

Міністерство охорони здоров'я
Національний медичний університет імені О.О.Богомольця
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему « **Менеджмент ризиків застосування рифаксиміну при**
діарейі»

Виконав: здобувач вищої освіти 5 курсу, групи ФЗБ
Спеціальність 226 «Фармація, промислова фармація»
Освітня програма «Фармація»
Марчук Дарія Володимирівна
Керівник: к.біол.н., ас. Темірова О.А.
Рецензент: к.пед.н., доц. Коновалова Л.В.

Київ – 2024 рік

ЗМІСТ

	Стор.
Перелік умовних скорочень	3.
Вступ	4.
Основна частина	7.
РОЗДІЛ 1. ТЕОРЕТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ЗАСТОСУВАННЯ РИФАКСИМІНУ ПРИ ДІАРЕЇ	7.
1.1. Фізико-хімічні та клініко-фармакологічні властивості рифаксиміну	7.
1.2. Клінічне використання рифаксиміну	10.
1.3. Небажані реакції при застосуванні рифаксиміну	13.
1.4. Застосування рифаксиміну при діареї та печінковій енцефалопатії	15.
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	18.
2.1. Матеріал дослідження	18.
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ	22.
Висновки	38.
Практичні рекомендації	39.
Список використаних джерел	40.
Додатки	46.
Summary	51.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АМП – антимікробний препарат

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

ЛЗ – лікарський засіб

СНБР – синдром надмірного бактеріального росту

FDA – Food and Drug Administration, FDA

ВСТУП

Актуальність теми. Лікування діареї є однією з найпоширеніших проблем охорони здоров'я. Вивчається ефективність застосування рифаксиміну при різних видах діареї. Рифаксимін – це антимікробний препарат широкого спектру дії, що погано абсорбується та використовується при кишкових інфекціях. Відповідно до міжнародних та вітчизняних рекомендацій, рифаксимін показаний для лікування діареї мандрівника та синдрому подразненого кишечника. Окрім того, рифаксимін рекомендований для профілактики рецидиву печінкової енцефалопатії. Повідомляється про низький ризик лікарських взаємодій та системних небажаних реакцій при його застосуванні. Разом з тим, важливим є раціональне використання антимікробного препарату для попередження ризику антимікробної резистентності.

Мета і завдання дослідження.

Мета: Оцінити роль фармацевтичної опіки у забезпеченні раціонального використання рифаксиміну для лікування діареї.

Об'єкт дослідження: рифаксимін.

Предмет дослідження: безпека застосування рифаксиміну при діареї.

Методи дослідження. Проведено анкетне анонімне опитування аптечних працівників щодо відпуску, а також відвідувачів аптек щодо застосування рифаксиміну при діареї. Отримано 55 якісно заповнених анкет від аптечних працівників, які працювали на посадах завідувачів (n=5), фармацевтів (n=21) та їх асистентів (n=29). Також отримано 42 анкети від відвідувачів. Дослідження проведено протягом серпня-жовтня 2023 року.

Новизна та значення одержаних результатів. За результатами опитування відвідувачів аптек отримано нові дані щодо особливостей використання рифаксиміну. Встановлено, що рифаксимін частіше використовується для лікування синдрому надмірного росту мікроорганізмів у кишечнику (n=32), діареї мандрівників (n=7) та синдрому подразненого

кишечника з діареєю (n=3). Виявлено, що перед використанням рифаксиміну пацієнтам не було проведено бактеріальний посів калу на чутливість до антимікробних препаратів, що збільшує ризик антибіотикорезистентності. Окрім того, виявлено, що 2 відвідувачів (4,8 %) мали появу нудоти після застосування лікарського засобу.

Вивчено роль фармацевтичної опіки у забезпеченні раціонального використання рифаксиміну. Встановлено що фармацевтичні фахівці відпускали рифаксимін частіше дорослим ніж дітям (87% дорослим; дітям 12,7%; $p < 0,01$) та у таблетованій лікарській форма (94,5% респондентів). Окрім того, майже 11% опитуваних фармацевтичних працівників відзначали звернення відвідувачів з проханням відпустити рифаксимін для лікування діареї без призначення лікаря, що підкреслює важливість фармацевтичної опіки.

Встановлено, що майже 93% фармацевтичних працівники при відпуску рифаксиміну надають рекомендації щодо правил його застосування, що потенційно збільшує ефективність лікування. Разом з тим, більша половина (56,4%) фармацевтичних працівники при відпуску рифаксиміну не уточнюють чи приймає відвідувач інші лікарські засоби. Тоді як 33% фахівців фармації в аптечній мережі відпускали рифаксимін жінкам які приймають пероральні контрацептиви, що може впливати на їх ефективність. Виявлено, що 78,2% фармацевтів не попереджали відвідувачів, що при застосуванні рифаксиміну можливе фарбування сечі в червоно-помаранчевий колір.

Отримані результати можуть бути використанні при розробці методичних рекомендацій для аптечних працівників щодо особливостей відпуску рифаксиміну.

Апробація результатів дослідження. Основні результати роботи було представлено на: VI науково-практичній internet-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція» (16 листопада 2023 року, Харків); науково-практичній конференції «Клінічна фармакологія та фармацевтична опіка:

сучасні тренди» (12 грудня 2023 року, Київ); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку» (19-20 грудня 2023 року, Київ).

Публікації. За результатами роботи було опубліковано двоє тез у матеріалах конференцій.

Структура роботи.

Загальна кількість сторінок: 51

Кількість розділів: 3

Кількість додатків: 2

Кількість використаних джерел: 39

РОЗДІЛ 1. ТЕОРЕТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ЗАСТОСУВАННЯ РИФАКСИМІНУ ПРИ ДІАРЕЇ

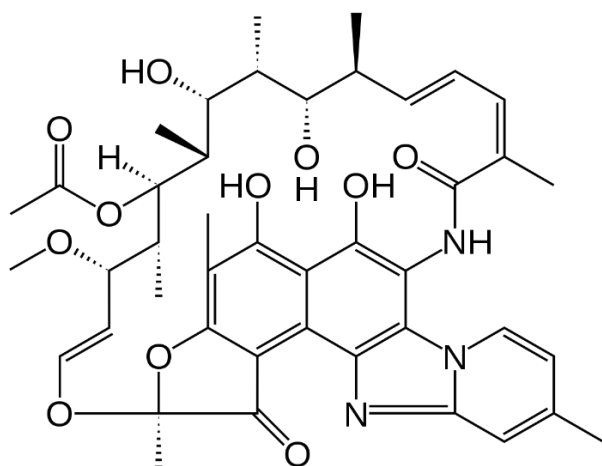
1.1. Фізико-хімічні та клініко-фармакологічні властивості рифаксиміну

Рифаксимін — це антимікробний препарат (АМП) класу рифаміцинів, який має бактерицидну дію, тобто здатний викликати загибель бактерій. Рифаксимін володіє широким спектром активності як проти грампозитивних, так і грамнегативних збудників, особливо проти анаеробних кишкових бактерій. Антимікробний препарат є напівсинтетичним похідним рифаміцину В, отриманим із культур *Nocardia mediterranei*. Він перешкоджає синтезу РНК, зв'язуючись β -субодиницею ДНК-залежної РНК-полімерази [1].

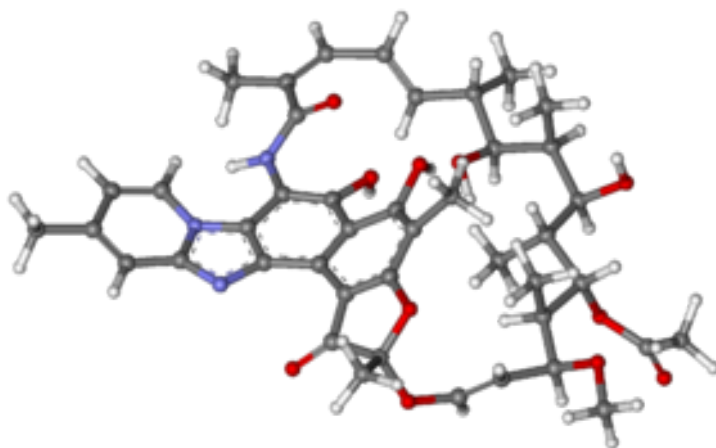
Відомо, що рифаксимін лікує діарею мандрівника та синдром подразненого кишечника, зупиняючи ріст бактерій, які викликають діарею. Окрім того, рифаксимін є ефективним лікарським засобом, якій рекомендований Управлінням з харчових продуктів та лікарських засобів (Food and Drug Administration, FDA) при печінковій енцефалопатії. Так, АМП пригнічує ріст бактерій, що виробляють токсини, які можуть мати гепатотоксичну дію [2].

Хімічна назва рифаксиміну: 2s-ацетилокси-5,6,21,23-тетрагідрокси-27-метокси-2,4,11, 16,20,22,24,26-октаметил-2,7- (епоксипентолека (1,11,13) триеніміно) бензофуоро [4,5-e] пірид [1,2-a] бензмідазол-1,15 (2h) -діон; оле-1,15 (2h) -діон, 25- (ацетилокси) -5,6,21,23-тетрагідрокси-27-метокси-2,4,11,16.

Згідно з основними фізико-хімічними характеристиками рифаксиміну, зовнішній вигляд речовини являє собою червоно-оранжевий кристалічний порошок, щільність плавлення якого становить 1,366 г/см³, а точка плавлення – 200-205 °С. Відомо, що рефракційний коефіцієнт становить 1,633, зберігається при температурі від 0 до 6°С. Рифаксимін розчинний в етанолі 1 мг/мл [3]. Молекулярна маса рифаксиміну становить 785,879 г/моль. На рис. 1.1. зображено молекулу рифаксиміну.



a



b

Рис. 1.1. Молекула рифаксиміну: структура формула (а), просторова конфігурація (b)

Доведено, що рифаксимін має низьку біодоступність при пероральному прийомі, тобто дуже незначна частина (менше 1%) всмоктується в кров. Відомо, що АМП має низьку абсорбцію при прийомі зранку до їжі, що незначною мірою зростає після вживання їжі з високим вмістом жиру. Показано, що погане всмоктування рифаксиміну в кишечнику забезпечує високу концентрацію АМП в шлунково-кишковому тракті, що робить його безпечним для здорових пацієнтів [4]. Ступінь зв'язування рифаксиміну з білками плазми крові становить понад 60% [6].

Встановлено, що АМП не зазнає метаболізму при проходженні через шлунково-кишковий тракт. Разом з тим, проведені дослідження взаємодії лікарських засобів *in vitro* показали, що рифаксимін у концентраціях від 2 до 200 мг/мл не пригнічує ізоферменти цитохрому P450 печінки людини: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 і 3A4. На моделі індукції гепатоцитів *in vitro* було показано, що рифаксимін індукує цитохром P450 3A4 (CYP3A4), ізофермент, який, як відомо, відповідає за метаболізм понад 60% лікарських засобів [6].

Ось що відомо про шляхи виведення рифаксиміну з організму. За результатами клінічних досліджень, після перорального введення 400 мг 14C-рифаксиміну здоровим добровольцям із 96,94% загального відновлення 96,62% введеної міченої дози було виявлено у фекаліях у вигляді незміненого лікарського засобу, 0,32% – переважно в сечі у вигляді метаболітів, та 0,03% – в сечі у вигляді незміненого лікарського засобу. На частку рифаксиміну припадало 18% радіоактивності в плазмі крові. Отримані результати досліджень свідчать про те, що абсорбований рифаксимін майже повністю виводиться з фекаліями та незначна частина екскретується нирками (лише 0,4% введено АМП) [7].

Показано що, рифаксимін діє шляхом пригнічення синтезу бактеріальної рибонуклеїнової кислоти (РНК) і сприяє нормалізації дисбалансу мікрофлори кишечника. Так, він перешкоджає транскрипції, зв'язуючись з β -субодиницею бактеріальної РНК-полімерази. Це призводить до пригнічення стадії транслокації, яка передуює виникненню першого фосфодиефірного зв'язку, що утворюється внаслідок транскрипції [3].

Інші дослідження також показали, що рифаксимін є активатором рецептора прегнану Х (PXR). Оскільки PXR відповідає за пригнічення прозапального фактора транскрипції NF-каппа В (NF- κ B) і його активність зменшується при запальних захворюваннях кишечника (IBD), доведено, що рифаксимін є ефективним для лікування синдрому подразненого кишечника з діареєю [5].

Отже, рифаксимін – це ефективний АМП для лікування інфекцій шлунково-кишкового тракту. У наступному розділі роботи проаналізовано показання до його застосування .

1.2. Клінічне використання рифаксиміну

За даними літератури виявлено, що основними показаннями до застосування рифаксиміну є гострі кишкові інфекції, викликані як грампозитивними, так і грамнегативними бактеріями, діарейні синдроми, серед яких можна виділити діарею внаслідок зміни нормальної мікрофлори кишечника (літня діарея, діарея мандрівників) та ентероколіт [8]. Також доведено, що АМП використовують для перед- та післяопераційної профілактики інфекційних ускладнень при оперативних утручаннях на шлунково-кишковому тракті. Крім того відомо, що рифаксимін є допоміжним засобом у терапії гіперамоніємії (тобто надмірного зростання вмісту аміаку в крові) [9]. Також при застосуванні у вищих дозах рифаксимін рекомендований для лікування дорослих пацієнтів із захворюваннями печінки для зменшення рецидивів встановленої печінкової енцефалопатії. Основні показання до застосування рифаксиміну наведені в таблиці 1.2.

Таблиця 1.1

Основні показання до застосування рифаксиміну

Покази до застосування рифаксиміну
1. Гострі шлунково-кишкові інфекції
2. Діарея мандрівника
3. Синдром надмірного росту мікроорганізмів у тонкій кишці
4. Печінкова енцефалопатія
5. Дивертикулярна хвороба кишечника
6. Хронічне запалення кишечника
7. Синдром подразненого кишечника з діареєю

Повідомляється, що для попередження небажаних реакцій, при застосуванні рифаксиміну у пацієнтів із важкою печінковою недостатністю, важливим заходом є корекція дози [10]. Також, оскільки рифаксимін може знижувати ефективність естрогенвмісних пероральних контрацептивів, під час лікування АМП доцільно використовувати додаткові негормональні методи контрацепції, наприклад бар'єрні. Крім того, при застосуванні сорбентів, рифаксимін необхідно вводити щонайменше через дві години після [11].

Показано, що використання рифаксиміну може спричинити почервоніння сечі. При виникненні небажаної реакції варто обов'язково звернутися до лікаря або фармацевтичного працівника [12].

Рифаксимін може спричинити розвиток інфекцій, викликаних *Clostridium difficile*, що призводить до виникнення діареї та псевдомембранозного коліту [13]. Відповідно до клінічних рекомендацій, не доцільним є застосовувати рифаксимін для зменшення рецидивів печінкової енцефалопатії у дітей та підлітків віком до 18 років, не дивлячись на дозвіл застосування з дванадцяти років (згідно з інструкцією) [15].

Потрібно звернути увагу на те, що рифаксимін може спричинити побічні ефекти, такі як зниження концентрації уваги, що може впливати на здатність керувати автомобілем та механізмами, тому слід застосовувати його з обережністю [14]. Окрім того, перед початком лікування рифаксиміном пацієнт повинен повідомити лікаря/фармацевта, в тому разі, якщо він вже приймає будь-які з інших лікарських засоби, з метою попередження виникнення лікарських взаємодій та як наслідок, небажаних реакцій. Повідомляється про ризики взаємодії рифаксиміну з іншими АМП, протиепілептичними засобами, пероральними антикоагулянтами (наприклад варфарин), антиаритмічними засобами, циклоспоринами та імунодепресантами, які використовуються головним чином для профілактики відторгнення трансплантата [15].

Доведено, що рифаксимін має позитивну дію при синдромі надлишкового бактеріального росту (СНБР) при хронічних запальних та функціональних захворюваннях кишечника. За результатами клінічних досліджень було показано, що до основних клінічних проявів СНБР належать: діарея, метеоризм, абдомінальний біль або дискомфорт, дефіцит вітамінів (В₁₂), зниження маси тіла [16, 17].

За результатами досліджень встановлено, що пацієнти з цирозом мають порушення балансу кишкової мікрофлори, що може вплинути на когнітивні здібності. Застосування АМП сприяє зміні бактеріальної мікрофлори та зниженню ендотоксемії за рахунок зменшення продукції та всмоктування нейротоксинів, що виводяться з кишечника [18]. Зниження рівня амонію та ендотоксемії може мати позитивний вплив як при гострих так і при хронічних епізодах [18].

Доведено, що довготривале застосування рифаксиміну має мінімальний вплив на нормальну флору кишечника. Так, при застосуванні у високих дозах можливе початкове зниження *Enterococcus*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Bifidobacterium spp.* і *Clostridium perfringens*, рівні яких відновлюються до звичайних концентрацій через один або декілька тижнів після відміни [19].

У клінічному дослідженні за участю 211 пацієнтів, які отримували рифаксимін більше 6 місяців, не було виявлено інфекції *Clostridium difficile*. Однак, деякі випадки інфікування збудником були описані у пацієнтів групи ризику, які отримували рифаксимін протягом 6 місяців [20]. Окрім того, у 20% пацієнтів, які отримували рифаксимін у добовій дозі 1200 мг, було виявлено *Candida albicans*, що може викликати діарею [21].

Дані щодо розвитку резистентності збудників до рифаксиміну є обмеженими. За результатами окремих досліджень було виявлено, що через кілька днів після відміни рифаксиміну резистентність бактерій зникає (5 днів). Вважається, що селекція резистентних змінених бактерій, як грамнегативних,

так і грампозитивних, у шлунково-кишковому тракті є низькою в анаеробних умовах, але ймовірність селекції не можна повністю виключити [22].

Отже, застосування рифаксиміну має вкрай важливе значення в сучасній медицині та фармації. Рифаксимін використовується для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту, таких як діарея мандрівника, синдрому подразненого кишечника з діареєю, гострих шлунково-кишкових інфекцій, печінкової енцефалопатії та інших. Побічні ефекти, які можуть виникнути при застосуванні АМП наведені в наступному розділі.

1.3. Небажані реакції при застосуванні рифаксиміну

Доведено, що при застосуванні рифаксиміну, як і будь-яких лікарських засобів, можливий розвиток небажаних реакцій, проте вони більшою мірою залежать від індивідуальної чутливості пацієнта до АМП. Тому неможна гарантувати, що все небажані реакції матимуть однакові прояви у кожного пацієнта [23].

Відповідно до результатів попередніх досліджень наведено основні небажані реакції, які можуть виникнути під час лікування рифаксиміном [24]. Так, до основних з них належать: розлади нервової системи, головний біль, запаморочення, зниження апетиту, відчуття поколювання, зниження тактильної чутливості, запаморочення, нудота, блювання, біль та спазм у животі наведені в таблиці 1.1.

Таблиця 1.2

Основні небажані реакції, які можливі при застосуванні рифаксиміну

Основні небажані реакції при застосуванні рифаксиміну
1. Нудота
2. Блювання
3. Біль та спазм у животі
4. Запаморочення
5. Зниження апетиту

6. Головний біль
7. Відчуття поколювання в животі
8. Розлади нервової системи

Також відомо, що терапія рифаксиміном може викликати нервозність, безсоння або навпаки сонливість, депресію, патологічні сновидіння та збудження [25].

До менш поширених побічних ефектів відносяться здуття живота, біль і/або здуття живота, метеоризм, діарея або закреп, нудота і блювота. Окрім того, повідомляється, що можуть з'явитися хворобливі та неефективні скорочення для спорожнення кишечника, біль у черевній порожнині, розлади травлення, жорсткий стілець, наявність крові та/або слизу в калі, асцит [26].

В деяких випадках лікування рифаксиміном може спричинити утруднене дихання, закладеність носа, сухість у горлі, кашель, біль у горлі та виділення з носа. Застосування рифаксими́ну може мати вплив на серцево-судинну систему. Так, АМП може сприяти появі тахікардії, припливів та ризику артеріальної гіпертензії [27].

Показано, що вкрай рідко рифаксимін може мати нефротоксичну дію, проявами якої є збільшення частоти сечовипускань, зростання кількості виділеної сечі, наявність крові, білків та глюкози в сечі. В окремих випадках, рифаксимін може викликати подразнення та сухість шкіри, екзему, алергічний або ексфоліативний дерматит [28].

Залежно від індивідуальної чутливості пацієнта, терапія рифаксиміном може спричинити алергічні реакції. Подібно до рифабутину, рифампіну та рифапентину, також можлива алергія на рифаксимін. Повідомлялося про випадки шкірної кропив'янки та один випадок ангіоневротичного набряку [26].

Згідно з дослідженнями, наведені вище небажані реакції при правильному застосуванні виникають рідко. Повідомлялося про головний біль, метеоризм, біль у черевній порожнині, закреп, нудоту та блювання.

Згадані небажані реакції мають менші прояви при застосуванні рифаксиміну порівняно з прийомом дисахаридів що не всмоктуються, та не відрізняються від плацебо [29].

За результатами клінічного дослідження показано, що застосування рифаксиміну у дозі 550 мг кожні 12 годин протягом 6 місяців не викликало серйозних небажаних реакцій. Разом з тим, АМП достовірно зменшував фекальну популяцію кишкової палички, що в довгостроковій перспективі може погіршити тести на згортання крові, оскільки ці бактерії відіграють важливу роль у виробленні вітаміну К [30].

Встановлено, що рифаксимін сприяє індукції CYP3A4. Однак, даний вплив є незначним через низьку біодоступність АМП при пероральному застосуванні. Були опубліковані лише деякі випадки індукції цього ферменту у пацієнта, який отримував рифаксимін, у якого спостерігався надмірний кишковий бактеріальний ріст. Індукція CYP3A4 рифаксиміном сприяє зниженню активності варфарину, що потрібно враховувати при комбінованому застосуванні лікарських засобів. У пацієнтів з цирозом зростає абсорбція рифаксиміну, що супроводжується збільшенням ризику взаємодій [31].

Підсумовуючи, можна зазначити, що існує ризик небажаних реакцій при застосуванні рифаксиміну, тому вкрай важливо підбирати правильне лікування для кожного пацієнта. Деталі використання рифаксиміну при діареї та печінковій енцефалопатії описані в наступному розділі.

1.4. Застосування рифаксиміну при діареї та печінковій енцефалопатії

Доведено, що рифаксимін у таблетках по 200 мг використовується для лікування діареї мандрівника, спричиненої певними бактеріями, у дорослих та дітей віком від 12 років. Тоді як таблетки рифаксиміну 550 мг використовуються для запобігання епізодам печінкової енцефалопатії (зміни мислення та поведінки, у наслідок накопиченням токсинів у мозку пацієнтів

із захворюваннями печінки) у дорослих із захворюваннями печінки та для лікування синдрому подразненого кишечника з діареєю у дорослих [32].

За результатами мета-аналізу 7 досліджень 999 пацієнтів доведено, що застосування рифаксиміну сприяє попередженню розвитку печінкової енцефалопатії у пацієнтів, що мали захворювання печінки в анамнезі [34]. Механізм, за яким рифаксимін ефективний при печінковій енцефалопатії, досі не повністю зрозумілий. За результатами плацебо-контрольованого, подвійного сліпого дослідження, показано, що використання рифаксиміну в дозі 500 мг протягом 90 днів сприяло зменшенню ендотоксемії й системного запалення, відновленню бактеріальної транслокації [35].

Ефективність застосування рифаксиміну при синдромі подразненого кишечника з діареєю продовжує вивчатися. За результатами клінічного дослідження, в якому взяли участь 78 пацієнтів, встановлено, що використання АМП протягом 2 тижнів сприяє покращенню якості життя пацієнтів незалежно від наявності СНБР. Автори дослідження наголошують на важливості подальшого дослідження фармакодинаміки рифаксиміну при синдромі подразненого кишечника [36]. За результатами іншого рандомізованого, подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження, використання рифаксиміну у дозі 500 мг протягом 2 тижнів сприяло зменшенню інтенсивності абдомінального болю, усувало здуття та ефективно лікувало діарею у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника [37].

Рифаксимін випускається у вигляді таблеток для прийому всередину та оральної суспензії. Лікарський засіб рекомендовано приймати з їжею або без їжі. Коли рифаксимін використовується для лікування діареї мандрівника, його зазвичай приймають тричі на день протягом 3 днів. Коли рифаксимін використовується для профілактики епізодів печінкової енцефалопатії, його зазвичай приймають двічі на день. У випадку синдрому подразненого кишечника АМП приймають 3 рази на день протягом 2 тижнів. Щоб не пропустити прийом рифаксимін, засіб рекомендується приймати потрібно

приблизно в один і той же час щодня. Важливим є дотримання дозового режиму.

При прийомі рифаксиміну для лікування діареї мандрівника, симптоми мають покращуватися протягом 24-48 годин після початку прийому АМП. Якщо симптоми не зникають або погіршуються, або якщо розвивається лихоманка або кривава діарея, потрібно припинити застосування рифаксиміну та звернутися до лікаря/фармацевта. Якщо після прийому рифаксиміну для лікування синдрому подразненого кишечника, симптоми повертаються після закінчення лікування, потрібно також повідомити медичного фахівця [32].

Прийом рифаксиміну для лікування діареї мандрівника або синдрому подразненого кишечника повинен бути завершений відповідно до рекомендацій. При передчасному припиненні вживання АМП інфекційне захворювання може бути повністю невиліковне, тоді як бактерії можуть розвинути антимікробну стійкість. При прийомі рифаксиміну для профілактики печінкової енцефалопатії, не можна припиняти прийом без консультації з лікарем/фармацевтом.

Застосування рифаксиміну не потребує особливої дієти, окрім випадків не коли дієту призначає лікар. Відповідно до рекомендацій, якщо пацієнт забув прийняти рифаксимін, він повинен відновити прийом АМП відразу як згадає. Однак, якщо настав час прийому наступної дози, варто продовжувати приймати АМП за звичайним графіком. Не можна приймати подвійну дозу, щоб компенсувати пропущену дозу рифаксиміну [33].

Отже, лікування діареї, синдрому подразненого кишечника та печінкової енцефалопатії є важливою проблемою медицини та фармації сьогодення. Одним з інструментів боротьби з цими захворюваннями є застосування рифаксиміну, що обґрунтовує важливість вивчення ефективності та безпеки використання цього АМП.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Матеріал дослідження

Нами розроблена методологія нашого дослідження: *Менеджмент ризиків фармакотерапії рифаксиміну при діареї*, яка представлена на рисунку 2.1.

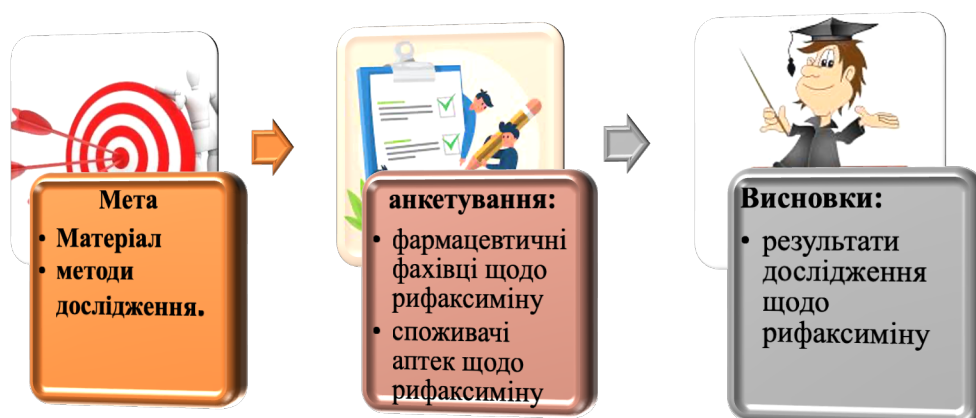


Рисунок 2.1. Методологія дослідження: менеджмент ризиків фармакотерапії рифаксиміну при діареї.

Шляхом анкетування аптечних працівників та відвідувачів аптеки відповідно до методичних рекомендацій «Організація соціологічних опитувань пацієнтів/ їх представників і медичного персоналу в закладах охорони здоров'я» створено два опитувальники («Анкета для аптечних працівників щодо відпуску рифаксиміну при діареї», «Анкета для споживачів аптек щодо застосування рифаксиміну при діареї»), які були застосовані для досліджень у серпні-жовтні 2023 року (табл. 2.1., 2.2.).

*Анкета для аптечних працівників щодо відпуску
рифаксиміну при діарейі*

<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1. Ваша посада в аптечній галузі? 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ завідувач ▪ фармацевт ▪ асистент фармацевта
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2. Для кого Ви відпускаєте рифаксимін? 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ для дорослої людини ▪ для дитини
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 3. Як що для дитини, то вкажіть вік? 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ діти від 2 до 6 років ▪ діти від 6 до 12 років ▪ діти від 12 до 18 років
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 4. В якій лікарській формі частіше відпускаєте рифаксимін? 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ оральна суспензія ▪ таблетки
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 5. Чи відвідувачі аптеки просять відпустити рифаксимін за призначенням лікаря чи без? 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ мають листок призначення ▪ просять відпустити без призначення
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 6. Чи надаєте Ви рекомендації щодо безпеки рифаксиміну? 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Так ▪ Ні
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 7. Чи рекомендуєте Ви про заборону вживання алкоголю під час вживання рифаксиміну? 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Так ▪ Ні
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 8. Попереджали Ви, що під час вживання рифаксиміну у пацієнта може відбутися фарбування сечі в червонуватий колір? 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Так ▪ Ні
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 9. Як що Ви відповіли «ТАК», що пацієнту потрібно з цим робити? 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ звернутися до лікаря ▪ негайно припинити прийом препарату та звернутися до лікаря ▪ приймати далі препарат
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 10. Чи запитували Ви пацієнта на здатність впливати на швидкість реакції при керуванні авто транспортом або іншими механізмами: 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Так ▪ Ні

<ul style="list-style-type: none"> ▪ 11. Як що «ТАК», то яка побічна дія рифаксиміну у нього з'являлося? 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ запаморочення ▪ сонливість
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 12. Чи запитували Ви клієнта аптеки щодо вагітності жінки, яка буде приймати рифаксимін? 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Так ▪ Ні
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 13. Як Ви рекомендували пацієнту аптеки прийом рифаксиміну щодо їжі? 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ до їжі ▪ під час їжі ▪ після їжі ▪ не залежно від прийому їжі
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 14. Чи рекомендували Ви пацієнту аптеки щодо прийому рифаксиміну запивати: 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ невеликою кількістю води ▪ однією склянкою води ▪ молоком
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 15. Чи запитували Ви про одночасний прийом з рифаксиміну з такими ЛЗ: 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ немає нічого з перерахованого ▪ варфарином ▪ протиепілептичних ЛЗ ▪ протиаритмічних ЛЗ ▪ пероральних контрацептивів

Таблиця 2.2.

*Анкета для споживачів аптек щодо застосування
рифаксиміну при діарейі*

<p>1. При якому захворюванні Вам призначено лікарем рифаксимін?</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ гострої шлунково-кишкві інфекції ▪ діарея мандрівників ▪ синдром надмірного росту мікроорганізмів у тонкій кишці ▪ печінкова енцефалопатія ▪ дивертикулярна хвороба кишечника ▪ хронічне запалення кишечника ▪ синдром подразненого кишечника з діареєю
<p>2. Коли Ви відчули ефект від прийому рифаксиміну?</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Одразу ▪ На наступний день ▪ Через три дні застосування ▪ Після курсу застосування

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Важко відповісти
3. Чи була у Вас побічна дія під час використання рифаксиміну?	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Так ▪ Ні
4. Як що «так», то вкажіть яка?	<ul style="list-style-type: none"> ▪ нудота ▪ блювання ▪ біль і спазми в животі ▪ алергічні реакції
5. Чи робили Ви бактеріальний посів калу на чутливість до АБ?	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Так ▪ Ні

Анкетування шляхом електронних анкет було розіслано через соціальні мережі аптекам України. Тобто матеріалом для дослідження служили результати анкетування фармацевтичних фахівців та споживачів аптечної мережі України за 2023 рік.

Опитано: 55 анкет від аптечних робітників; 42 від відвідувачів аптек.

Анкети надіслані: серпень 2023 року. Період часу, який необхідний був для збору та отримання результатів дослідження: серпень –жовтень 2023 року.

Об'єкт дослідження: рифаксимін.

Предмет дослідження: безпека застосування рифаксиміну при діарейі.

Методи дослідження:

- бібліографічний метод
- метод структурно-логічного аналізу
- метод анонімного анкетного опитування
- графічний метод
- статистичний метод

Дослідження проводилося згідно з принципами Гельсінської декларації Світової медичної асоціації «Етичні засади медичних досліджень, що стосуються людських суб'єктів» (змінена в жовтні 2013 року).

Результати дослідження проводились на основі програми статистичного прикладного аналізу «Statistica 6.1»

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналізуючи дані анкет щодо 55 аптечних фахівців при відпуску ними **рифаксиміну** ми прийшли до таких результатів дослідження:

Питання 1: Ваша посада в аптечній галузі?

Відповідь:

- завідувач: n=5 (9,1%) осіб
- фармацевт: n=21 (38,2%) особа
- асистент фармацевта: n=29 (52,7%) осіб

Помічники фармацевта, обіймаючи посаду, взяли участь в опитуванні в 52,7% випадків (26 абс.), фармацевти – 21 (38,2%) особа, завідувач аптекою –9,1% (5 абс.) випадків (рис. 3.1).

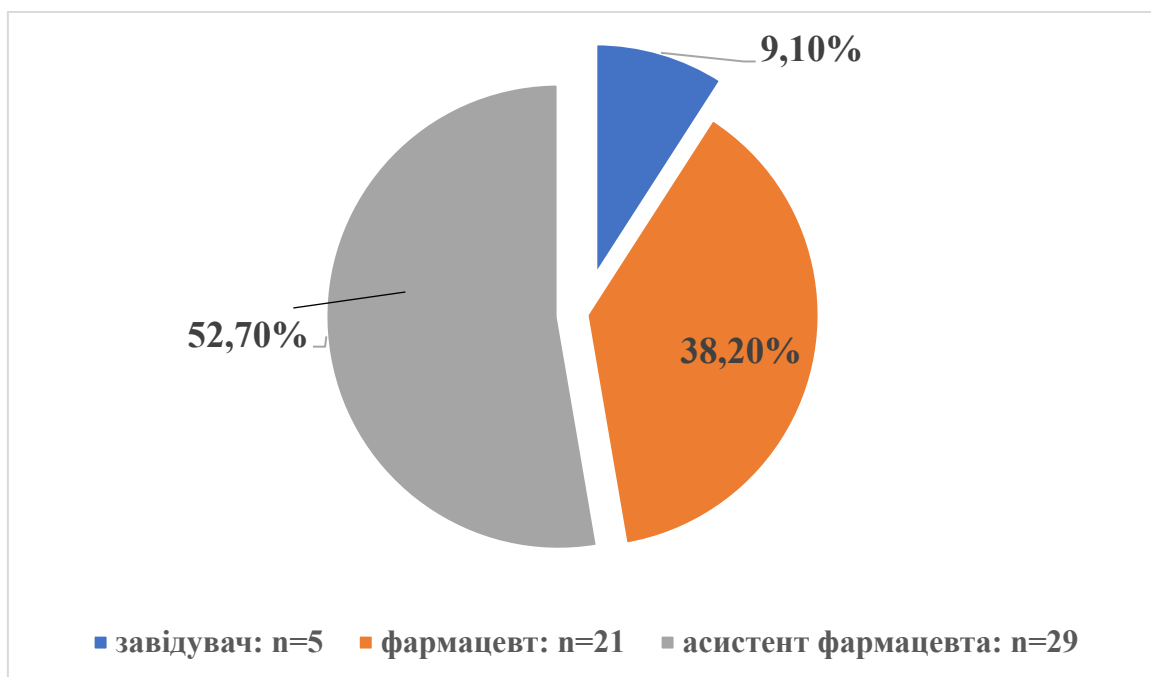


Рисунок 3.1. Результати сортування фармацевтичних спеціалістів в залежності від посади.

Питання 2: Для кого Ви відпускаєте **рифаксимін**?

Відповідь:

- для дорослої людини: n= 48 (87,3%) людей
- для дитини: n=7 (12,7%) людей

При використанні рифаксиміну згідно даних літератури [38] не потрібно змінювати дозу в залежності від віку дорослої людини, то ми не виділяли групу пацієнтів похилого і старечого віку (рис. 3. 2).

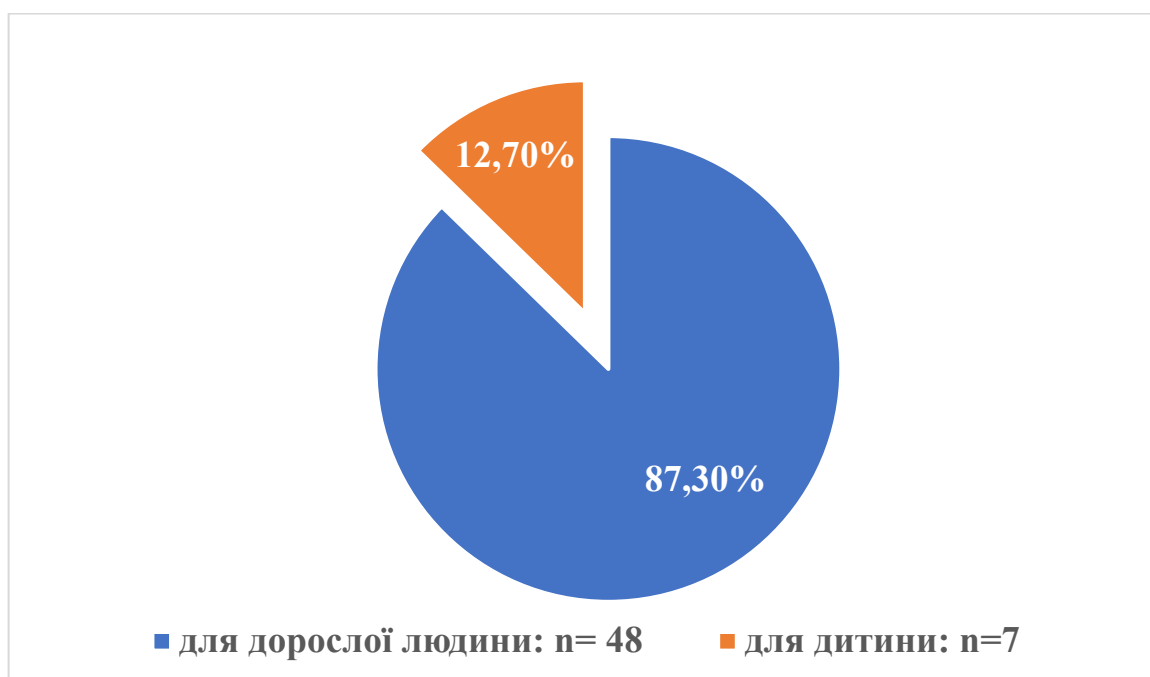


Рисунок 3.2. Результати сортування фармацевтичних спеціалістів щодо відпуску рифаксиміну пацієнтам в залежності від віку.

Якщо порівняти дані щодо віку пацієнтів, то фармацевтичні фахівці відпускали рифаксимін майже у 3 рази частіше дорослим, ніж дітям (табл. 3.2).

Таблиця 3.1.

Результати порівняння відпуску рифаксиміну фармацевтичними фахівцями щодо віку пацієнтів

Пацієнти	Дорослі		Діти	
	абс.	%	абс.	%
	48	87,3%**	7	12,7%

Примітка: * або ** достовірна відмінність у порівнянні з вихідними показниками групах $p < 0,05$ або $p < 0,01$

Питання 3: Як що для дитини, то вкажіть вік?

Відповідь:

- діти від 2 до 6 років: n= 0 дитини
- діти від 6 до 12 років: n= 1 (14,3%) дитини
- діти від 12 до 18 років: n= 6 (85,7%) дитини

Найчастіше фармацевти відпускали препарат рифаксиміну дітям віком від 12 до 18 років (рис. 3.3).

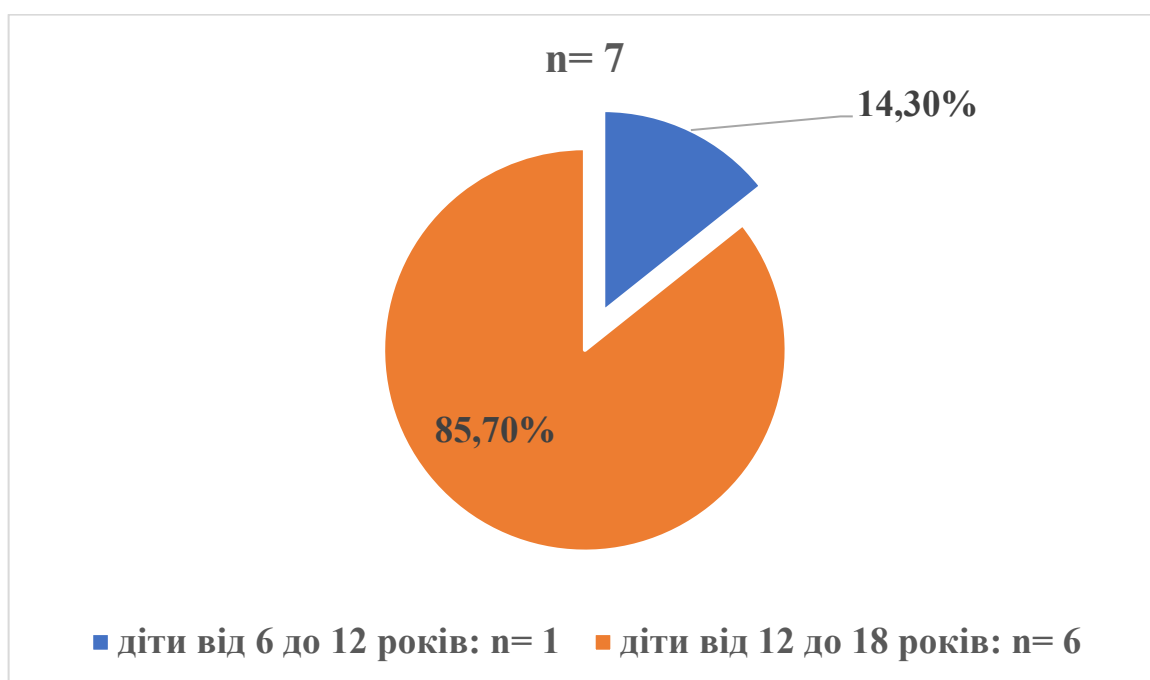


Рисунок 3.3. Результати сортування фармацевтичних спеціалістів щодо відпуску рифаксиміну пацієнтам в залежності від віку дитини.

Питання 4: В якій лікарській формі частіше відпускаєте рифаксимін?

Відповідь:

- оральна суспензія: n=3 (5,5%) одиниці
- таблетки: n=52 (94,5%) одиниці

Найбільш зручна форма випуску рифаксиміну споживачі фармацевтичного ринку за результатами анкетування, є таблетована форма випуску препарату з урахуванням віку пацієнтів (рис. 3.4.).

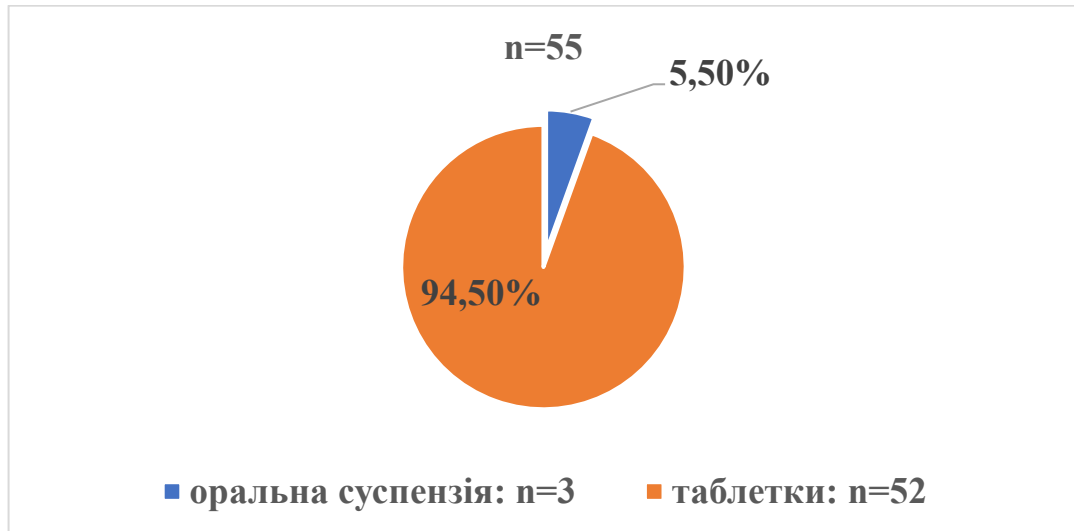


Рисунок 3.4. Результати опитування фармацевтичних спеціалістів щодо лікарської форми рифаксиміну.

Питання 5: Чи відвідувачі аптеки просять відпустити **рифаксимін** за призначенням лікаря чи без?

Відповідь:

- мають листок призначення: n=49 (89,1%)
- просять відпустити без призначення: n=6 (10,9%)

Оскільки рифаксимін відноситься до антимікробних засобів, які використовуються при патології кишечника, то відпуск цього препарату відпускається тільки за призначенням лікаря: треба мати листок призначення (рис. 3.5.).

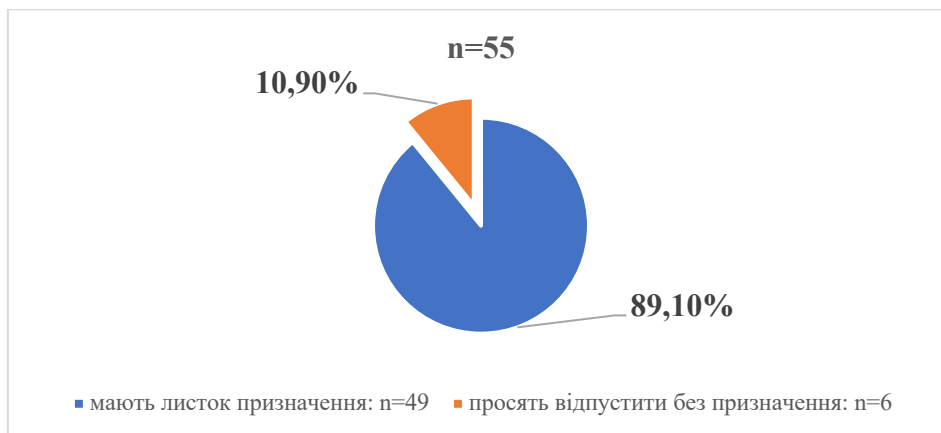


Рисунок 3.5. Результати опитування фармацевтичних спеціалістів щодо відпуску рифаксиміну за призначенням лікаря.

Питання 6: Чи надаєте Ви рекомендації щодо безпеки **рифаксиміну**?

Відповідь:

- Так: n=51 (92,7%) фармацевт
- Ні: n=4 (7,3%) фармацевт

Згідно з інструкцією МОЗ України, як і інші ЛЗ, рифаксимін містить особливості використання цього препарату. Фармацевтичні фахівці, відпускаючи препарат повинні попередити пацієнта про незвичайну можливу дію препарату (рис. 3.6.).

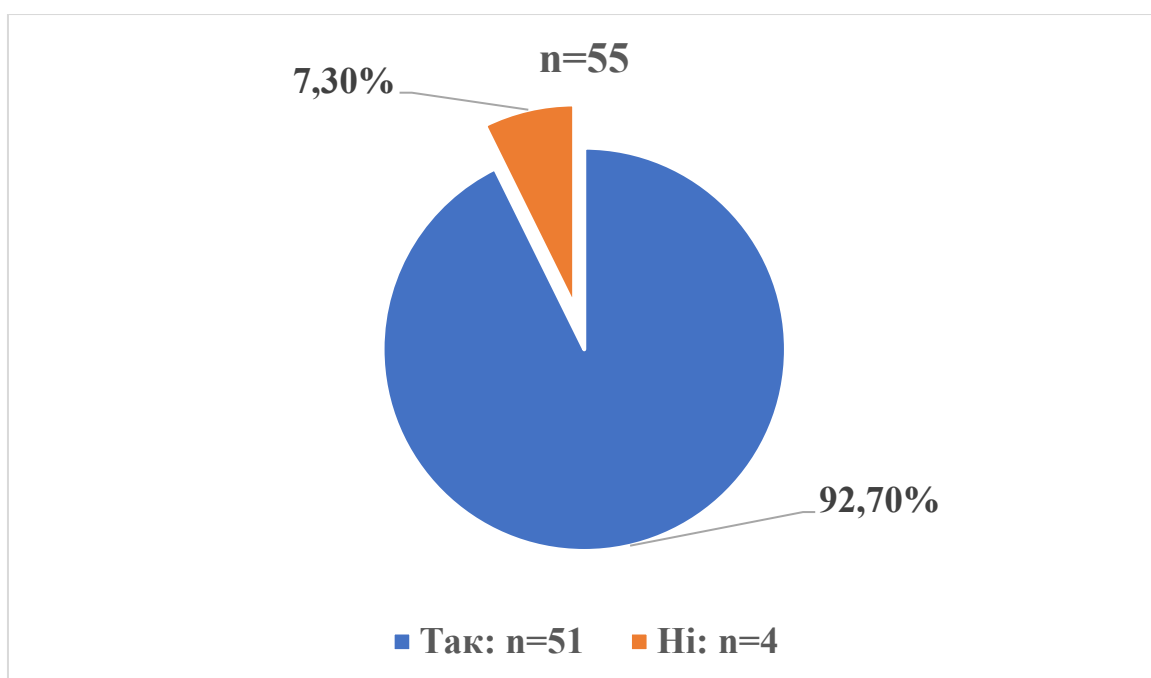


Рисунок 3.6. Результати опитування фармацевтичних спеціалістів щодо особливостях дії рифаксиміну при діарейі.

Питання 7: Чи рекомендуєте Ви про заборону вживання алкоголю рід час вживання рифаксиміну?

Відповідь:

Так: n=43 (78,2%)

Ні: n=12 (21,8%)

Пригнічення нервової системи буде посилюватися як що приймати алкогольні напої разом з антибіотиком: рифаксиміном, тому фармацевтичний фахівець, відпускаючи цей препарат, повинен пацієнтів попередити про це (рис. 3.7.).

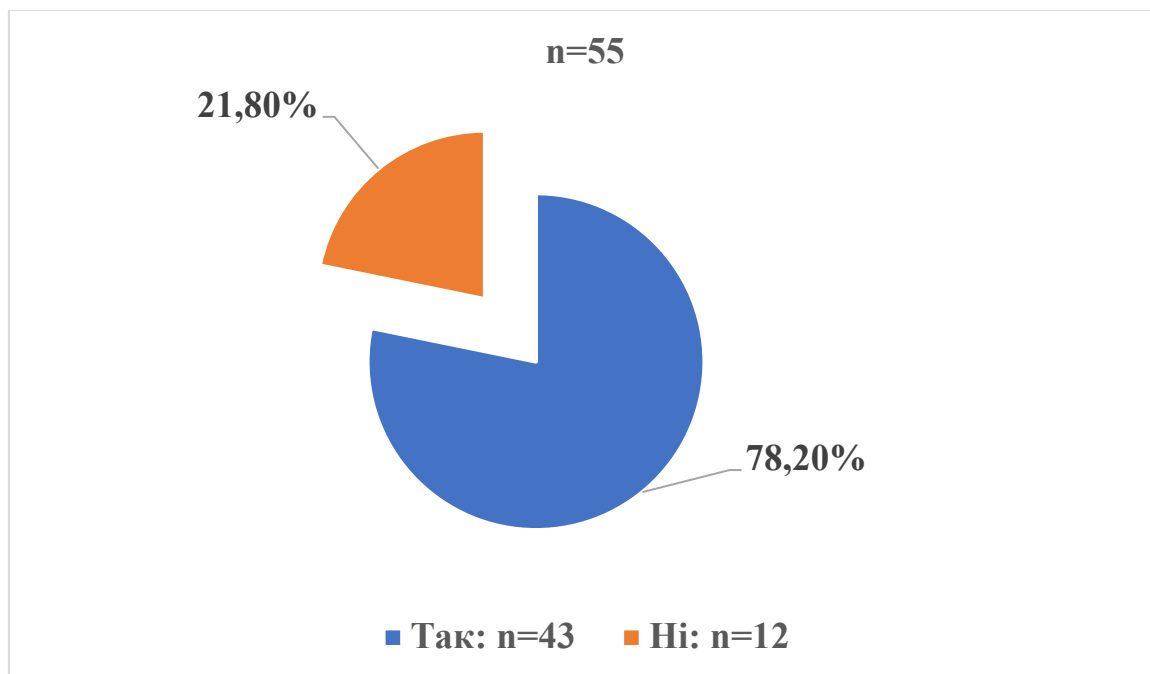


Рисунок 3.7. Результати опитування фармацевтичних спеціалістів щодо приймання алкоголю разом рифаксиміном при діарейі.

Питання 8: Попереджали Ви, що під час вживання рифаксиміну у пацієнта може відбутися фарбування сечі в червонуватий колір?

Відповідь:

Так: n=13 (21,8%)

Ні: n=42 (78,2%)

Згідно з інструкції МОЗ України під час лікування рифаксиміном січа пацієнта фарбуватися в червоно-оранжевий колір тому що він всмоктується при захворюваннях кишечника (синдром подразненого кишечника) (рис. 3.8.).

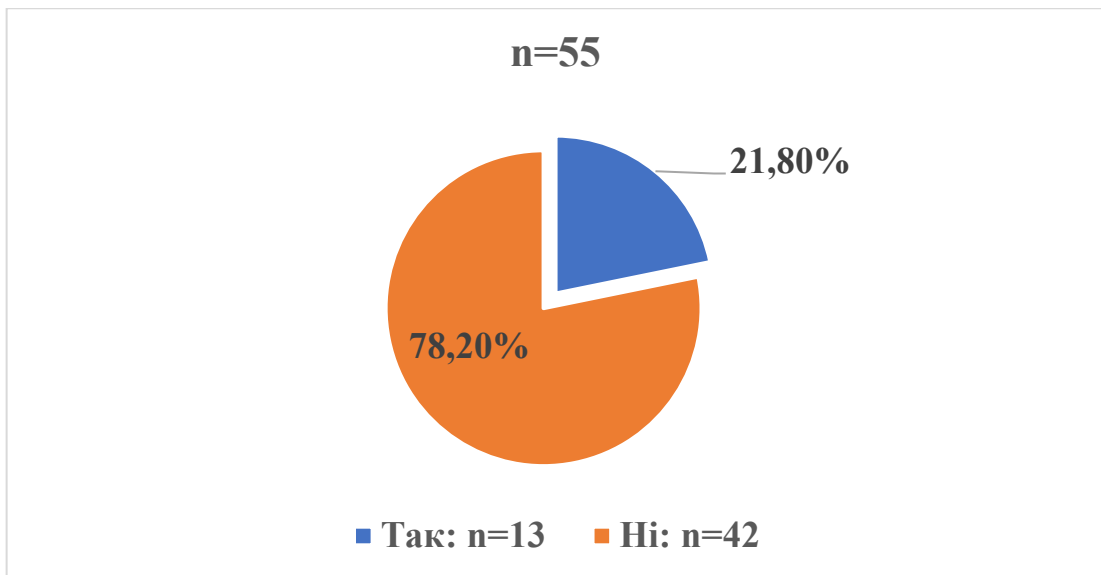


Рисунок 3.8. Результати опитування фармацевтичних спеціалістів щодо зміни кольору сечі у пацієнтів що приймають рифаксимін при діарейі.

Питання 9: Як що Ви відповіли «ТАК», що пацієнту потрібно з цим робити?

Відповідь:

- звернутися до лікаря: n=7 (53,8%)
- негайно припинити прийом препарату та звернутися до лікаря: n=1 (7,7%)
- приймати далі препарат: n=5 (38,5%)

Отримані результати дослідження представлені малюнку 3.9.

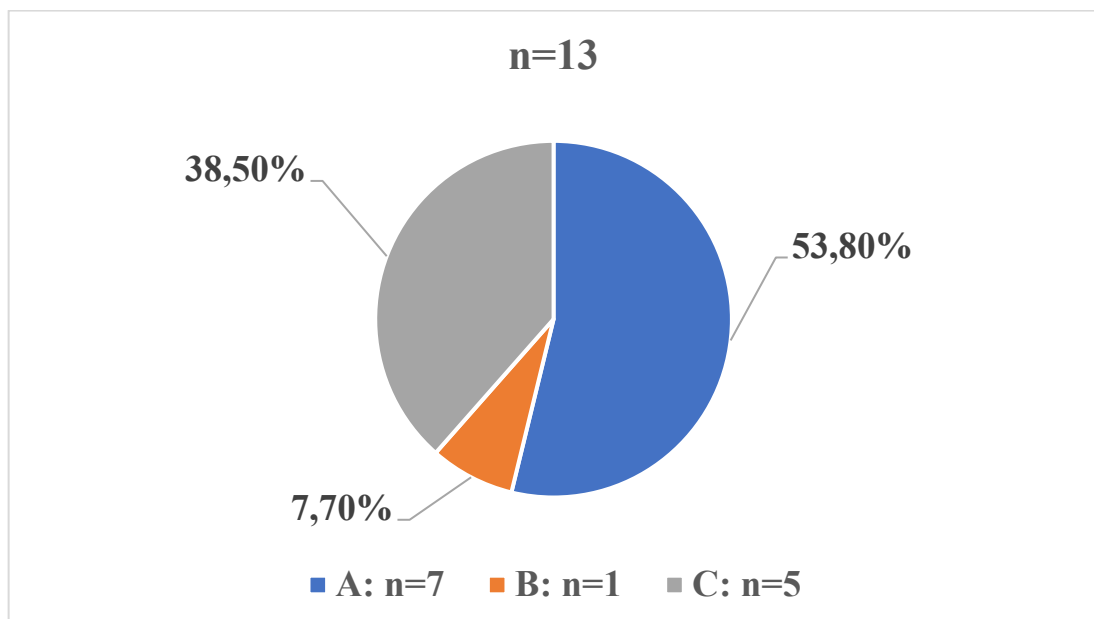


Рисунок 3.9. Результати опитування фармацевтичних спеціалістів щодо питання: що пацієнту, які приймає рифаксимін при діареї, потрібно робити при зміні кольору сечі.

Примітка. А - звернутися до лікаря; В - негайно припинити прийом препарату та звернутися до лікаря; С - приймати далі препарат.

При патології ШКТ, переважно запального процесу, що локалізується в кишечнику, активний компонент рифаксиміну проникає через пошкоджену слизову оболонку в систему кровообігу і призводить до зміни кольору сечі в помаранчевий/червоний.

Питання 10: Чи запитували Ви пацієнта на здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами?

Відповідь:(рис. 3.10).

- Так: n=46 (83,6%)
- Ні: n=9 (16,4%)

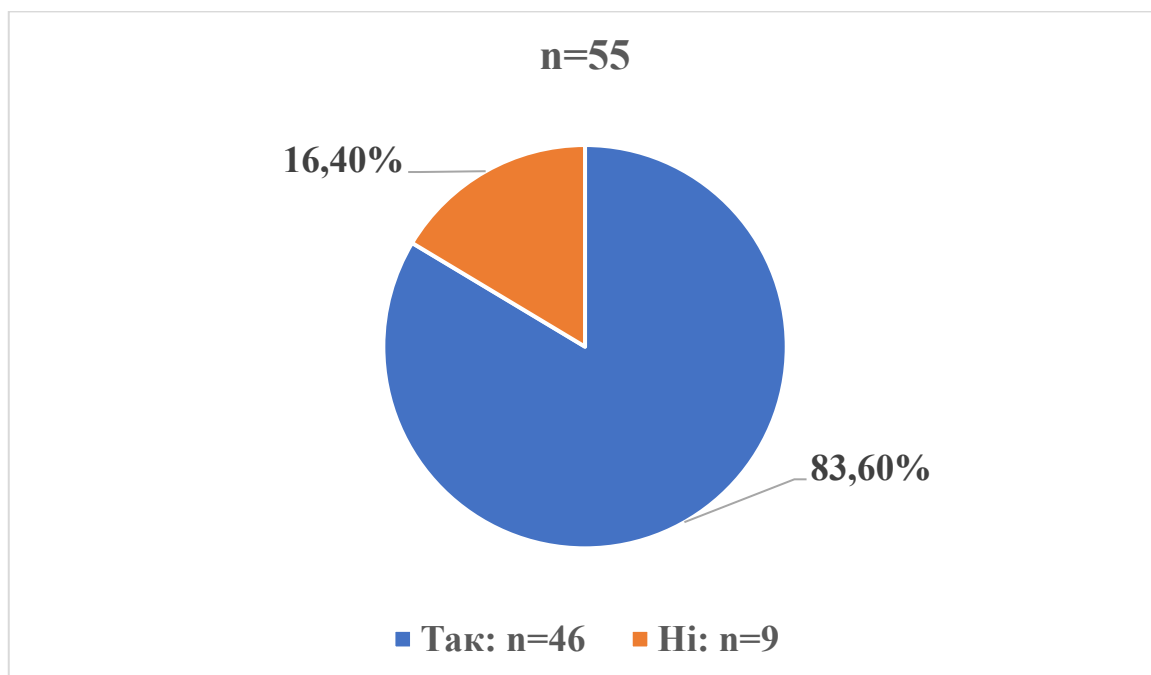


Рисунок 3.10. Результати опитування фармацевтичних спеціалістів щодо керування автотранспортом при прийомі рифаксиміну при діарейі.

Питання 11: Як що «ТАК», то яка побічна дія рифаксиміну у нього з'являлося?

Відповідь:(рис. 3.11).

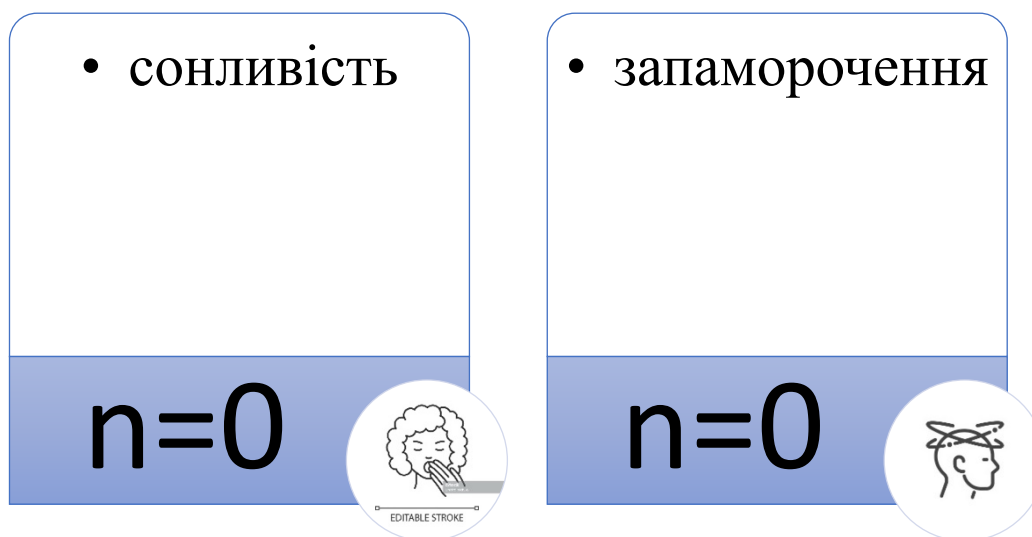


Рисунок 3.11. Результати опитування фармацевтичних спеціалістів щодо виникнення побічних дій при керуванні автотранспортом пацієнтів, які приймають рифаксимін при діарейі.

46 фармацевтичних фахівців, які дали відповідь на запитання: яка побічна дія рифаксиміну з'являлося у пацієнтів на здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Наводячи результат дослідження, ми зробили висновок:

- запаморочення: n=0
- сонливість: n=0

Питання 12: Чи запитували Ви клієнта аптеки щодо вагітності жінки, яка буде приймати рифаксимін?

Відповідь:

- Так: n=49 (89,1%)
- Ні: n=6 (10,9%)

Отримані результати дослідження представлені малюнку 3.12.

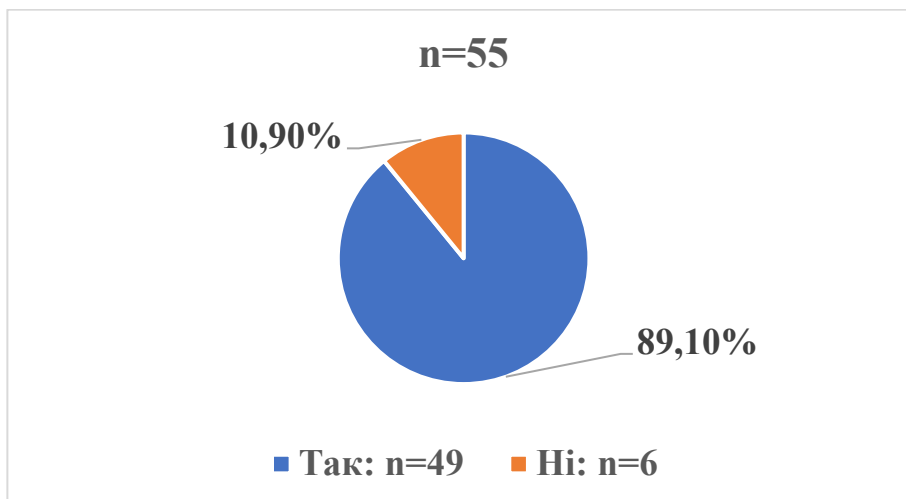


Рисунок 3.12. Результати опитування фармацевтичних спеціалістів щодо вагітності жінки, якої відпускали рифаксимін при діарейі.

Питання 13: Як Ви рекомендували пацієнту аптеки прийом рифаксими́ну щодо їжі?

Відповідь:

- до їжі: n=11 (20,0%)
- під час їжі: n=4 (7,3%)
- після їжі: n=11 (20,0%)
- не залежно від прийому їжі: n=29 (52,7%)

Більша половина фармацевтичних фахівців рекомендували пацієнту аптеки прийом рифаксими́ну не залежно від прийому їжі (рис. 3.13).

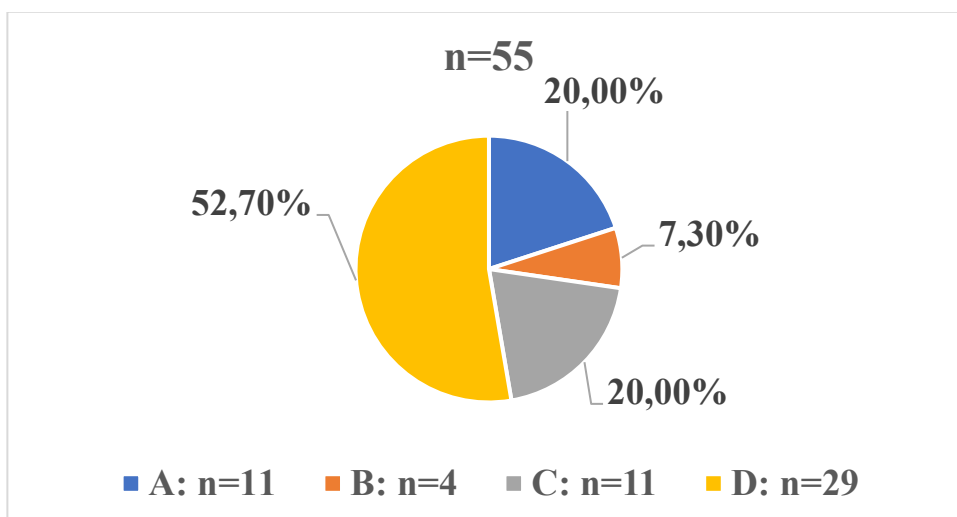


Рисунок 3.13. Результати опитування фармацевтичних спеціалістів, які рекомендували рифаксимін пацієнтам щодо їжі.

Примітка. А - до їжі; В – під час їжі; С – після їжі; D - не залежно від прийому їжі.

Питання 14: Чи рекомендували Ви пацієнту аптеки щодо прийому рифаксими́ну запивати:

Відповідь:

- невеликою кількістю води: n=15 (27,3%)
- однією склянкою води: n=39 (70,9%)
- молоком: n=1 (1,8%)

Більшість фахівців аптеки (15) рекомендували пацієнтам, що рифаксимін потрібно запивати великою кількістю води (рис. 3.14).

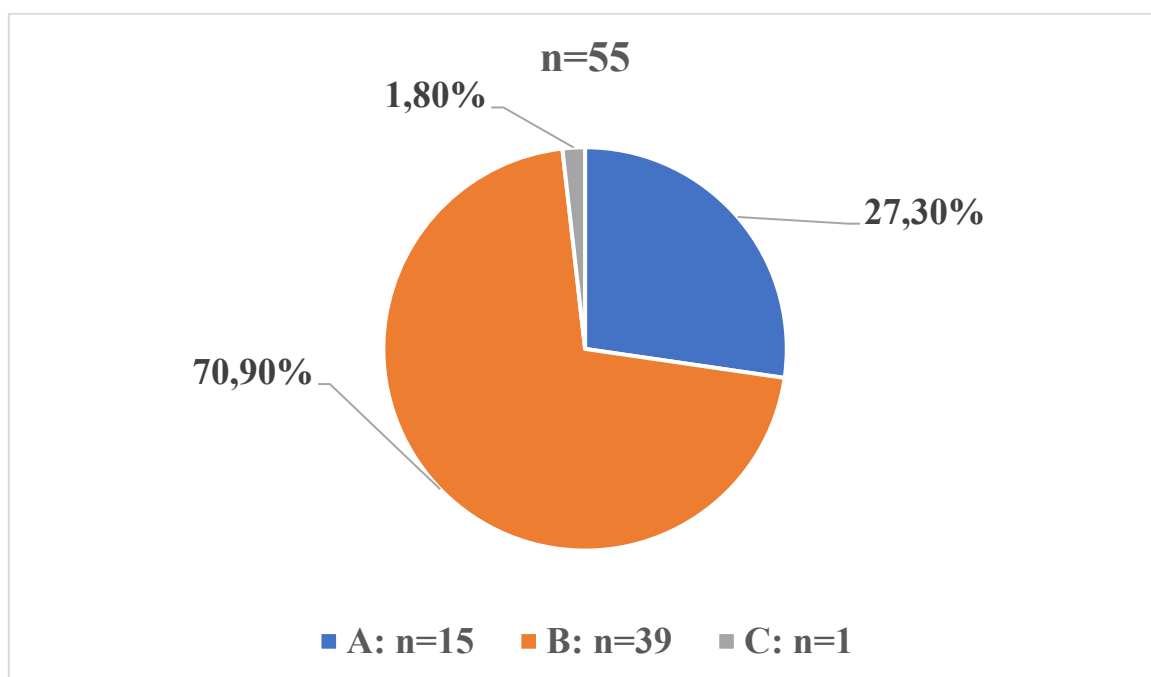


Рисунок 3.14. Результати опитування фармацевтичних спеціалістів, які рекомендували рифаксимін пацієнтам: чим його запивати.

Примітка. А - невеликою кількістю води; В – однією склянкою води; С – молоком.

Питання 15: Чи запитували Ви про одночасний прийом з рифаксиміну з такими ЛЗ:

Відповідь:

- немає нічого з перерахованого: n=31 (56,4%)
- варфарином: n=2 (3,6%)
- протиепілептичних ЛЗ: n=0
- протиаритмічних ЛЗ: n=4 (7,3%)
- пероральних контрацептивів: n=18 (32,7%)

Отримані результати дослідження представлені малюнку 3.15.

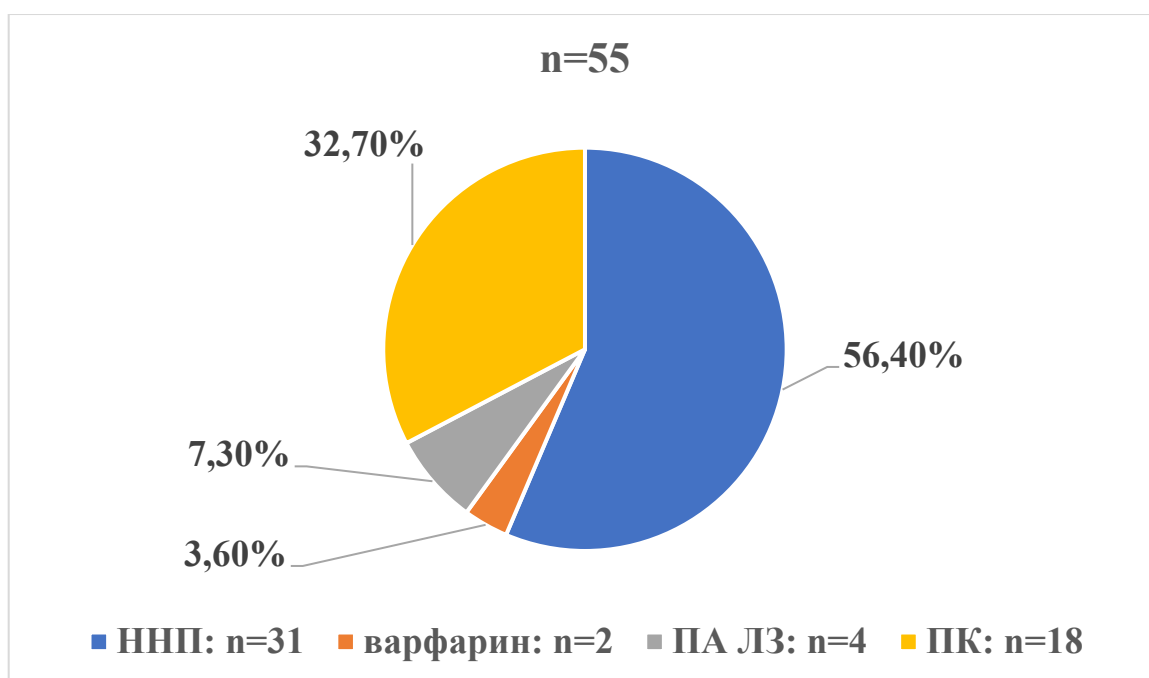


Рисунок 3.15. Результати опитування фармацевтичних спеціалістів щодо пацієнтів, які приймали рифаксимін разом з іншими ЛЗ.

Примітка. ННП – немає нічого з перерахованого; ПА ЛЗ – протиаритмічних ЛЗ; ПК - пероральних контрацептивів.

Як відомо, що рифаксимін погано всмоктується в травневий тракт, а саме в кишечнику. Підвищення або індукування ферментів печінки через систему цитохрому Р450, найточніше ізофермент СYP 3A4, є несильним [39]. Однак, при використанні пероральних засобів запобігання вагітності при взаємодії з рифаксиміном, відбувається зменшення цілеспрямованості

дії естрогенів в крові і наслідком цього привести до незапланованої вагітності. Тому відпускаючи цей антибіотик, фахівці фармації в аптеки повинен попередити жінку о додаткових засобів безпечності.

Результати анкетування 42 споживачів аптечної галузі України щодо рифаксиміну при діарейі:

Питання 1: При якому захворюванні Вам призначено лікарем рифаксимін?

Відповідь:

- гострої шлунково-кишккові інфекції: n=0
- діарея мандрівників: n=7 (16,7%)
- синдром надмірного росту мікроорганізмів у тонкій кишці: n=32 (76,2%)
- печінкова енцефалопатія: n=0
- дивертикулярна хвороба кишечника: n=0
- хронічне запалення кишечника: n=0
- синдром подразненого кишечника з діареєю: n=3 (7,1%)

Отримані результати дослідження представлені малюнку 3.16.

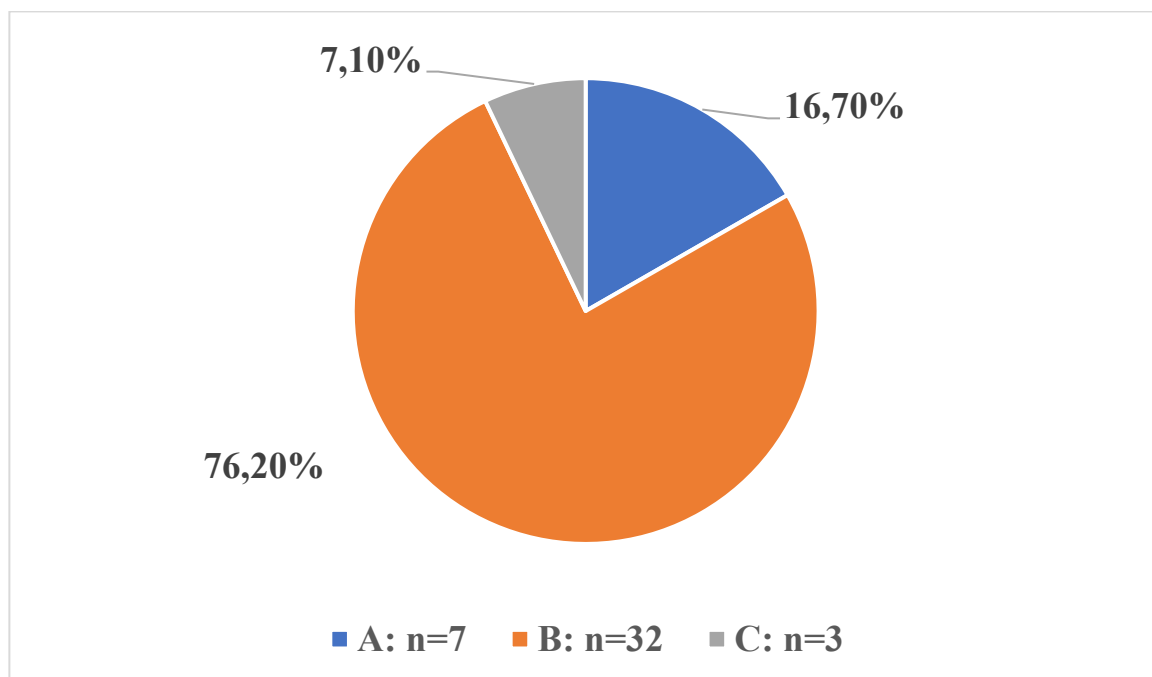


Рисунок 3.16. Результати опитування споживачів аптек щодо показань до рифаксиміну.

Примітка. А - діарея мандрівників; В - синдром надмірного росту мікроорганізмів у тонкій кишці; С - синдром подразненого кишечника з діареєю.

Питання 2: Коли Ви відчули ефект від прийому рифаксиміну?

Відповідь:

- Одразу: n=0 респондентів
- На наступний день: n=6 (14,3%) респондентів
- Через три дні застосування: n=35 (83,3%) респондентів
- Після курсу застосування: n=0 респондентів
- Важко відповісти: n=1 (2,4%) респондентів

Отримані результати дослідження представлені малюнку 3.17.

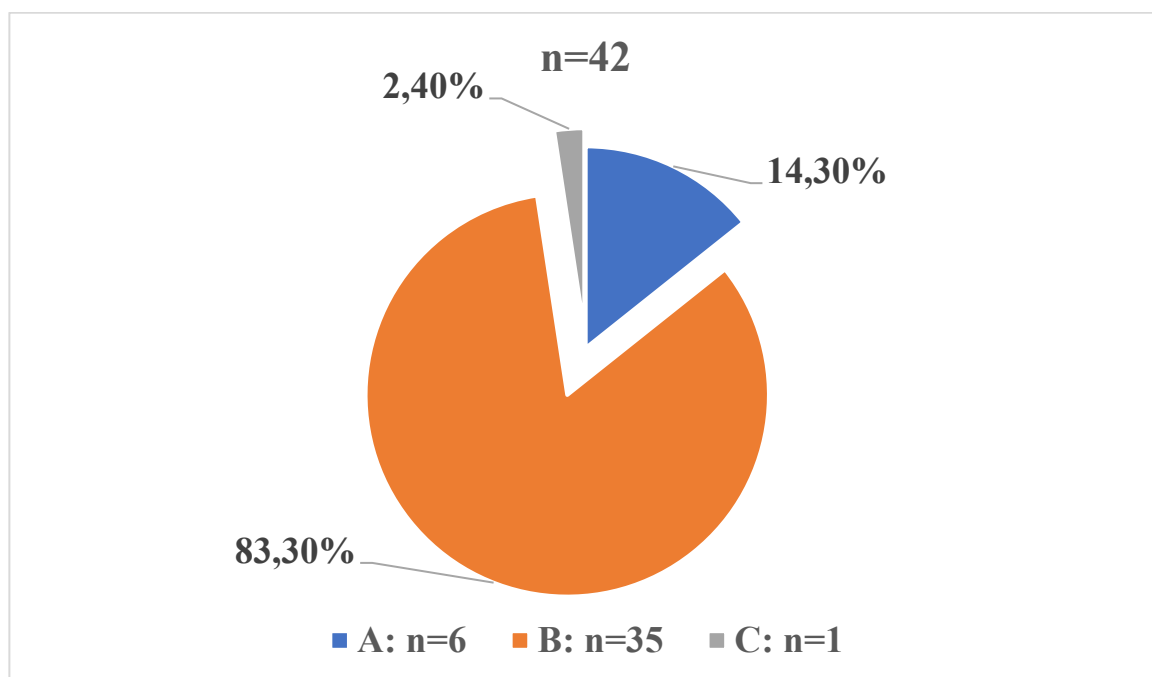


Рисунок 3.17. Результати опитування споживачів аптек щодо позитивного ефекту дії препарату рифаксиміну.

Примітка. А – на наступний день; В – через три дні застосування; С – важко відповісти.

Питання 3: Чи була у Вас побічна дія під час використання рифаксиміну?

Відповідь:

Так: n=2 (4,8%)

Ні: n=40 (95,2%)

Отримані результати дослідження представлені малюнку 3.18.

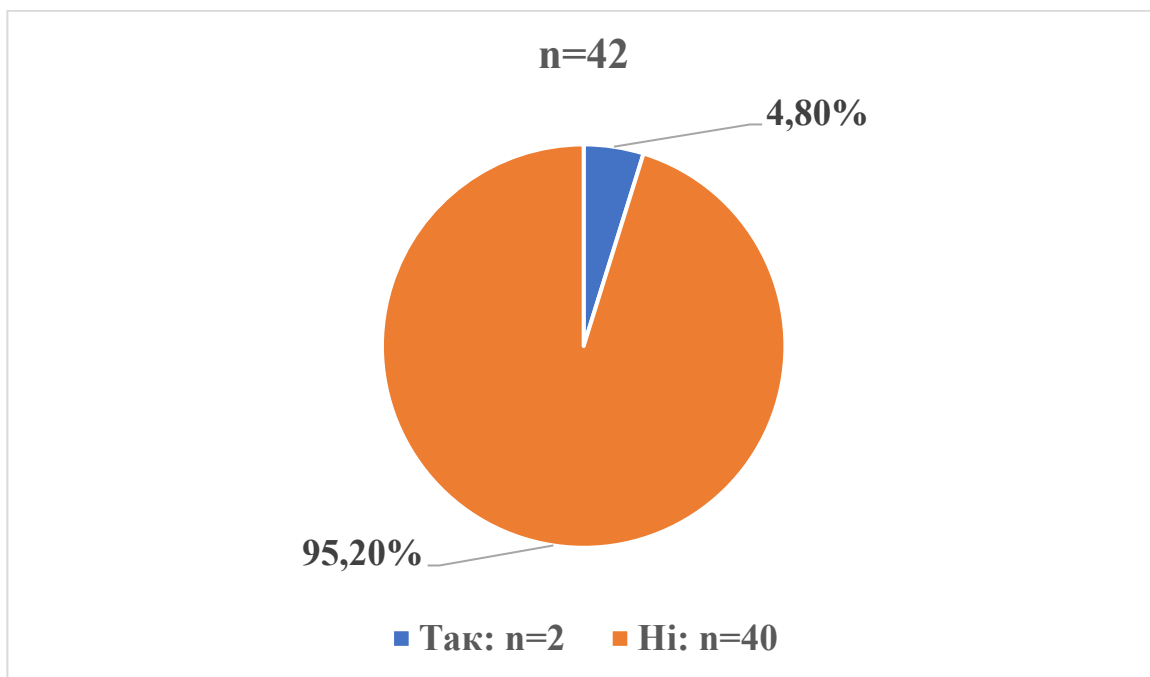


Рисунок 3.18. Результати опитування споживачів аптек, які приймали рифаксимін щодо побічної дії препарату.

Питання 4: Як що «так», то вкажіть яка?

Відповідь:

- нудота: n=2
- блювання n=0
- біль і спазми в животі n=0
- алергічні реакції n=0

Отримані результати дослідження представлені малюнку 3.19.

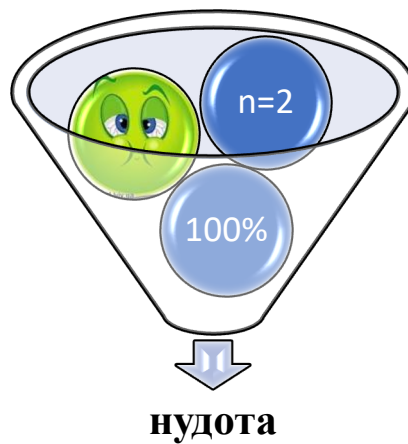


Рисунок 3.19. Результати опитування споживачів аптек, які приймали рифаксимін щодо: яка побічна дія препарату у них відмічалася.

За даними зарубіжних авторів небажані реакції рифаксими́ну зустрічаються не часто [40].

Питання 5: Чи робили Ви бактеріальний посів калу на чутливість до АБ?

Відповідь:

- Так: $n=0$
- Ні: $n=42$

Бажано пацієнту провести бактеріальний посів калу з визначенням чутливості до антибактеріальних препаратів. В нашому випадку лікарі не призначали такий аналіз із 42 споживачів аптек, які отримали рифаксимін.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено що фармацевтичні фахівці відпускали рифаксимін частіше дорослим ніж дітям (87% дорослим; дітям 12,7%; $p < 0,01$). Майже 33% аптечних працівників відпускали рифаксимін жінкам, які приймають пероральні контрацептиви.

2. Виявлено, що 78,2% фармацевтів при відпуску рифаксиміну не попереджують відвідувачів про ймовірність забарвлення сечі в червоно-оранжевий колір.

3. Важливим елементом раціональної й безпечної фармакотерапії при використанні рифаксиміну є фармацевтична опіка.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Здійснюючи фармацевтичну опіку пацієнта, який отримує рифаксимін, фармацевтичні фахівці зобов'язані його попередити, що можлива зміна кольору сечі, яка є дозозалежною, прогнозованою і не потребує лікарських порад.

Також, фармацевти повинні попередити жінок про додаткові засоби попередження вагітності, коли вони приймають рифаксимін.

Алгоритм дій фармацевтичного працівника при відпуску рифаксими́ну для попередження ризиків:

1. Перевірити наявність призначення лікаря.
2. Перевірити особистість пацієнта, відповідність його даних у рецепті.
3. Якщо призначення відсутнє – рекомендувати звернутися на консультацію до лікаря.
4. Якщо призначення є - уточнити чи є алергія, чи приймає інші ЛЗ, чи є вагітність або годування груддю.
5. Рекомендувати як приймати по відношенню до їжі, чим запивати.
6. Уточнити чи приймає інші ЛЗ.
7. Надати рекомендації щодо додаткових засобів контрацепції, якщо пацієнт використовує пероральні контрацептиви.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Update on the role of Rifaximin in digestive diseases. *Repositório da Universidade de Lisboa: Página principal*. URL: <https://repositorio.ul.pt/handle/10451/57064> (date of access: 29.10.2023).
2. Systematic Review and Meta-Analysis on the Effects of Lactulose a...: *Ingenta Connect. Home: Ingenta Connect*. URL: <https://www.ingentaconnect.com/content/wk/ajg/2023/00000118/00000002/art00023> (date of access: 29.10.2023).
3. Rifaximin for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis - Zacharias, HD - 2023 | Cochrane Library. *Cochrane Reviews | Cochrane Library*. URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011585.pub2/full> (date of access: 29.10.2023).
4. Probiotics and rifaximin for the prevention of travelers'... : *Medicine. LWW*. URL: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2022/10070/Probiotics_and_rifaximin_for_the_prevention_of.90.aspx?context=LatestArticles (date of access: 29.10.2023).
5. Ewa T., N M. A., Clinton W. A. Resolution of Cryptosporidiosis in Transplant Recipients: Review of the Literature and Presentation of a Renal Transplant Patient Treated With Nitazoxanide, Azithromycin, and Rifaximin. *OUP Academic*. URL: <https://academic.oup.com/ofid/article/9/1/ofab610/6449491?login=false> (date of access: 29.10.2023).
6. Diverticular Disease and Rifaximin: An Evidence-Based Review. *MDPI*. URL: <https://www.mdpi.com/2079-6382/12/3/443> (date of access: 29.10.2023).
7. Combination therapy with rifaximin and lactulose in hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *Home - PLOS*. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0267647> (date of access: 29.10.2023).

8. Abdominal Pain Response to Rifaximin in Patients With Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea. *PubMed Central (PMC)*. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7145050/> (date of access: 29.10.2023).

9. Effectiveness of rifaximin and fluoroquinolones in preventing travelers' diarrhea (TD): a systematic review and meta-analysis - Systematic Reviews. *SpringerLink*. URL: <https://link.springer.com/article/10.1186/2046-4053-1-39> (date of access: 29.10.2023).

10. Efficacy of Rifaximin in Prevention of Travelers' Diarrhea: A Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials / H. Yangmin et al. *OUP Academic*. URL: <https://academic.oup.com/jtm/article/19/6/352/1795403?login=false> (date of access: 29.10.2023).

11. Interruption of Recurrent Clostridium difficile-Associated Diarrhea Episodes by Serial Therapy with Vancomycin and Rifaximin / J. Stuart et al. *OUP Academic*. URL: <https://academic.oup.com/cid/article/44/6/846/362881?login=false> (date of access: 29.10.2023).

12. Prevention of Travelers' Diarrhea With Rifaximin in US Travelers to Mexico / M. Francisco et al. *OUP Academic*. URL: <https://academic.oup.com/jtm/article/17/2/111/1800842?login=false> (date of access: 29.10.2023).

13. Rifaximin in Treatment of Recurrent Clostridium... : Journal of Clinical Gastroenterology. *LWW*. URL: https://journals.lww.com/jcge/citation/2009/01000/rifaximin_in_treatment_of_recurrent_clostridium.16.aspx (date of access: 29.10.2023).

14. Rifaximin Treatment of Pathogen-Negative Travelers' Diarrhea / D. H. L et al. *OUP Academic*. URL: <https://academic.oup.com/jtm/article/14/1/16/1802949?login=false> (date of access: 29.10.2023).

15. Rifaximin versus Ciprofloxacin for the Treatment of Traveler's Diarrhea: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial / D. H. L et al. *OUP Academic*.

URL: <https://academic.oup.com/cid/article/33/11/1807/442831?login=false> (date of access: 29.10.2023).

16. Colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and traveler's diarrhea attack rates among travelers to India: a systematic review and meta-analysis - Tropical Diseases, Travel Medicine and Vaccines. *BioMed Central*.

URL: <https://tdtmvjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40794-022-00179-1> (date of access: 29.10.2023).

17. *International Journal of Travel Medicine and Global Health*.

URL: https://www.ijtmgh.com/&url=http://www.ijtmgh.com/article_170046_716c94f855770c4647f2117813059ba1.pdf (дата звернення: 29.10.2023).

18. Management and Prevention of Traveler's Diarrhea: A Cross-Sectional Study on Knowledge, Attitudes, and Practices in Italian Occupational Physicians (2019 and 2022). *MDPI*. URL: <https://www.mdpi.com/2414-6366/7/11/370> (date of access: 29.10.2023).

19. Probiotics and rifaximin for the prevention of travelers'... : Medicine. *LWW*. URL: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2022/10070/Probiotics_and_rifaximin_for_the_prevention_of.90.aspx?context=LatestArticles (date of access: 29.10.2023).

20. S R. M., D E. C., Robert S. Advances on the forefront of travellers' diarrhoea. *OUP Academic*. URL: <https://academic.oup.com/jtm/advance-article-abstract/doi/10.1093/jtm/taad123/7325818?redirectedFrom=fulltext&login=false> (date of access: 29.10.2023).

21. Add-on Therapeutic Effects of Rifaximin on Treatment-resistant Hepatic Encephalopathy. *J-STAGE Home*. URL: https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/62/7/62_0212-22/_article/-char/ja/ (date of access: 29.10.2023).

22. Efficacy of rifaximin against covert hepatic encephalopathy and hyperammonemia in Japanese patients. *Home - PLOS*. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0270786> (date of access: 29.10.2023).

23. Eubiotic effect of rifaximin is associated with decreasing abdominal pain in symptomatic uncomplicated diverticular disease: results from an observational cohort study - BMC Gastroenterology. *BioMed Central*. URL: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-023-02690-x> (date of access: 29.10.2023).

24. Long-Term Effects of Rifaximin on Patients with Hepatic Encephalopathy: Its Possible Effects on the Improvement in the Blood Ammonia Concentration Levels, Hepatic Spare Ability and Refractory Ascites. *MDPI*. URL: <https://www.mdpi.com/1648-9144/58/9/1276> (date of access: 29.10.2023).

25. Mitochondrial Side Effects of Surgical Prophylactic Antibiotics Ceftriaxone and Rifaximin Lead to Bowel Mucosal Damage. *MDPI*. URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/9/5064> (date of access: 29.10.2023).

26. Modulation of duodenal and jejunal microbiota by rifaximin in mice with CCl₄-induced liver fibrosis - Gut Pathogens. *SpringerLink*. URL: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13099-023-00541-4> (date of access: 29.10.2023).

27. Rifaximin Modifies Gut Microbiota and Attenuates Inflammation in Parkinson's Disease: Preclinical and Clinical Studies. *MDPI*. URL: <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/21/3468> (date of access: 29.10.2023).

28. Comparison of the effects of probiotics, rifaximin, and lactulose in the treatment of minimal hepatic encephalopathy and gut microbiota. *Frontiers*. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2023.1091167/full> (date of access: 29.10.2023).

29. Cost-Effectiveness of Rifaximin- α versus Lactulose for the Treatment of Recurrent Episodes of Overt Hepatic Encephalopathy: A Meta-

Analysis. *Publishing Open Access research journals & papers | Hindawi*.
URL: <https://www.hindawi.com/journals/ghp/2022/1298703/> (дата звернення: 29.10.2023).

30. High rifaximin out-of-pocket costs are associated with... : *Hepatology Communications. LWW*.
URL: https://journals.lww.com/hepcomm/fulltext/2023/08010/High_rifaximin_out_of_pocket_costs_are_associated.16.aspx?context=FeaturedArticles&collectionId=1 (date of access: 29.10.2023).

31. Long-Term Efficacy and Safety of Rifaximin in Japanese Patients with Hepatic Encephalopathy: A Multicenter Retrospective Study. *MDPI*.
URL: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/6/1571> (date of access: 29.10.2023).

32. Metabolic syndrome is associated with poor response to rifaximin in minimal hepatic encephalopathy - *Scientific Reports. Nature*.
URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-06416-z> (date of access: 29.10.2023).

33. Rifaximin Modulates the Gut Microbiota to Prevent Hepatic Encephalopathy in Liver Cirrhosis Without Impacting the Resistome. *Frontiers*.
URL: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2021.761192/full?utm_source=dlvr.it&utm_medium=twitter (date of access: 29.10.2023).

34. Efficacy and Safety of Rifaximin in the Prevention of Recurrent Episodes of Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review and Meta-analysis / A. Elmoursi et al. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2023.
URL: <https://doi.org/10.5152/tjg.2023.22575> (date of access: 10.11.2023).

35. Rifaximin reduces gut-derived inflammation and mucin degradation in cirrhosis and encephalopathy: RIFSYS randomised controlled trial / V. Patel et al. *Journal of Hepatology*. 2021.
URL: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.09.010> (date of access: 10.11.2023).

36. Short-course Rifaximin therapy efficacy and lactulose hydrogen breath test in Chinese patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome /

X. Zhuang et al. *BMC Gastroenterology*. 2020. Vol. 20, no. 1.
URL: <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01336-6> (date of access: 10.11.2023).

37. Rifaximin Treatment for Individual and Multiple Symptoms of Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea: An Analysis Using New End Points / B. E. Lacy et al. *Clinical Therapeutics*. 2023.
URL: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.01.010> (date of access: 10.11.2023).

38. Robertson KD, Nagalli S. Rifaximin. [Updated 2023 May 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562329/>.

39. Li, H., Xiang, Y., Zhu, Z., Wang, W., Jiang, Z., Zhao, M., Cheng, S., Pan, F., Liu, D., Ho, R. C. M., & Ho, C. S. H. (2021). Rifaximin-mediated gut microbiota regulation modulates the function of microglia and protects against CUMS-induced depression-like behaviors in adolescent rat. *Journal of neuroinflammation*, 18(1), 254. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02303-y>

40. Robertson KD, Nagalli S. Rifaximin. [Updated 2023 May 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562329>

ДОДАТКИ

Анкета для аптечних працівників щодо відпуску рифаксиміну при діарейі

<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1. Ваша посада в аптечній галузі? 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ завідувач ▪ фармацевт ✓ ▪ асистент фармацевта
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2. Для кого Ви відпускаєте рифаксимін? 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ для дорослої людини ✓ ▪ для дитини
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 3. Як що для дитини, то вкажіть вік? 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ діти від 2 до 6 років ▪ діти від 6 до 12 років ▪ діти від 12 до 18 років
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 4. В якій лікарській формі частіше відпускаєте рифаксимін? 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ оральна суспензія ▪ таблетки ✓
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 5. Чи відвідувачі аптеки просять відпустити рифаксимін за призначенням лікаря чи без? 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ мають листок призначення ✓ ▪ просять відпустити без призначення
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 6. Чи надаєте Ви рекомендації щодо безпеки рифаксиміну? 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Так ✓ ▪ Ні
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 7. Чи рекомендуєте Ви про заборону вживання алкоголю під час вживання рифаксиміну? 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Так ✓ ▪ Ні
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 8. Попереджали Ви, що під час вживання рифаксиміну у пацієнта може відбутися фарбування сечі в червонуватий колір? 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Так ✓ ▪ Ні

<ul style="list-style-type: none"> 9. Як що Ви відповіли «ТАК», що пацієнту потрібно з цим робити? 	<ul style="list-style-type: none"> звернутися до лікаря ✓ негайно припинити прийом препарату та звернутися до лікаря приймати далі препарат
<ul style="list-style-type: none"> 10. Чи запитували Ви пацієнта на здатність впливати на швидкість реакції при керуванні авто транспортом або іншими механізмами: 	<ul style="list-style-type: none"> Так ✓ Ні
<ul style="list-style-type: none"> 11. Як що «ТАК», то яка побічна дія рифаксиміну у нього з'являлося? 	<ul style="list-style-type: none"> запаморочення сонливість
<ul style="list-style-type: none"> 12. Чи запитували Ви клієнта аптеки щодо вагітності жінки, яка буде приймати рифаксимін? 	<ul style="list-style-type: none"> Так ✓ Ні
<ul style="list-style-type: none"> 13. Як Ви рекомендували пацієнту аптеки прийом рифаксиміну щодо їжі? 	<ul style="list-style-type: none"> до їжі під час їжі після їжі не залежно від прийому їжі ✓
<ul style="list-style-type: none"> 14. Чи рекомендували Ви пацієнту аптеки щодо прийому рифаксиміну запивати: 	<ul style="list-style-type: none"> невеликою кількістю води однією склянкою води ✓ молоком
<ul style="list-style-type: none"> 15. Чи запитували Ви про одночасний прийом з рифаксиміну з такими ЛЗ: 	<ul style="list-style-type: none"> немає нічого з перерахованого варфарином ✓ протиепілептичних ЛЗ протиаритмічних ЛЗ пероральних контрацептивів ✓

Додаток 1. Анкета для аптечних працівників щодо відпуску рифаксиміну при діарейі.

*Анкета для споживачів аптек щодо застосування
рифаксиміну при діарейі*

<p>▪ 1. При якому захворюванні Вам призначено лікарем рифаксимін?</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ гострої шлунково-кишкові інфекції ▪ діарея мандрівників ▪ синдром надмірного росту мікроорганізмів у тонкій кишці ▪ печінкова енцефалопатія ▪ дивертикулярна хвороба кишечника ▪ хронічне запалення кишечника ▪ синдром подразненого кишечника з діареєю ✓
<p>▪ 2. Коли Ви відчули ефект від прийому рифаксиміну?</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Одразу ▪ На наступний день ▪ Через три дні застосування ▪ Після курсу застосування ✓ ▪ Важко відповісти
<p>▪ 3. Чи була у Вас побічна дія під час використання рифаксиміну?</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Так ▪ Ні ✓
<p>▪ 4. Як що «так», то вкажіть яка?</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ нудота ▪ блювання ▪ біль і спазми в животі ▪ алергічні реакції
<p>▪ 5. Чи робили Ви бактеріальний посів калу на чутливість до АБ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Так ▪ Ні ✓

Додаток 2. Анкета для споживачів аптеки щодо застосування рифаксиміну при діарейі.

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ
СТУДЕНТСЬКЕ НАУКОВЕ ТОВАРИСТВО ІМЕНІ О. А. КИСЕЛЯ



КОНКУРС З КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ

ДИПЛОМ

нагороджується

Марчук Дарія Володимирівна

Земсков С.В.

ПРОРЕКТОР З НАУКОВОЇ РОБОТИ ТА ІННОВАЦІЙ,
Д.МЕД.Н., ПРОФЕСОР

Хайтович М.В.

ЗАВІДУВАЧ КАФЕДРИ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА
КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ, Д.МЕД.Н., ПРОФЕСОР

Савчук М.С.

ГОЛОВА РАДИ СНТ ІМЕНІ О.А. КИСЕЛЯ

12-13 грудня, 2023 року
м. Київ, Україна

Додаток 3. Диплом переможця конкурсу з клінічної фармакології.



Додаток 4. Сертифікат учасника шостої науково-практичної конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція».



Додаток 5. Сертифікат за участь у науково-практичній конференції «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку».

SUMMARY

Marchuk Dariia

RISK MANAGEMENT OF THE USE OF RIFAXIMIN IN DIARRHEA

Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy

Scientific supervisor: candidate of biological sciences, assistant professor

Temirova Olena

Keywords: Rifaximin, diarrhea, pharmaceutical care, adverse reactions

Introduction. Treatment of diarrhea is one of the most common healthcare problems. The effectiveness of the use of rifaximin in various types of diarrheas is being studied. Rifaximin is a broad-spectrum antimicrobial drug that is poorly absorbed and used for intestinal infections. According to international and national guidelines, rifaximin is indicated for the treatment of traveler's diarrhea and irritable bowel syndrome. In addition, rifaximin is recommended for the prevention of recurrence of hepatic encephalopathy. A low risk of drug interactions and systemic adverse reactions with its use is reported. At the same time, it is important to rationally use an antimicrobial drug to prevent the risk of antimicrobial resistance.

Materials and methods. An anonymous questionnaire survey of pharmacy workers regarding leave, as well as pharmacy visitors regarding the use of rifaximin for diarrhea, was conducted. We received 55 well-filled questionnaires from pharmacy employees who worked as managers (n=5), pharmacists (n=21) and their assistants (n=29). Also received 42 questionnaires from visitors. The research was conducted during August-October 2023.

Results. A survey of pharmacy visitors found that they were taking rifaximin for the treatment of intestinal overgrowth syndrome (n=32), traveler's diarrhea (n=7), and irritable bowel syndrome with diarrhea (n=3). It was found that before the use of rifaximin, the patients did not undergo a bacterial culture of feces for sensitivity to antimicrobial drugs, which increases the risk of antibiotic resistance. In addition, 2 visitors (4.8%) experienced nausea after the use of rifaximin.

It was established that pharmaceutical specialists dispensed rifaximin more often to adults than to children (87% to adults; 12.7% to children; $p < 0.01$) and in

tablet form (94.5% of respondents). In addition, almost 11% of the surveyed pharmaceutical workers noted the request of visitors to dispense rifaximin for the treatment of diarrhea without a doctor's prescription, which emphasizes the importance of pharmaceutical care.

It was established that almost 93% of pharmaceutical workers when dispensing rifaximin provide recommendations on the rules of its use, which potentially increases the effectiveness of treatment. In addition, 78.2% recommend refraining from drinking alcoholic beverages while taking rifaximin and recommend drinking the drug with one glass (70.9% of respondents) or a small amount (27.3% of respondents) of water. At the same time, more than half (56.4%) of pharmaceutical workers when dispensing rifaximin do not specify whether the visitor is taking other medicines. While 33% of pharmacy specialists in the pharmacy chain dispensed rifaximin to women taking oral contraceptives, which may affect their effectiveness. It was found that 78.2% of pharmacists did not warn visitors that the use of rifaximin may cause the urine to turn red orange.

Conclusions. An important element of rational and safe pharmacotherapy when using rifaximin is pharmaceutical care. When providing pharmaceutical care to a visitor receiving rifaximin, pharmaceutical professionals are required to warn him that a change in the color of urine is possible, which is dose-dependent, predictable. Pharmacists should also advise women taking oral contraceptives to use additional contraception while receiving rifaximin.