



Ігор Миколайович СКРИПНИК,
доктор медичних наук, професор, президент ГО «Українська гастроентерологічна асоціація»,
проректор із науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти,
професор кафедри внутрішньої медицини № 1
Полтавського державного медичного університету

ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ РИФАКСИМІНУ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ПЕЧІНКИ

Рифаксимін є похідним рифаміцину з покращеними фармакокінетичними та фармакодинамічними властивостями. Завдяки піридоімідазольному кільцю він практично не абсорбується в шлунково-кишковому тракті (ШКТ), але є розчинним у жовчних солях, має широкий спектр протимікробної активності поряд з високим профілем безпеки (рис. 1). Спочатку рифаксимін було представлено для лікування інфекційної діареї, потім – діареї мандрівників, а тепер застосовується в терапії інфекційних захворювань ШКТ.

Рифаксимін пригнічує синтез бактеріальної РНК шляхом зв'язування з β -субодиницею ДНК-залежної РНК-полімерази. Препарат активний проти низки аеробних і анаеробних грампозитивних і грамнегативних збудників, а також протозойних інфекцій. Не здатний до абсорбції, він діє майже виключно в ШКТ та має незначний рівень концентрації в крові після перорального застосування. У зв'язку з цим рівні рифаксиміну в калі є в 160-250 разів вищими за мінімальну інгібувальну концентрацію (МІК90) для більшості кишкових патогенів. Клінічне застосування рифаксиміну дедалі розширюється, оскільки розуміння ролі кишкової мікробіоти (КМ) у патогенезі численних захворювань ШКТ зростає. Лікувальні ефекти рифаксиміну при кишкових

захворюваннях і печінковій енцефалопатії (ПЕ) відомі. Чи має рифаксимін певний вплив на інші хвороби печінки, підсумовано в цьому огляді.

ЗАГАЛЬНА ФАРМАКОКІНЕТИКА, ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ВЛАСТИВОСТІ

Фармакокінетика рифаксиміну залежить від поліморфізму, натепер препарат застосовується в поліморфній формі α . Ізотопні дослідження показали, що препарат концентрується переважно в ШКТ. Пік радіоактивності досягався через 0,5; 2 та 7 годин у шлунку, тонкій і сліпій/товстій кишці відповідно й був незначним у більшості інших органів, за винятком печінки та нирок, де можна було визначити 0,01% від уведеної дози. Наявність запальних або виразкових змін слизової оболонки кишківника не впливає на абсорбцію рифаксиміну.

Кілька досліджень показали, що модифікація КМ рифаксиміном може зумовлювати зміни у складі жовчних кислот і модулювати функцію мікробіому. Рифаксимін збільшує кількість корисних бактерій, як-от *Lactobacillus* і *Faecalibacterium prausnitzii*, та має корисний «еубіотичний» ефект. Порушення нормального КМ збільшує проникність кишківника, а знижений рівень жовчних кислот посилює транслокацію кишкових бактерій шляхом

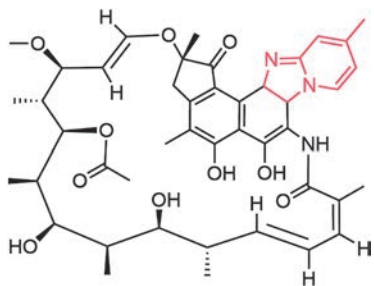


Рис. 1. Хімічна структура рифаксиміну.
Піридоімідазольне кільце, яке перешкоджає його абсорбції в ШКТ, виділено рожевим кольором

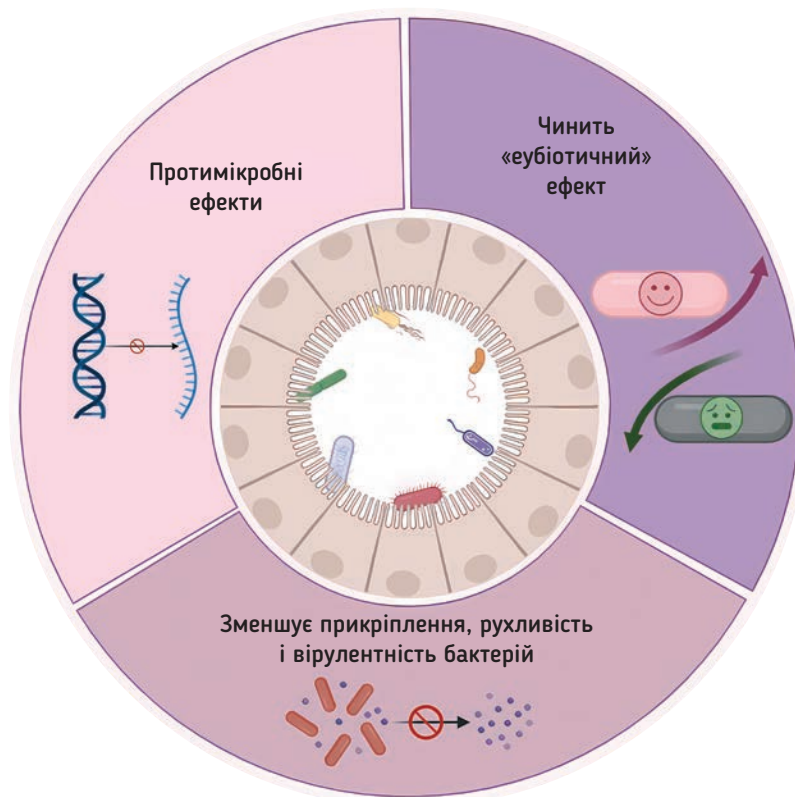


Рис. 2. Імовірні механізми впливу рифаксиміну на кишкові бактерії

зменшення кількості білків щільного з'єднання між клітинами кишкового епітелію, як-от оклюдин і zonula occludens-1 (ZO-1). Найважливіші біологічні ефекти рифаксиміну пов'язані з пригніченням прикріплення й інтерналізації бактерій, а також зниженням рухливості бактерій і гена вірулентності. Механізми дії рифаксиміну на кишкові бактерії узагальнено на рисунку 2.

Рифаксимін діє на вісь кишківник – печінка – мозок шляхом модифікації КМ, яка є важливим ядром цієї осі, та використовується для запобігання рецидиву ПЕ. КМ впливає на сигнальний шлях нейронів дорсального вагусного комплексу, котрий запускає шлунково-кишкову реакцію через блушливий нерв. У пацієнтів із цирозом, які отримували рифаксимін, спостерігали вищу активацію ділянок мозку на функціональній МРТ.

Завдяки пригніченню функції нейтрофілів і своїй протизапальній дії рифаміцини використовуються при хронічних артритах, як-от ювенільний ревматоїдний артрит, а також анкілозивний спонділіт. Рифаксимін здійснює протизапальну дію через вплив на кишковий прегановий X-рецептор (PXR) і на шлях ядерного транскрипційного фактора κB (NF-κB). Отже, рифаксимін проявляє протимікробну активність, регулює кишкову флору, відновлює кишковий бар'єр, послаблює запалення та модулює імунну функцію кишківника. Механізми дії рифаксиміну на ШКТ узагальнено на рисунку 3.



РИФАКСИМІН У РАЗІ ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ ТА ПОВ'ЯЗАНИХ З НИМ УСКЛАДНЕНЬ

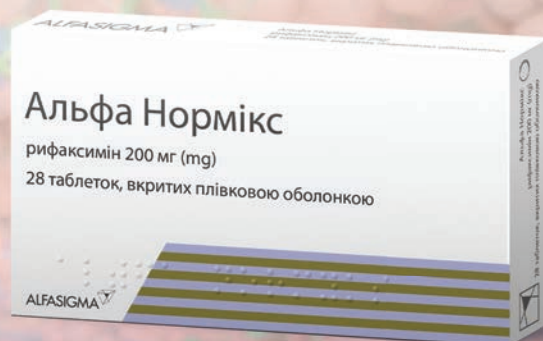
Печінка має тісний зв'язок з кишківником шляхом вивільнення жовчних кислот і транспортування імунореактивних і поживних речовин у системний кровообіг, що визначається як вісь кишківник – печінка. КМ має першочергове значення в патогенезі цирозу, а порушення регуляції кишкової мікробної активності пов'язане з декомпенсацією цирозу. Дисбаланс між здоровими та патогенними кишковими бактеріями на користь прозапальних і видів, що продукують аміак, як-от *Enterobacteriaceae*, *Firmicutes*, *Archaea* та *Prevotella*, призводить до підвищеного рівня ендотоксинів у плазмі. Кишковий ендотоксин є вирішальним фактором системного запалення та фіброгенезу при захворюваннях печінки й пов'язаний з тяжкістю цирозу. На моделях щурів показано, що антибіотики захищають від алкоголь-асоційованих захворювань печінки та знижують смертність тварин шляхом зменшення вироблення кишкового ендотоксину. З огляду на чинники резистентності й пов'язані з використанням антибіотиків побічні ефекти припускають, що рифаксимін може безпечно уповільнити прогресування цирозу та запобігти ускладненням, пов'язаним із традиційними препаратами. Імовірні механізми дії рифаксиміну в контексті цирозу печінки узагальнено на рисунку 4.



АЛЬФА НОРМІКС
Рифаксимін-α 200мг

**ОДИН ІНСТРУМЕНТ¹ —
БЕЗЛІЧ МОЖЛИВОСТЕЙ**

ДЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ БАЛАНСУ КИШКОВОЇ МІКРОБІОТИ²



ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ

Показання³

- синдром надмірного росту бактерій у тонкій кишці
- синдром подразненого кишечника⁴
- печінкова енцефалопатія
- дивертикулярна хвороба кишечника
- запальні захворювання кишечника
- гострі шлунково-кишкові інфекції та діарея мандрівників
- профілактика інфекційних ускладнень при колоректальних хірургічних втручаннях

Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 200 мг рифаксими́ну.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби, що застосовуються при кишкових інфекціях, антибіотики (рифаксимін). Код АТХ: A07A A11.

Протипоказання. Гіперчутливість до рифаксими́ну, інших похідних рифаміцину або до будь-яких допоміжних речовин препарату; реакції гіперчутливості включають ексfolіативний дерматит, ангіоневротичний набряк та анафіла́ксію; непрохідність кишечника; тяжкі виразкові ураження кишечника.

Спосіб застосування та дози. Дорослі і діти віком від 12 років: від 1 таблетки 3 рази на добу до 2 таблеток 2 - 3 рази на добу (відповідає добовій дозі 600 - 1200 мг рифаксими́ну). Тривалість лікування не повинна перевищувати 7 днів і залежить від клінічної відповіді на лікування. Повторний курс лікування можна проводити з перервою тривалістю 20 - 40 днів. Застосовувані дози і частота прийому можуть бути змінені за рекомендацією лікаря.

Побічні реакції. Найбільш розповсюджені побічні ефекти ($\geq 1/100$ до $< 1/10$): з боку ШКТ: біль у животі, закріп, раптові позиви до дефекації, діарея, метеоризм, відчуття здуття, нудота, блювання, ректальні тенезми; з боку нервової системи: запаморочення, головний біль; загальні розлади: підвищення температури. Більшість зазначених побічних реакцій (зокрема розлади з боку шлунково-кишкового тракту) також можуть бути симптомами основного захворювання, у клінічних дослідженнях вони спостерігалися з тією ж частотою, що і у пацієнтів, які приймали плацебо.

Відпускається за рецептом. Виробник: Альфасіґма С.п.А./Alfasigma S.p.A.

Місцезнаходження виробника: Віа Енріко Фермі 1, 65020 Аланно (Пескара), Італія/Via Enrico Fermi 1, 65020 Alanno (Pescara), Italy.

Регістраційне посвідчення: UA/9360/01/01 від 22.02.2019.

1. Wang PL, Flemming JA, Beers, beets, rifaximin. Can Liver J. 2021 Nov 11;4(4):438-442. doi: 10.3138/canlivj-2021-0026.

2. Ponziani FR, Gasbarrini A, et al. Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation. World J Gastroenterol 2017; 23(25): 4491-4499.

3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Альфа Нормікс. Інформація подана в скороченому вигляді.

4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ксифаксан. Інформація подана в скороченому вигляді.

Офіційний дистриб'ютор в Україні **ТОВ «СОНА-ФАРМЕКСІМ»**

м. Київ, вул. М. Грінченка, 2/1

+38(044) 359-01-09

office@sona-pharmexim.com

www.sona-pharmexim.com.ua



Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повна інформація про лікарський засіб міститься в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Матеріал призначено виключно для фахівців охорони здоров'я.

У випадку виникнення побічної реакції чи у випадку відсутності ефекту на лікарський засіб, будь ласка, надішліть повідомлення у Державний Експертний Центр України за посиланням: <http://aisf.dec.gov.ua> Скарги на якість лікарського засобу, а також інформацію з безпеки лікарського засобу просимо повідомити ТОВ «Сона-Фармексім» телефоном: +38 (044) 359-01-09 або електронною поштою office@sona-pharmexim.com

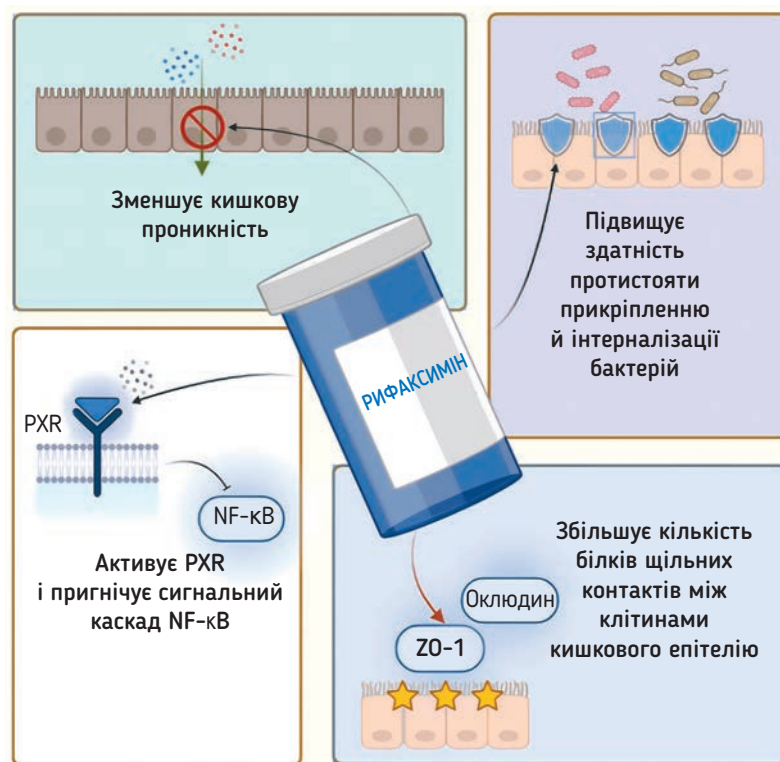


Рис. 3. Імовірні механізми впливу рифаксиміну на ШКТ

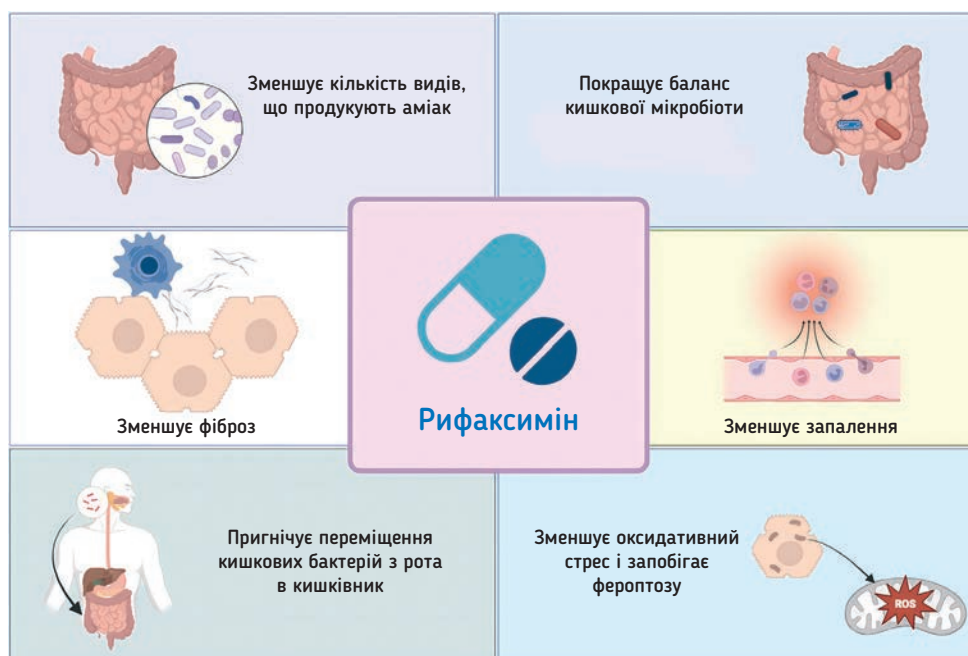


Рис. 4. Імовірні механізми дії рифаксиміну в контексті цирозу печінки

■ Цироз печінки

Рифаксимін може знижувати тиск у портальній вені шляхом зниження рівня ендотоксинів у плазмі, запобігати ускладненням і подовжувати виживання в пацієнтів з декомпенсованим цирозом. Препарат посилює специфічну реакцію на патогени та сприяє відновленню кишкового бар'єра, а також знижує ризик інфекції та запалення в крові, що відповідає за зниження бактеріальної транслокації й ендотоксемії.

■ Фіброз печінки

Рифаксимін має потенціал у зменшенні фіброгенезу, спричиненого компонентами КМ, головним чином шляхом модулювання активації toll-подібного рецептора-4 (TLR4) за рахунок ліпополісахаридів (ЛПС), що забезпечує меншу генерацію фібронектину з активованих зірчастих та ендотеліальних клітин. Лікування рифаксиміном може зменшити перекисне окиснення ліпідів і спричинене ЛПС відкладення заліза в паренхімі печінки, запобігти пошкодженню

клітин, індукованому активними формами кисню (АФК), і фероптозу. Вироблення АФК у процесі фероптозу зумовлює фіброгенну активацію зірчастих клітин печінки, що зрештою призводить до розвитку фіброзу печінки, цирозу та раку. Рифаксимін знижує експресію рецептора трансферину-1 – білка, що сприяє поглинанню заліза клітинами, та збільшує експресію феропортину й феритину Н – білків, які беруть участь у експорті та зберіганні заліза.

■ Інфекції

Близько 25-40% госпіталізованих із цирозом печінки пацієнтів страждають від бактеріальних інфекцій, що призводить до подальших епізодів декомпенсації (рецидивних кровотеч з варикозно розширених вен і гепаторенального синдрому). Близько 31% цих інфекцій, основною причиною розвитку яких вважається бактеріальна транслокація, припадає на спонтанний бактеріальний перитоніт. Рифаксимін має потенціал щодо профілактики інфекцій. Він значно знижує середні рівні прозапальних цитокінів, як-от фактор некрозу пухлин- α й інтерлейкін-6 (ІЛ-6), і одночасно підвищує рівень протизапального цитокіну ІЛ-10 у сироватці крові та сприяє зниженню частоти рецидивів спонтанного бактеріального перитоніту.

■ Портальна гіпертензія та її ускладнення

Портальна гіпертензія (ПГ) є основним ускладненням цирозу. Фіброз, нодуляризація паренхіми та розвиток синусоїдальної ендотеліальної дисфункції призводять до підвищеного опору портальному кровотоку, портосистемної гіпертензії та провокують системні серцево-судинні зміни. ПГ та бактеріальна транслокація мають взаємний вплив, тому лікування бактеріальної транслокації розглядають як терапевтичну стратегію при ПГ. Рифаксимін (1200 мг) знижує тиск у портальній вені, що пов'язано зі зниженням рівня ендотоксемії в плазмі.

Рифаксимін може знижувати рівень ендотоксинів, покращувати кровообіг і полегшувати функціональну ниркову недостатність, що часто трапляється при цирозі з асцитом. Приймання рифаксими́ну в поєднанні з мідодрином для лікування рефрактерного асциту покращує середній артеріальний тиск і сприяє зниженню маси тіла поряд зі зниженням рівнів креатиніну та сечовини, збільшує середню загальну виживаність. Пацієнти, які отримують терапію рифаксими́ном, мають меншу ймовірність виникнення кровотечі з варикозно розширених вен і рецидивів ПЕ.

■ МАСХП

Метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки (МАСХП) є другою причиною цирозу

та найпоширенішим невірусним захворюванням печінки, що вражає понад мільярд людей у всьому світі. Її розглядають як частину метаболічного синдрому, що охоплює стеатоз печінки, неалкогольний стеатогепатит, а також різні ступені фіброзу печінки. *Bacteroidetes* і *Firmicutes* – два домінуючі типи бактерій КМ. Багато досліджень показали зменшення кількості *Bacteroidetes* і збільшення – *Firmicutes* у пацієнтів з ожирінням і метаболічним синдромом. У пацієнтів з МАСХП спостерігаються надмірний ріст бактерій тонкої кишки, збільшення кишкової проникності, змінений склад КМ і транслокація ЛПС та ендотоксинів у портальну циркуляцію. Рифаксимін може пригнічувати запалення, опосередковане ЛПС, і пригнічувати надмірний ріст грамнегативних кишкових бактерій з метою лікування МАСХП.

Приймання рифаксими́ну (1100 мг/день) у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом забезпечує значне зниження рівнів АЛТ, АСТ, ендотоксинів і TLR4 у сироватці крові, а також зниження рівня фіброзного маркера СК-18, що демонструє вплив препарату на послаблення фіброзу в пацієнтів з МАСХП.



ПОВ'ЯЗАНІ З АЛКОГОЛЕМ ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕЧІНКИ

Алкогольну хворобу печінки (АХП) зазвичай розглядають як багатогранне захворювання, і дедалі більше доказів свідчать про те, що клітини Купфера (КК) відіграють вирішальну роль у патогенезі та прогресуванні АХП. КК, різновид макрофагів печінки, є не лише щитом від чужорідних, токсичних та інфекційних агентів, що потрапляють у портальну кров, але й беруть участь у патогенезі хвороб печінки. КК можуть активуватися ендотоксином і ЛПС, що походять з кишківника, тому рифаксимін пропонується як терапевтичний засіб при АХП. Рифаксимін (1200 мг/день) поряд зі зменшенням ендотоксемії нормалізує тромбоцитопенію, пов'язану з алкогольним цирозом. Тривале лікування рифаксими́ном (1200 мг/день протягом 5 років) може знизити ймовірність розвитку ускладнень, пов'язаних з ПГ, та покращити виживання пацієнтів з декомпенсованим цирозом, пов'язаним з алкоголем.



ЗАСТОСУВАННЯ РИФАКСИМІНУ ПРИ ІНШИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

Рифаксимін має антипроліферативні властивості. Було досліджено, що пацієнти, які довгостроково його приймали, мали на 59,42 та 70,37% нижчий ризик раку товстої кишки та стравоходу порівняно з пацієнтами, які отримували лактулозу.

Відомо, що КМ пов'язаний з кількома автоімунними хворобами, як-от запальні захворювання кишківника (ЗЗК), розсіяний склероз і цукровий діабет 1-го типу. Є припущення, що рифаксимін може пригнічувати розвиток анкілозивного спондиліту, індукованого протеогліканами, шляхом зниження активації шляху TLR4/NF-κB, який регулює та зменшує кількість патогенів з КМ.

При використанні рифаксими́ну підвищується рівень бутирату в мозку шляхом модуляції КМ і вивільнення мікроглією протизапальних факторів. Тому рифаксимін може бути ймовірною стратегією лікування когнітивних порушень і депресії.

Лікувальні ефекти рифаксими́ну при ПЕ, ЗЗК, синдромі подразненого кишківника й інфекції *Clostridium difficile* висвітлено в інших джерелах, тому вказані аспекти в цьому огляді не розглядалися.



ВИСНОВОК

Наразі рифаксимін схвалено для лікування різноманітних захворювань травної системи та профілактики рецидивів ПЕ в пацієнтів із цирозом. Рифаксимін має протимікробну активність, регулює кишкову флору, відновлює кишковий бар'єр, пом'якшує запалення та модулює імунну функцію кишківника. Тому можливо, що рифаксимін може опосередковано впливати на захворювання печінки й іншу патологію через вплив на медіатори комунікації кишково-печінкової осі. Література обмежується даними невеликих клінічних випробувань, тому терапевтичний потенціал рифаксими́ну продовжує досліджуватися.

Література

Yang W., Guo G., Sun C. Therapeutic potential of rifaximin in liver diseases. *Biomed. Pharmacother.* 2024; 178: 117283. doi: 10.1016/j.biopha.2024.117283.
Повний список літератури – в редакції.