению содержания *Clostridiaceae*, *Erysipelothrichaceae* и *Peptostreptococcaceae*.

Кроме того, в непрерывной культуре кишечной модели, колонизированной фекальной микробиотой пациентов, страдающих болезнью Крона, рифаксимин- α не влиял на разнообразие микробиоты кишечника, вызывая при этом увеличение количества «здоровых бактерий», таких как *Bifidobacterium*, *Atopobium* и *Faecalibacterium prausnitzii* [34]. Наблюдался также сдвиг в микробном метаболизме, о чём свидетельствует увеличение содержания короткоцепочечных жирных кислот, пропанола, деканола, неанона и ароматических органических соединений, а также снижение содержания этанола, метанола и глутамата.

• **Проявляет противовоспалительную активность [39]**

Рифаксимин- α также продемонстрировал хорошие противовоспалительные свойства [39]. В частности, он подавлял кишечное и системное воспаление за счёт сохранения эпителиальной функции (например, ограничения бактериальной транслокации), а также за счёт прямой противовоспалительной активности. Было показано, что субингибирующие концентрации рифаксимина- α изменяют профиль экспрессии цитокинов (например, снижение уровня интерлейкина-8 и матриксной металлопротеиназы-9) [40].

Рифаксимин- α является агонистом кишечник-специфического рецептора человека — прегнан Х рецептор (PXR). Недавние исследования на мышах дали представление о новой функции

для прегнан Х рецептора при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК). Механизм защитного действия активации прегнан Х рецептора при ВЗК до конца не выяснен, но частично обусловлен ослаблением сигнального действия ядерного фактора NF- κ B, что приводит к снижению экспрессии таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкины (ИЛ-10, ИЛ-1 β) и фактор некроза опухоли- α . Таким образом, прегнан Х рецептор может быть новой мишенью для терапии ВЗК, и потенциальная терапевтическая ценность рифаксимина- α при ВЗК может быть частично обусловлена его свойствами активации прегнан Х рецептора [41].

Эффективность рифаксимина- α в снижении передачи сигналов NF- κ B PXR-зависимым образом продемонстрирована в первичных эпителиальных клетках толстой кишки человека, а также в биоптатах толстой кишки человека [42].

Профилактическая и терапевтическая роль рифаксимина- α в экспериментальных моделях ВЗК была также продемонстрирована на PXR-гуманизированных мышах, где рифаксимин- α не только предотвращал ВЗК до воспалительного ответа, но и уменьшал симптомы после начала колита [43].

Л. Терс и соавт. [44] представили доказательства того, что PXR-агонисты могут усиливать заживление ран в монослоях эпителиальных клеток кишечника за счёт активации p38 MAP киназозависимой миграции клеток. Заживление ран, вызванное агонистами PXR, происходит при отсутствии повышенной пролиферации клеток.

• **Снижает вирулентность бактерий [25]**

На фоне применения рифаксимина- α отмечается модификация вирулентности энтеротоксигенных штаммов кишечной палочки.

Рифаксимин- α мало влияет на снижение бактериальной нагрузки как грамположительной, так и грамотрицательной флоры толстой кишки. В клинических испытаниях по диарее путешественников рифаксимин- α показал низкую скорость эрадикации патогена из образцов стула, но при этом он уменьшал симптомы кишечной инфекции. Такая клиническая эффективность может быть обусловлена изменением факторов вирулентности кишечных бактериальных патогенов, не убивая их, как это наблюдается при субтерапевтическом уровне препарата. Субингибиторные концентрации рифаксимина- α изменяли вирулентность энтеротоксигенной *E.coli* и энтероагрегативной *E.coli*, а также *Shigella sonnei*. Экспрессия энтеротоксигенных факторов вирулентности *E.coli*, в том числе термостабильных и жаростойких энтеротоксинов и поверхностных адгезионных кишечносвязывающих факторов, снижалась при воздействии субингибиторных концентраций рифаксимина- α [45].

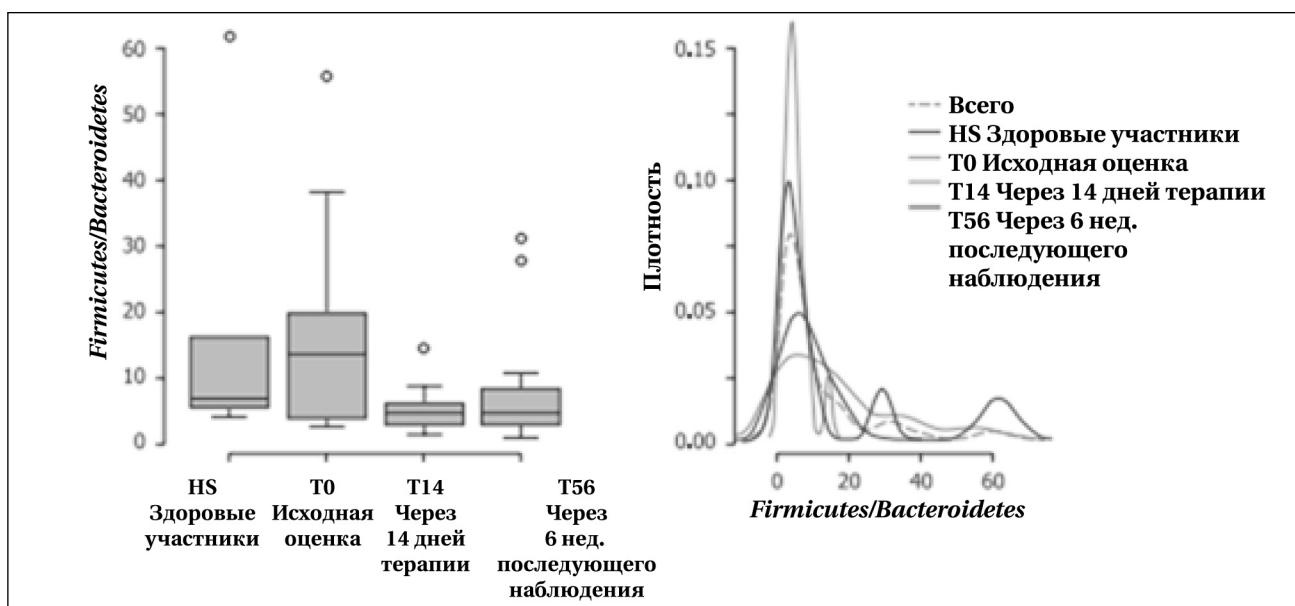


Рис. 3. Эубиотическое влияние рифаксими́на- α на микробиоту кишечника у пациентов с запором, связанным с синдромом раздражённого кишечника [33].

Кроме того, рифаксими́н- α вызывает морфологические изменения как у восприимчивых, так и у резистентных штаммов бактерий в концентрациях до 1/32 от МИК. Рифаксими́н- α подавляет процесс переноса плазмид у различных видов бактерий более чем на 99% и снижает жизнеспособность и вирулентность бактерий, даже несмотря на то, что у них развивается резистентность, что позволяет предположить, что воздействие Рифаксими́на- α в субингибиторной концентрации, может подавлять вирулентность патогена [46].

6. Уникальные свойства рифаксими́на- α обеспечивают его высокую эффективность в клинической практике

А. В лечении инфекционных диарей, в том числе диареи путешественников [18]:

- уменьшает продолжительность заболевания [47, 48];
- профилактирует его развитие даже при однодневном приеме А [18];
- обладает низким риском развития НЯ [47, 48].

Диарея путешественников определяется как учащённый до 3 и более раз/сут неоформленный стул или любое изменение поведения кишечника при перемене места постоянного жительства. Возбудителями могут быть любые известные кишечные патогены (бактерии в 80% случаев) в зависимости от их превалирования в отдельных географических регионах. Эффекты рифаксими́на- α при кишечных инфекциях — уменьшение

симптомов и длительности заболевания, эрадикация фекальных патогенов.

Н. Gomi и соавт. [49] *in vitro* тестировали антимикробную активность рифаксими́на- α в отношении кишечных патогенов, выделенных из образцов стула лиц с диареей путешественников, посетивших разные регионы мира (Индию, Мексику, Ямайку и Кению) — всего исследовано 284 вида (энтеротоксигенные и энтероагрегирующие кишечные патогены, семейства сальмонелл, шигелл, аэромонад, компиобактера, нехолерных вибрионов).

Показан эффект рифаксими́на- α , который позволяет рассматривать препарат как действенное средство для профилактики и лечения диареи путешественников. В последующем был выполнен целый ряд клинических исследований, которые позволили подтвердить эффективность рифаксими́на- α [50–56].

Б. В профилактике развития всех осложнений цирроза печени [57]:

- снижает относительный риск развития спонтанного бактериального перитонита, кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, гепаторенального синдрома и печёночной энцефалопатии (ПЭ) [57];
- значительно уменьшает развитие осложнений цирроза печени [58];
- повышает продолжительность жизни больных с циррозом печени [58].

Широкий антибактериальный спектр рифаксими́на- α способствует снижению патогенной кишечной бактериальной нагрузки, которая обуславливает некоторые патологические состояния. Рифаксими́н- α снижает:

— образование бактериями аммиака и других токсических соединений, которые в случае тяжёлого заболевания печени, сопровождающегося нарушением процесса детоксификации, участвуют в патогенезе и симптоматике ПЭ;

— повышенную пролиферацию бактерий при синдроме избыточного роста микроорганизмов в кишечнике.

Рифаксимин- α связан с улучшением когнитивной функции и эндотоксемии у пациентов с минимальной ПЭ, что сопровождается изменением бактериальных связей с метаболитами в кишечнике (изменения метаболома) без значимого изменения численности микробов [59].

Эффективность рифаксимина- α у пациентов с ПЭ подтверждена в ряде клинических плацебо-контролируемых исследований, а также в сравнительных исследованиях [60–63].

Данные открытого исследования показали, что непрерывная терапия рифаксимином- α обеспечивала продолжительную защиту от рецидивов ПЭ [64].

В. У пациентов с синдромом избыточного бактериального роста (СИБР) и синдромом раздраженного кишечника (СРК):

- Уменьшает симптомы СИБР [65].

- Нормализует показатели дыхательного водородного теста у пациентов с СИБР [65].

Под СИБР понимается патологическое состояние, в основе которого лежит повышенное заселение тонкой кишки, преимущественно фекальной микрофлорой, сопровождающееся хронической диареей и мальабсорбцией, в первую очередь жиров и витамина В₁₂.

В настоящий момент в клинической практике препаратом выбора для устранения избыточного бактериального роста в тонкой кишке является невсасывающийся кишечный антибиотик Альфа Нормикс® (рифаксимин- α).

В 2011 г. опубликованы результаты 2 сходных по структуре многоцентровых плацебо-контролируемых исследований III фазы (TARGET-1 и TARGET-2), в которых пациенты с СРК (623 и 637, соответственно; всего 1260) без запора (по Римским критериям II) принимали рифаксимин- α 550 мг или плацебо 3 раза в день в течение 2 нед. с последующим проспективным наблюдением в течение 10 нед. В обоих исследованиях продемонстрировано достоверное преимущество рифаксимина- α по сравнению с плацебо в купировании общей симптоматики СРК в течение как минимум 2 нед. и в первые 4 нед. после окончания лечения («первичная конечная точка») (в исследовании TARGET-1 40,8% против 31,2%, соответственно, $p=0,01$; в исследовании TARGET-2 40,6 и 32,2%, соответственно, $p=0,03$). За этот же период показано уменьшение метеоризма при приёме рифаксимина- α по сравнению с плацебо (в исследо-

вании TARGET-1 — 39,5% против 28,7%, $p=0,005$; в исследовании TARGET-2 — 41% против 31,9 %, $p=0,02$).

При дальнейшем наблюдении улучшение общих симптомов также оказалось сопоставимо в обоих исследованиях [66, 67].

В одной из обзорных работ отмечено, что применение рифаксимина- α привело к купированию клинических проявлений СИБР у 33–92% пациентов и редукции СИБР у 84% больных с СРК [68]. Также наблюдается существенно лучшая переносимость рифаксимина- α [69] и меньшая частота возникновения побочных эффектов [70] по сравнению с системными и другими внутрикишечными (невсасывающимися) антибиотиками.

Проводилось большое количество исследований для сравнения рифаксимина- α с другими антибиотиками. В них была показана большая эффективность (63,4–70,0%) рифаксимина- α по критерию нормализации водородного дыхательного теста [71], достоверное снижение пиковой и общей экскреции водорода [72–75].

- Способствует долговременному улучшению симптомов СРК [76].

Долгосрочные исследования СРК показали, что клинически значимые изменения чувствительности бактерий к другим классам антибиотиков, появление патогенных бактерий, возникновение условно-патогенных инфекций и изменение общей микробиоты отсутствовали [77].

Г. У пациентов с симптоматической неосложнённой дивертикулярной болезнью (СНДБ)

- уменьшает выраженность симптомов заболевания [78, 79];

- способствует профилактике развития дивертикулита [78, 79].

Дивертикулёз является распространённым (>60% после 70 лет) состоянием, а СНДБ является трудным в лечении заболеванием [80].

У пациентов с дивертикулярной болезнью наблюдается истощение членов микробиоты с противовоспалительными свойствами, включая IV кластер *Clostridium*, IX кластер *Clostridium*, *Fusobacterium* и *Lactobacillaceae* [81].

Изменения микробиоты коррелируют с иммунной активацией слизистой оболочки [82].

Было показано, что снижение избыточного бактериального роста с помощью рифаксимина- α [80] снижает выработку Н₂ в толстой кишке и симптомы газообразования. Кроме того, антибиотикотерапия вызывает увеличение средней массы стула у пациентов, постоянно потребляющих клетчатку, скорее всего, из-за снижения распада клетчатки, что обусловлено сокращением популяций бактерий. Оба эффекта способствуют снижению внутрипросветного давления и приводят к облегчению боли [83].

Руководство GRIMAD (Итальянская группа по изучению дивертикулярной болезни) [84] и ру-

ководство SICCR (Итальянское общество хирургии толстой и прямой кишки) [85] указывают на преимущество рифаксими́на- α (в дополнение к растворимой или нерастворимой клетчатке) в облегчении симптомов у пациентов с СНДБ [86].

Д. В составе комплексного лечения хронических заболеваний кишечника [17]

- снижает степень активности болезни Крона при добавлении к основной терапии;
- способствует достижению ремиссии у некоторых пациентов с лёгким или среднетяжёлым обострением язвенного колита [87].

У пациентов с болезнью Крона рифаксимин- α , не изменяя общей структуры микробиоты толстой кишки человека, повышает количество бифидобактерий и приводит к изменению метаболического профиля, связанного с потенциальным благоприятным эффектом для носителя [88].

Е. Для профилактики послеоперационных осложнений у пациентов, у которых планируется проведение колоректальных хирургических вмешательств [17, 89], а кроме того:

- сокращает время послеоперационной госпитализации [89];
- способствует уменьшению болевого синдрома [90].

В хирургии толстой кишки проблема профилактики гнойно-септических осложнений является одной из наиболее актуальных. Исследования показывают, что применение антибиотиков позволяет уменьшить частоту гнойно-септических осложнений до 10–30% [91–94].

Пероральная и комбинированная антибиотикопрофилактика, включающая рифаксимин- α , встречается в литературе как один из рекомендуемых режимов при операциях на толстой кишке.

Использование препарата, активного в просвете кишки, снижает микробную обсеменённость кишки и, соответственно, контаминацию операционной раны, а также транслокацию эндогенной микрофлоры [95].

Результаты клинических исследований, полученные с рифаксимин- α , не могут быть распространены на другие кристаллические формы или аморфную форму рифаксими́на, поскольку в последнем случае системное поглощение может быть совершенно непредсказуемым. Патентная защита рифаксими́на- α (Альфа Нормикс®) сохраняется до 2024 г.

Выводы

Уникальная кристаллическая α форма препарата Альфа Нормикс®:

1. Обеспечивает минимальное всасывание в просвете ЖКТ:

- менее 1% рифаксими́на- α абсорбируется из ЖКТ при приёме внутрь [17];

- концентрация препарата в плазме после перорального приёма очень низкая (менее 10 нг/мл) не только у здоровых людей, но и у пациентов с повреждённой слизистой оболочкой кишечника [17, 18].

2. Создаёт высокую концентрацию действующего вещества в просвете кишечника:

- концентрация препарата в просвете кишечника значительно превосходит минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для основных кишечных патогенных и условно-патогенных микроорганизмов [17, 18].

3. Характеризуется отсутствием бактериальной резистентности:

- высокая концентрация рифаксими́на- α в просвете кишечника является неблагоприятным условием для образования резистентных штаммов [24];

- резистентные штаммы исчезают из кишечника после прекращения терапии, так как являются нестабильными и не способны колонизировать ЖКТ [24].

4. Обладает дополнительными свойствами, которые усиливают его антибактериальное действие:

- предотвращает транслокацию бактерий из кишечника [25, 26];
- препятствует прикреплению бактерий к слизистой кишечника [25, 30];
- оказывает эубиотическое действие [32];
- снижает вирулентность бактерий [25];
- проявляет противовоспалительную активность [39].

5. Обеспечивает его высокую эффективность в клинической практике:

А. Рифаксимин- α эффективен в лечении инфекционных диарей, в том числе диареи путешественников [18]:

- уменьшает продолжительность заболевания [47, 48];

- профилактирует его развитие даже при однодневном приёме [18];

- обладает низким риском развития НЯ [47, 48].

Б. В профилактике развития всех осложнений цирроза печени [57]:

- снижает относительный риск развития спонтанного бактериального перитонита, кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, гепаторенального синдрома и печёночной энцефалопатии [57];

- значительно уменьшает развитие осложнений цирроза печени [58];

- повышает продолжительность жизни больных с циррозом печени [58].

В. У пациентов с СИБР и СРК:

- уменьшает симптомы СИБР [65];

— нормализует показатели дыхательного водородного теста у пациентов с СИБР [65];

— способствует долговременному улучшению симптомов СРК [76].

Г. У пациентов с симптоматическим неосложнённым дивертикулезом:

— уменьшает выраженность симптомов заболевания [78, 79];

— способствует профилактике развития дивертикулита [78, 79].

Д. В составе комплексного лечения хронических заболеваний кишечника [17]:

— снижает степень активности болезни Крона при добавлении к основной терапии;

— способствует достижению ремиссии у некоторых пациентов с легким или среднетяжелым обострением язвенного колита [47].

Е. Для профилактики послеоперационных осложнений у пациентов, у которых планируется проведение колоректальных хирургических вмешательств [17, 89], а кроме того:

— сокращает время послеоперационной госпитализации [89];

— способствует уменьшению болевого синдрома [90].

ЛИТЕРАТУРА

- Huang L.F., Tong W.Q. Impact of solid state properties on developability assessment of drug candidates. *Adv Drug Delivery Rev* 2004; 56 (3): 321–334. doi: 10.1016/j.addr.2003.10.007.
- Marchi E., Montecchi L. Imidazo-rifamycin derivatives with antimicrobial utility US Patent, 1982 No. 4,341,785.
- Jiang Z.D., 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. doi: 10.1128/aac.44.8.2205-2206.2000.
- Hoover W.W., Hugh Gerlach E., Hoban D.J. et al. Antimicrobial activity and spectrum of Rifaximin, a new topical Rifamycin derivative. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993; 16 (2): 111–118. doi: 10.1016/0732-8893(93)90004-q.
- Jiang Z.D., DuPont H.L. Rifaximin: *in vitro* and *in vivo* antibacterial activity. A review. *Chemotherapy* 2005; 51 (Suppl 1): 67–72. doi: 10.1159/000081991.
- Ericsson C.D., DuPont H.L. Rifaximin in the treatment of infectious diarrhea, *Chemotherapy* 2005; 51 (Suppl 1): 73–80. doi: 10.1159/000081992.
- Baker D.E. Rifaximin: a nonabsorbed oral antibiotic. *Rev Gastroenterol Disord* 2005; 5 (1): 19–30.
- Lamanna A., Orsi A. *In vitro* activity of rifaximin and rifampicin against some anaerobic bacteria, *Chemioterapia* 1984; 3 (6): 365–367.
- Descombe J.J., Dubourg D., Picard M., Palazzini E. Pharmacokinetic study of rifaximin after oral administration in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Res* 1994; 14 (2): 51–56.
- Taylor D.N., Bourgeois A.L., Ericsson C.D. et al. A randomized, double-blind, multicenter study of rifaximin compared with placebo and with ciprofloxacin in the treatment of travelers' diarrhea. *Amer J Trop Med* 2006; 74: 1060–1066.
- Grant D.J.W. Theory and origin of polymorphism. In: Brittain HG, editor. *Polymorphism in pharmaceutical solids*. New York: Marcel Dekker; 1999; 1–34.
- Rodriguez-Spong B., Price C.P., Jayasankar A., Matzger A.J., Rodriguez-Hornedo N. General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supramolecular perspective. *Adv Drug Deliv Rev* 2004; 56: 241–274.
- Viscomi G.C., Campana M., Barbanti M., Grepioni F., Polito M., Confortini D. et al. Crystal forms of rifaximin and their effect on pharmaceutical properties. *Cryst Eng Comm* 2008; 10: 1074–1081.
- Scarpignato C., Barbara G., Lanas L. et al. Management of colonic diverticular disease in the third millennium: Highlights from a symposium held during the United European Gastroenterology Week 2017. *Ther Adv Gastroenterol* 2018; 11: 1–21. doi: 10.1177/1756284818771305.
- Noeske J., Nkamsse P.N. Impact of resistance to antituberculosis drugs on treatment outcome using World Health Organization standard regimens. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002; 96 (4): 429–433.
- Senol G., Komurcuoglu B., Komurcuoglu A. Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in Western Turkey: a retrospective study from 1100-bed teaching hospital. *J Infect* 2005; 50 (4): 306–311.
- Инструкция по медицинскому применению препарата АЛЬФА НОРМИКС®. Дата обращения: 14.04.2020. / Instruksiya po meditsinskomu primeneniyu preparata AL'FA NORMIKS®. Data obrashcheniya: 14.04.2020. [in Russian]
- Экспериментальная и клиническая фармакология селективного кишечного антибиотика рифаксимина. *Педиатрическая фармакология*. — 2008. — № 5 (3). — С. 120–128. / Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya selektivnogo kishchnogo antibiotika rifaksimina. *Pediatricheskaya Farmakologiya* 2008; 5 (3): 120–128. [in Russian]
- Blandizzi C. et al. Is generic rifaximin still a poorly absorbed antibiotic? A comparison of branded and generic formulations in healthy volunteers. *Pharmacol Res* 2014; http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2014.05.001.
- Soro O., Pesce A., Raggi M., Debbia F.A., Schito G.C. Selection of rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* does not occur in the presence of low concentration of rifaximin. *Clin Microbiol Infect* 1997; 3: 147–151.
- Novoa-Farias O., Frati-Munari A.C., Peredo M.A., Flores-Juarez S., Novoa-Garcia O., Galicia-Tapia J. et al. Susceptibility to rifaximin and other antimicrobial agents of bacteria isolated from acute gastrointestinal infections in Mexico. *Rev Gastroenterol Mex* 2016; 81: 3–10.
- Gatta L., Scarpignato C. Systematic review with metaanalysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 604–616.
- Latella G., Pimpo M.T., Sottili S., Zippi M., Viscido A., Chiara-monte M. et al. Rifaximin improves symptoms of acquired uncomplicated diverticular disease of the colon. *Int J Colorectal Dis* 2003; 18: 55–62.
- Brigidi P., Swennen E., Rizzello F., Bozzolascio M., Matteuzzi D. Effects of rifaximin administration on the intestinal microbiota in patients with ulcerative colitis. *J Chemother* 2002 Jun; 14 (3): 290–295. doi: 10.1179/joc.2002.14.3.290.
- Calanni F., Renzulli C., Barbanti M., Viscomi G.C. Rifaximin: beyond the traditional antibiotic activity. *J Antibiot (Tokyo)* 2014 Sep; 67 (9): 667–670. doi: 10.1038/ja.2014.106.
- Fiorucci S., Distrutti E., Mencarelli A. et al. 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 (4): 246–256. doi: 10.1159/000068362.
- Bajaj J.S., Hylemon P.B., Ridlon J.M. et al. Colonic mucosal microbiome differs from stool microbiome in cirrhosis and hepatic encephalopathy and is linked to cognition and inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303 (6): 675–685.
- Bellot P., Francés R., Such J. Pathological bacterial translocation in cirrhosis: pathophysiology, diagnosis and clinical implications. *Liver Int* 20'3; 33 (1): 31–39.
- Miele L., Valenza V., La Torre G. et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009; 49 (6): 1877–1887.
- Brown J.A. et al. Pre-steady state kinetic analysis of the incorporation of anti-HIV nucleotide analogs catalyzed by human X- and Y-family DNA polymerases. *Antimicrob Agents Chemother* Nov 2010. DOI: 10.1128/AAC.01229-10.
- Brown E.L., Xue Q., Jiang Z.D., Xu Y., Dupont H.L. Pretreatment of epithelial cells with rifaximin alters bacterial attachment and internalization profiles. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54 (1): 388–396. doi:10.1128/AAC.00691-09
- Ponziani F.R., Scaldaferrì F., Petito V. The Role of Antibiotics in Gut Microbiota Modulation: The Eubiotic Effects of Rifaximin. *Dig Dis* 2016; 34 (3): 269–278. doi: 10.1159/000443361.
- 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: 309–325.
- Maccaferri S., Vitali B., Klinder A. et al. 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 (12): 2556–2565. doi:10.1093/jac/dkq345
- Bajaj J. S. et al. Modulation of the metabiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. *PLoS ONE* 2013; 8: e60042. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060042
- Kalambokis G. N. et al. Rifaximin improves systemic hemodynamics and renal function in patients with alcohol-related cirrhosis and ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 815–818.
- Kakiyama G. et al. Modulation of the fecal bile acid profile by gut microbiota in cirrhosis. *J Hepatol* 2013; 58 (5): 949–955. doi:10.1016/j.jhep.2013.01.003

38. Xu D. et al. Rifaximin alters intestinal bacteria and prevents stress-induced gut inflammation and visceral hyperalgesia in rats. *Gastroenterology* 2014; 146 (2): 484–496.e4. doi:10.1053/j.gastro.2013.10.026
39. Cianci R. et al. *Scand J Gastroenterol.* 2009; 44: 108–115.
40. Cuomo R., Barbara G., Annibale B. Rifaximin and diverticular disease: position paper of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE). *Dig Liver Dis* 2017; 49: 595–603.
41. Cheng J., Shah Y. M., Gonzalez F. J. Pregnane X receptor as a target for treatment of inflammatory bowel disorders. *Trends Pharmacol Sci* 2012; 33 (6): 323–330. doi:10.1016/j.tips.2012.03.003
42. Mencarelli A. et al. Inhibition of NF-kappaB by a PXR-dependent pathway mediates counter-regulatory activities of rifaximin on innate immunity in intestinal epithelial cells. *Eur J Pharmacol* 2011; 668 (1–2): 317–324. doi:10.1016/j.ejphar.2011.06.058.
43. Cheng J. et al. Therapeutic role of rifaximin in inflammatory bowel disease: clinical implication of human pregnane X receptor activation. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 335 (1): 32–41. doi:10.1124/jpet.110.170225
44. Terc J., Hansen A., Alston L., Hirota S. A. Pregnane X receptor agonists enhance intestinal epithelial wound healing and repair of the intestinal barrier following the induction of experimental colitis. *Eur J Pharm Sci* 2014; 55: 12–19. doi:10.1016/j.ejps.2014.01.007
45. Jiang Z. D., Ke S., DuPont H. L. Rifaximin-induced alteration of virulence of diarrhea-producing *Escherichia coli* and *Shigella sonnei*. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35 (3): 278–281. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.11.013.
46. Debbia E.A., Maioli E., Roveta S., Marchese A. Effects of rifaximin on bacterial virulence mechanisms at supra- and sub-inhibitory concentrations. *J Chemother* 2008; 20 (2): 186–194. doi:10.1179/joc.2008.20.2.186.
47. Shayto R.H., Mrad R.A., Sharara A.I. Use of rifaximin in gastrointestinal and liver diseases. *World J Gastroenterol* 2016 Aug 7; 22 (29): 6638–6651. doi: 10.3748/wjg.v22.i29.6638.
48. Kyoung Sup Hong. Rifaximin for the treatment of acute infectious diarrhea. *Therap Adv Gastroenterol* 2011 Jul; 4 (4): 227–235. doi: 10.1177/1756283X11398734.
49. Gomi H., Jiang Z.-D., Adacchi J.A. et al. *In vitro* antimicrobial susceptibility testing of bacterial enteropathogens causing traveler's diarrhea in four geographic regions. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 45: 212–216.
50. DuPont H.L., Jiang Z.D., Belkind-Garson J. et al. Treatment of travelers' diarrhea: randomized trial comparing rifaximin, rifaximin plus loperamide, and loperamide alone. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 451–456.
51. DuPont H.L., Jiang Z.D., Ericsson C.D. et al. Rifaximin versus ciprofloxacin for the treatment of traveler's diarrhea: a randomized, double-blind clinical trial. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1807–1815.
52. DuPont H.L., Haake R., Taylor D.N. et al. Rifaximine treatment of pathogen-negative travelers' diarrhea. *J Travel Med* 2007; 14: 16–19.
53. Taylor D.N., Bourgeois A.L., Ericsson C.D. et al. A randomized, double-blind, multicenter study of rifaximin compared with placebo and with ciprofloxacin in the treatment of travelers' diarrhea. *Am J Trop Med* 2006; 74: 1060–1066.
54. Steffen R., Sack D.A., Riopel L. et al. Therapy of travelers' diarrhea with rifaximin on various continents. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1073–1078.
55. Zanger P., Nurjadi D., Gabor J. et al. Effectiveness of rifaximin in prevention of diarrhea in individuals travelling to south and southeast Asia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 946–954.
56. Hu Y., Ren J., Zhan M. et al. Efficacy of rifaximin in prevention of travelers' diarrhea: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Travel Med* 2012; 19: 352–356.
57. Flamm S.L., Mullen K.D., Heimanson Z., Sanyal A.J. Rifaximin has the potential to prevent complications of cirrhosis. *Therap Adv Gastroenterol* 2018; 11: 1756284818800307. doi: 10.1177/1756284818800307.
58. Kang S.H. et al. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2017; 46: 9: 845–855.
59. Bajaj J.S., Heuman D.M., Sanyal A.J. et al. Modulation of the microbiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. *PLoS One* 2013; 8: e60042.
60. Di Piazza S., Gabriella F.M., Valenza L.M. et al. Rifaximine versus neomycin in the treatment of portosystemic encephalopathy. *Ital J Gastroenterol* 1991; 23: 403–407.
61. Pedretti G., Calzetti C., Missale G., Fiaccadori F. Rifaximin versus neomycin on hyperammonemia in chronic portal systemic encephalopathy of cirrhotics: a double-blind, randomized trial. *Ital J Gastroenterol* 1991; 23: 175–178.
62. Bucci L., Palmieri G.C. Double-blind, double-dummy comparison between treatment with rifaximin and lactulose in patients with medium to severe degree hepatic encephalopathy. *Curr Med Res Opin* 1993; 13: 109–118.
63. Mas A., Rodes J., Sunyer L. et al. Comparison of rifaximin and lactulose in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial. *J Hepatol* 2003; 38: 51–58.
64. Mullen K.D., Sanyal A., Bass N.M., Poordad F., Sheikh M.Y., Frederick R.T. et al. Long-term Safety and Efficacy of Rifaximin for the Maintenance of Remission from Overt Hepatic Encephalopathy in Patients with Cirrhosis (submitted). Submitted. 2013.
65. Shayto R.H., Mrad R.A., Sharara A.I. Use of rifaximin in gastrointestinal and liver diseases. *World J Gastroenterol* 2016 Aug 7; 22 (29): 6638–6651. doi: 10.3748/wjg.v22.i29.6638.
66. Pimentel M., Lembo A., Chey W.D. et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *New Engl J Med* 2011; 364: 22–32.
67. Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкина Н.В. Фармакотерапия синдрома раздраженного кишечника с позиций доказательной медицины. *Терапевтический архив.* — 2015. — № 2. — С. 4–10. doi: 10.17116/terarkh20158724-10. / Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкина Н.В. Фармакотерапия синдрома раздраженного кишечника с позиций доказательной медицины. *Терапевтический архив* 2015; 2: 4–10. doi: 10.17116/terarkh20158724-10. [in Russian]
68. Drossman D.A., Corazziari E., Delvaux M., Spiller R., Talley N.J., Thompson W.G. et al. Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders. 3rd ed. McLean, VA: Degnon Associates, 2006; 30.
69. Dupont H.L., Jiang Z.D., Ericsson C.D. Rifaximin versus ciprofloxacin for the treatment of traveler's diarrhea: a randomized, double-blind clinical trial. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (11): 1807–1815.
70. Lakshmi C.P., Ghoshal U.C., Kumar S., Goel A., Misra A., Mohindra S. et al. Frequency and factors associated with small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis of the liver and extra hepatic portal venous obstruction. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1142–1148.
71. Lauritano E.C., Gabrielli M., Scarpellini E. Antibiotic therapy in small intestinal bacterial overgrowth: rifaximin versus metronidazole. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009; 13 (2): 111–116.
72. Агафонова Н.А. Невсасывающиеся (кишечные) антибактериальные препараты в гастроэнтерологии: спектр применения рифаксимина. *Consilium medicum. Гастроэнтерология.* — 2009. — № 1. — С. 61–66. / Agafonova N.A. Nevsasyvayushchiesya (kischechnye) antibakterial'nye preparaty v gastroenterologii: spektr primeneniya rifiksimina. *Consilium medicum. Gastroenterologia* 2009; 1: 61–66. [in Russian]
73. Gasbarrini A., Lauritano E.C., Gabrielli M. Small intestinal bacterial overgrowth: diagnosis and treatment. *Dig Dis* 2007; 25 (3): 237–240.
74. Peralta S., Cottone C., Doveri T. et al. Small intestine bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome-related symptoms: experience with Rifaximin. *World J Gastroenterol* 2009; 5 (21): 2628–2631.
75. Scarpellini E., Gabrielli M., Lauritano C.E. High dosage rifaximin for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25 (7): 781–786.
76. Saadi M., McCallum R.W. Rifaximin in irritable bowel syndrome: rationale, evidence and clinical use. *Ther Adv Chronic Dis* 2013; 4 (2): 71–75. doi: 10.1177/2040622312472008.
77. Pimentel M., Cash B.D., Lembo A. et al. Repeat rifaximin for irritable bowel syndrome: no clinically significant changes in stool microbial antibiotic sensitivity. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 2455–2463.
78. Shayto R.H., Mrad R.A., Sharara A.I. Use of rifaximin in gastrointestinal and liver diseases. *World J Gastroenterol* 2016 Aug 7; 22 (29): 6638–6651. doi: 10.3748/wjg.v22.i29.6638.
79. Лечение дивертикулярной болезни кишечника в третьем тысячелетии: Основные тезисы симпозиума, состоявшегося в рамках Объединенной европейской гастроэнтерологической недели 2017. / Lechenie divertikulyarnoy bolezni kischechnika v tret'em tysyacheletii: Osnovnye tezisy simpoziuma, sostoyavshegosya v ramkakh Ob'edinennoy evropejskoj gastroenterologicheskoy nedeli 2017. [in Russian]
80. Gatta L., Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 604–616.
81. Barbara G., Scaioni E., Barbaro M.R. et al. Gut microbiota, metabolome and immune signatures in patients with uncomplicated diverticular disease. *Gut* 2017; 66: 1252–1261.
82. Annibale B., Lahner E., Maconi G. et al. Clinical features of symptomatic uncomplicated diverticular disease: a multicenter Italian survey. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 1151–1159.
83. Frieri G., Pimpo M.T., Scarpignato C. Management of colonic diverticular disease. *Digestion* 2006; 73 (Suppl. 1): 58–66.
84. Cuomo R., Barbara G., Pace F. et al. Italian consensus conference for colonic diverticulosis and diverticular disease. *United European Gastroenterol J* 2014; 2: 413–442.
85. Binda G.A., Cuomo R., Laghi A. et al. Practice parameters for the treatment of colonic diverticular disease: Italian Society of Colon and Rectal Surgery (SICCR) guidelines. *Tech Coloproctol* 2015; 19: 615–626.
86. Scarpignato C. *Ther Adv Gastroenterol* 2018; 11: 1–21 doi: 10.1177/1756284818771305.
87. Shayto R.H., Mrad R.A., Sharara A.I. Use of rifaximin in gastrointestinal and liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2016 Aug 7; 22 (29): 6638–6651. doi: 10.3748/wjg.v22.i29.6638.

88. *Maccaferri S., Vitali B., Klinder A. et al.* 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.
89. *Scarpignato C.* Rifaximin, a Poorly Absorbed Antibiotic: Pharmacology and Clinical Use. Karger Medical and Scientific Publishers. 2005; 51.
90. *Moroz N., Sitarz R., Mruk A. et al.* The use of rifaximin in pre-operative period of patients with tumors of the gastrointestinal tract — a retrospective study (2013–2016). *Pol Przegl Chir* 2018; 28; 90 (1): 35–40. doi: 10.5604/01.3001.0011.5958.
91. *Беденков А.В., Базаров А.С., Страчунский Л.С. и др.* Рутинная практика периоперационного назначения антибиотиков при абдоминальных операциях в России: результаты многоцентрового исследования. *Клиническая микробиология и антимикробная терапия.* — 2003. — Т. 5. — № 12. — С. 234–241. / *Bedenkov A.V., Bazarov A.S., Strachunskij L.S. i dr.* Rutinnaya praktika perioperatsionnogo naznacheniya antibiotikov pri abdominal'nykh operatsiyakh v Rossii: rezultaty mnogotsentrovogo issledovaniya. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Terapiya* 2003; 5: 12: 234–241. [in Russian]
92. *Голуб А.В., Козлов Р.С.* Антибиотикопрофилактика в колоректальной хирургии. *Клиническая микробиология и антимикробная терапия.* — 2007. — Т. 9. — № 3. — С. 244–252. / *Golub A.V., Kozlov R.S.* Antibiotikoprofilaktika v kolorektal'noj khirurgii. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Terapiya* 2007; 9: 3: 244–252. [in Russian]
93. *Плешков В.Г., Голуб А.В., Беденков А.В. и др.* Рутинная практика периоперационного назначения антибиотиков в хирургических стационарах Смоленской области. *Инфекции в хирургии.* — 2004. — Т. 2. — № 18. — С. 24. / *Pleshkov V.G., Golub A.V., Bedenkov A.V. i dr.* Rutinnaya praktika perioperatsionnogo naznacheniya antibiotikov v khirurgicheskikh statsionarakh Smolenskoj oblasti. *Infektsii v Khirurgii* 2004; 2: 18: 24. [in Russian]
94. RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten — Merkblätter für Ärzte: *Clostridium difficile*. *Epid Bull* 2009; 24: 234–239.
95. *Забихова А.Г., Абелевич А.И.* Профилактика послеоперационных гнойно-септических осложнений и *C.difficile*-ассоциированного колита в колоректальной хирургии. *Медицинский альманах.* — 2013. — № 5 (29). — С. 126–129. / *Zabikhova A.G., Abelevich A.I.* Profilaktika posleoperatsionnykh gnojno-septicheskikh oslozhnenij i *C. difficile*-assotsirovannogo kolita v kolorektal'noj khirurgii. *Meditsinskij Al'manakh* 2013; 5 (29): 126–129. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Зырянов Сергей Кенсаринович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский Университет Дружбы Народов», Москва

Байбулатова Елена Александровна — к. м. н., ассистент кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский Университет Дружбы Народов», Москва