

# Роль рифаксими́на в лечении и профилактике диареи путешественников

Hoonmo L Koo<sup>1,2</sup>  
Herbert L DuPont<sup>1,2</sup>  
David B Huang<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA; <sup>2</sup>University of Texas at Houston School of Public Health, Houston, TX, USA; <sup>3</sup>Veterans Affairs Medical Center, East Orange, NJ, USA

**Абстракт:** Диарея путешественников является распространенным заболеванием среди людей, которые путешествуют из развитых стран в развивающиеся страны. Диарея путешественников вызывается потреблением зараженной пищи и воды. Основной причиной диареи путешественников являются бактерии. В большинстве исследований наиболее распространенным идентифицированным диарейным патогеном являлась энтеротоксигенная *Escherichia coli*. Для лечения диареи путешественников в наличии имеется несколько противомикробных препаратов, включая рифаксимин, который одобрен в США для лечения диареи путешественников, вызванной неинвазивными штаммами *E. coli*. В этой статье представлен обзор наиболее недавних данных, полученных для рифаксими́на, применявшегося с целью лечения и профилактики диареи путешественников, а именно фармакокинетика препарата, профиль чувствительности возбудителей к препарату *in vitro*, а также данные относительно эффективности и безопасности препарата, полученные в клинических исследованиях.

**Ключевые слова:** диарея путешественников, рифаксимин, лечение, профилактика

## Введение

Ежегодно 50 миллионов людей совершают путешествия из развитых стран в развивающиеся страны. Хотя частота развития диареи путешественников колеблется в зависимости от посещаемого региона мира, в среднем у 40% путешественников развивается диарея путешественников.<sup>1</sup> Симптомы клинического заболевания включают учащенное опорожнение кишечника с выделением обильных и водянистых испражнений, тошноту, вздутие живота, urgentные позывы к дефекации, недомогание и спастические боли в животе, и они в типичных случаях возникают в пределах первых двух недель путешествия. Диарея путешественников возникает при потреблении зараженных пищи и воды. Наибольшее беспокойство вызывают пищевые продукты, содержащие влагу и хранящиеся при комнатной температуре продолжительный период времени.<sup>2</sup> Наиболее распространенной причиной заражения пищи являются бактерии, которые ответственны за 80% случаев диареи,<sup>3</sup> а в остальных случаях диареею вызывают паразиты и вирусы. Чаще всего идентифицируют такие бактериальные причины диареи путешественников как энтеротоксигенная *Escherichia coli* (ETEC), энтероагрегативная *E. coli* (EAEC), виды *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Campylobacter jejuni*, *Aeromonas* spp., *Plesiomonas* spp. и нехолерный вибрион. Имеется подгруппа путешественников, у которых развивается диарейное заболевание, причину которого идентифицировать не удается, но клинические исходы улучшаются при назначении антибактериальной терапии. Из этого можно предположить, что указанные случаи могут вызываться бактериальными возбудителями, которые еще предстоит охарактеризовать.<sup>4</sup> Хотя диарея путешественников в типичных случаях является заболеванием, прекращающимся без лечения, по крайней мере в 2% случаев заболевание может вызвать персистирующую диарею, в 4–10% заболевших путешественников синдром раздраженного кишечника с постинфекционной диареей,<sup>5</sup> а также другие хронические осложнения, такие как реактивный артрит при заражении сальмонеллой, шигеллой и кампилобактером,<sup>6</sup> и синдром Гиллена-Барре при инфицировании кампилобактером.<sup>7</sup> Для лечения диареи путешественников в наличии имеется несколько противомикробных препаратов. Выбор препарата зависит от посещаемой страны, перекрытия препаратом целевых диарейных патогенов, типов микробной резистентности, ассоциирующихся с географическим распределением, а также профиля безопасности противомикробного препарата, включая ограниченный потенциал для межлекарственных взаимодействий. Рифаксимин является противомикробным препаратом, который плохо абсорбируется в ЖКТ, имеет великолепный профиль безопасности и эффективен для лечения диареи

Correspondence: David Huang  
320 East 46th Street, 23C, New York,  
NY 10017, USA  
Tel 1 347 637 0954  
Fax 1 646 348 8494  
Email dhuang82@hotmail.com

путешественников, возникающей в разных регионах мира. В этой статье представлен обзор наиболее недавних данных, полученных для рифаксимины, а именно фармакокинетика препарата, профиль чувствительности возбудителей к препарату *in vitro*, а также данные относительно эффективности и безопасности препарата, полученные в клинических исследованиях рифаксимины при лечении и химиопрофилактике диареи путешественников.

## Класс препаратов, к которому относится рифаксимин, и механизм действия

Рифаксимин является производным рифамицина и обладает противомикробной активностью против широкого спектра микроорганизмов, включая Грамположительные, Грамотрицательные, аэробные и анаэробные бактерии. В механизм противомикробной активности вовлечено ингибирование синтеза бактериальной РНК посредством связывания с бета-субъединицей бактериальной ДНК-зависимой РНК полимеразы.<sup>8</sup>

## Фармакокинетика рифаксимины

Одним из уникальных свойств рифаксимины является плохая абсорбция после орального приема в желудочно-кишечном тракте человека, в результате чего усиливается его способность ингибировать репликацию кишечных патогенов вследствие высоких концентраций препарата в фекалиях, при этом ограничивается системная абсорбция препарата. Взрослые пациенты с инфекционной диареей, получающие рифаксимин в дозе 800 мг в день на протяжении трех дней, достигают концентрацию рифаксимины в фекалиях приблизительно на уровне 8000 мкг/г.<sup>9</sup> Хотя системная абсорбция рифаксимины увеличивается при приеме пищи, после орального назначения из желудочно-кишечного тракта абсорбируется менее чем 0,4% препарата. Эта низкая системная абсорбция отображается относительно низкими максимальной концентрацией препарата ( $C_{\max} = 9,63$  нг/мл) и площадью под кривой концентрация-время (ППК = 34,7 нг × час/мл) в состоянии после приема пищи. После орального назначения 400 мг меченного изотопом рифаксимины ( $C^{14}$ -рифаксимин) здоровым добровольцам в фекалиях и моче удалось выявить соответственно 97% и 0,32% неизмененного рифаксимины.<sup>8,10-12</sup>

Межлекарственные взаимодействия с рифаксимином возникают относительно нечасто вследствие плохой абсорбции препарата после орального приема. Хотя в исследованиях *in vitro* было показано, что рифаксимин способен индуцировать изофермент цитохром P450 3A4 (CYP3A4), в клинических исследованиях межлекарственных взаимодействий, в которых использовался мидазолам и оральные контрацептивы, содержащие этинил эстрадиол и норгестимат, не было продемонстрировано такое взаимодействие. Рифаксимин не оказывает существенного эффекта на препараты, которые метаболизируются с помощью изоферментов цитохрома P450.<sup>13,14</sup>

Поскольку рифаксимин плохо абсорбируется, нет необходимости корректировать дозу при печеночной дисфунк-

ции. У пациентов с печеночной дисфункцией и печеночной энцефалопатией, которые получали рифаксимин в дозе 800 мг три раза в день, менее чем 0,1% рифаксимины было абсорбировано из ЖКТ.<sup>8</sup>

## Чувствительность к рифаксимины микроорганизмов *in vitro*

Рифаксимин широко перекрывает диарейные патогены, которые ассоциируются с диареей путешественников. Наша исследовательская группа оценила 284 изолированных возбудителей диареи, полученных из образцов кала путешественников в Индию, Ямайку, Мексику и Кению.<sup>15</sup> Минимальная ингибирующая концентрация, которая позволила ингибировать рост микроорганизмов на 90% (МИК<sub>90</sub>), колебалась от 4–64 мкг/мл для энтеротоксигенных (ETEC) и энтероагрегативных *E. coli* (EAEC), видов *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Plesiomonas* и *Aeromonas*. Такие типы чувствительности были подтверждены другими исследованиями.<sup>16,17</sup> Однако, при исследовании *in vitro* активности рифаксимины против энтеропатогенов, изолированных как причина диареи путешественников среди испанцев, которые путешествовали в развивающиеся страны, показатель МИК<sub>90</sub> для *C. jejuni* составил 512 мкг/мл.<sup>18</sup>

Хотя существует обеспокоенность относительно того, что может развиваться резистентность к рифаксимины или перекрестная резистентность к рифаксимины, высокая концентрация препарата в фекалиях и ограниченная системная абсорбция являются вескими причинами полагать, что развитие резистентности или перекрестной резистентности к этому препарату маловероятно.

Частота развития резистентных к рифаксимины штаммов ETEC и EAEC составила соответственно  $5,7 \times 10^{-7}$ – $1,6 \times 10^{-6}$  и  $2,0 \times 10^{-8}$ – $9,3 \times 10^{-8}$  при культивировании микроорганизмов на чашках, которые содержали серийные разведения рифаксимины, превышающие бактериальную МИК.<sup>19</sup> В этом исследовании *in vitro* 26 из 28 мутантов демонстрировали уровни МИК 256 мкг/л или выше без реверсии в направлении исходной МИК. Поскольку рифаксимин позволяет достичь концентрацию в фекалиях приблизительно на уровне 8000 мкг/г,<sup>9</sup> его эффективная концентрация в ЖКТ в 15–30 раз превышает показатель МИК<sub>90</sub> для этих бактериальных патогенов и может быть объяснением того, почему так редко сообщается о развитии резистентности среди неинвазивных штаммов *E. coli*. В ограниченном числе опубликованных случаев резистентность к рифаксимины среди штаммов *Bifidobacterium infantis* и *Clostridium difficile* ассоциировалась с мутациями в гене groV, который кодирует ДНК-зависимую РНК полимеразу.<sup>20,21</sup> Однако не было продемонстрировано, коррелируют ли эти вызывающие резистентность мутации с клиническими неудачами в лечении. Лечение рифаксимином не индуцирует возникновение резистентности к рифаксимины или рифампину у штаммов *Mycobacteria tuberculosis*, изолированных у человека<sup>22</sup> или морских свинок.<sup>23</sup>

Несмотря на высокие концентрации рифаксимины в фекалиях, этот препарат оказывает удивительно незначительный эффект на микрофлору кишечника. После двух недель

терапии рифаксимином число колиформ на 1 грамм кала снижается приблизительно в 10 раз.<sup>24</sup>

## Эффективность рифаксими́на в лечении диареи путешественников

Рифаксимин одобрен в США и некоторых Европейских странах для лечения пациентов с диареей путешественников, вызванной неинвазивными штаммами *E. coli* (для пациентов в возрасте  $\geq 12$  лет).<sup>8</sup>

В нескольких ключевых исследованиях было продемонстрировано, что рифаксимин более эффективен чем плацебо и настолько же эффективен, как стандартные антибиотики при лечении диареи путешественников (таблица). Преобладающими патогенами в этих исследованиях были штаммы *E. coli*, включая энтеротоксигенную (ЕТЕС) и энтероагрегативную (ЕАЕС) *E. coli*. Эти рандомизированные двойные слепые исследования были хорошо спланированы и в них оценивалась первичная клиническая конечная точка, которая представляла собой промежуток времени от назначения первой дозы до последнего несформированного стула (ВПНС), после чего делался вывод о клиническом излечении.

Рифаксимин не отличался по эффективности от триметоприм-сульфаметоксазола (ТМП-СМК).<sup>25</sup> В рандомизированном, проспективном, двойном слепом клиническом исследовании, в которое включили 72 путешественников из США в Мексику, не было выявлено существенных различий при оценке конечной точки ВПНС, когда сравнили пятидневные курсы рифаксими́на (200 мг, 400 мг и 600 мг три раза в день; [n = 55]) и ТМП-СМК (160/800 мг два раза в день; [n = 17]). Была выявлена тенденция к более короткой продолжительности диареи при назначении рифаксими́на в дозе 200 мг три раза в день. Также не выявили статистически значимых различий в частоте клинической неудачи лечения: 6 из 55 (11%) субъектов в группе рифаксими́на по сравнению с 5 из 17 (29%) субъектов из группы ТМП-СМК.

Рифаксимин не отличается по эффективности от цiproфлоксацина.<sup>28</sup> В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании оценивался трехдневный курс лечения рифаксими́ном в дозе 400 мг два раза в день (n = 93) либо цiproфлоксацином в дозе 500 мг два раза в день (n = 94) для лечения диареи путешественников среди людей, которые ездили в Мексику или Ямайку. Основным патогеном, который был идентифицирован в этом исследовании, была энтеротоксигенная *E. coli*, которая была выявлена в 39% пациентов, получавших лечение рифаксими́ном, и в 38% пациентов, получавших лечение цiproфлоксацином, у которых были получены образцы кала до лечения. Инвазивные патогены выявлялись редко. Рифаксимин и цiproфлоксацин были сравнимы относительно медианы показателя ВПНС (соответственно 25,7 часа по сравнению с 25,0 часами, P = 0,47), частоты достижения клинического излечения (рифаксимин 87% по сравнению с цiproфлоксацином 88%, P = 0,80) и частоты достижения микробиологического излечения (рифаксимин 74% по сравнению с цiproфлоксацином 88%, P = 0,22).

Многие эксперты рассматривают цiproфлоксацин как стандарт лечения диареи путешественников. Однако описаны случаи возникновения резистентности среди бактериальных патогенов, вызывающих диарею, к цiproфлоксацину, наиболее часто применяемому фторхинолону при бактериальной диарее, особенно среди видов кампилобактер на таких территориях как Таиланд и другие части Южной Азии.<sup>26,27</sup>

Во втором рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании оценивались 399 субъектов, у которых возникла диарея путешественников при посещении ими Мексики, Гватемалы или Индии.<sup>29</sup> Пациенты получили трехдневный курс рифаксими́на в дозе 200 мг три раза в день (n = 197), либо плацебо (n = 101), либо цiproфлоксацина по 500 мг два раза в день (n = 101). Основным патогеном, идентифицированным в этом исследовании, была вызывающая диарею *E. coli*, которая была выявлена в 37% пациентов, получавших лечение рифаксими́ном, и в 40% пациентов, получавших лечение цiproфлоксацином. Инвазивные патогены выявлялись нечасто. Медиана показателя ВПНС была более короткой для группы рифаксими́на по сравнению с группой плацебо (32,0 часа по сравнению с 65,5 часа, P = 0,001) и подобной к группе, получавшей цiproфлоксацин (28,8 часа, P = 0,35). Клиническое излечение было зарегистрировано у большего процента пациентов из группы рифаксими́на (76,6%) по сравнению с субъектами, получавшими плацебо (61,4%, P = 0,004), и показатели для рифаксими́на были подобными к группе цiproфлоксацина (78,2%).

В третьем рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании оценивались 380 субъектов, у которых возникла диарея путешественников при посещении ими Мексики, Гватемалы или Кении.<sup>30</sup> Участники исследования были рандомизированы на получение трехдневного курса рифаксими́на по 200 мг три раза в день (n = 125), либо рифаксими́на по 400 мг три раза в день (n = 126) либо плацебо (n = 129). Медиана показателя ВПНС была существенно короче для обеих групп рифаксими́на по сравнению с плацебо (соответственно 32,5 часа и 32,9 часа по сравнению с 60,0 часами, P = 0,0001). Большая пропорция пациентов, получавших рифаксимин, достигли клинического излечения по сравнению с группой плацебо (79,2% и 81,0% по сравнению с 60,5%, P = 0,001).

В трети пациентов с диареей путешественников не удается выявить кишечный патоген (заболевание описывается как патоген-негативная диарея путешественников). Был выполнен субанализ из двух рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований, который продемонстрировал, что даже в таких пациентов рифаксимин был более эффективен чем плацебо относительно медианы показателя ВПНС (33 часа по сравнению с 68 часами, P < 0,005), среднего числа несформированных стулов (6,5 по сравнению с 8,6, P < 0,0001) и показателя клинического излечения (77% по сравнению с 61%, P = 0,01).<sup>4</sup> Эти находки указывают на то, что случаи патоген-негативной диареи путешественников могут вызываться не выявленными бактериальными патогенами, которые еще предстоит охарактеризовать с помощью современных диагностических методик.

**Таблица.** Клинические исследования рифаксими́на при лечении и химиопрофилактике диареи путешественников

Исследование, ссылка	Локализация исследования	Дизайн исследования	Число субъектов	Результаты
<b>Лечение</b>				
DuPont et al <sup>4</sup>	Мексика	Рандомизированное, проспективное, двойное слепое	Рифаксимин (200 мг, 400 мг, 600 мг три раза в день [n = 55]) или ТМП-СМК (160/800 мг два раза в день [n = 17]), оба препарата на протяжении 5 дней	Клиническая неудача: рифаксимин 11% по сравнению с ТМП-СМК 29%
DuPont et al <sup>28</sup>	Мексика, Ямайка	Рандомизированное, проспективное, двойное слепое	Рифаксимин (400 мг 2 раза в день; [n = 93]) или цiproфлорксацин (500 мг 2 раза в день; [n = 94]), оба препарата на протяжении трех дней	ВПНС: рифаксимин 25,7 ч. по сравнению с цiproфлорксацином 25,0 ч. Клиническое излечение: рифаксимин 87% по сравнению с цiproфлорксацином 88%
Taylor et al <sup>29</sup>	Мексика, Гватемала, Индия	Рандомизированное, проспективное, двойное слепое	Рифаксимин (200 мг 3 раза в день; [n = 197]), плацебо (n = 101) или цiproфлорксацин (500 мг 2 разав день; [n = 101]), все на протяжении трех дней	ВПНС: рифаксимин 32,0 ч. по сравнению с плацебо 65,5 ч. по сравнению с цiproфлорксацином 28,8 ч. Клиническое излечение: рифаксимин 76,6% по сравнению с плацебо 61,4% по сравнению с цiproфлорксацином 78,2%
Steffen et al <sup>30</sup>	Мексика, Гватемала, Кения	Рандомизированное, проспективное, двойное слепое	Рифаксимин (200 мг [n = 125], 400 мг три раза в день [n = 126]) или плацебо (n = 129), оба на протяжении трех дней	ВПНС: рифаксимин 200 мг 32,5 ч. по сравнению с рифаксимином 400 мг 32,9 ч. по сравнению с плацебо 60,0 ч. Клиническое излечение: рифаксимин 200 мг 79,2% по сравнению с рифаксимином 400 мг 81,0% по сравнению с плацебо 60,5%
DuPont et al <sup>31</sup>	Мексика	Рандомизированное, проспективное, двойное слепое	Рифаксимин 200 мг три раза в день (n = 102) на протяжении 3 дней, лоперамид (n = 104) после каждого несформированного стула, рифаксимин плюс лоперамид (n = 104) на протяжении трех дней	ВПНС: рифаксимин плюс лоперамид 27,3 ч. по сравнению с рифаксимином 32,5 ч. по сравнению с лоперамидом 69 ч.
<b>Химиопрофилактика</b>				
DuPont <sup>24</sup>	Мексика	Рандомизированное, проспективное, двойное слепое	Рифаксимин (200 мг один раз в день [n = 50], 200 мг два раза в день [n = 52], 200 мг три раза в день [n = 54]) или плацебо (n = 54), оба на протяжении 14 дней	Развилась диарея: рифаксимин 15% по сравнению с плацебо 54%
DuPont <sup>38</sup>	Мексика	Рандомизированное, проспективное, двойное слепое	Рифаксимин (600 мг один раз в день [n = 106]) или плацебо (n = 104)	Развилась диарея: рифаксимин 20% по сравнению с плацебо 48%

**Сокращения:** ТМП-СМК — триметоприм-сульфаметоксазол; ВПНС — промежуток времени от назначения первой дозы до последнего несформированного стула; ч — часы.

## Применение рифаксими́на при инвазивных кишечных патогенах

При комбинировании рифаксими́на с лоперамидом получается очень эффективная комбинация для лечения диареи путешественников.<sup>31</sup> В клиническом исследовании 310 взрослых с острой диареей были рандомизированы на получение рифаксими́на в дозе 200 мг три раза в день на протяжении 3 дней (n = 102); лоперамида в начальной дозе 4 мг, после которой назначали 2 мг после каждого несформированного стула (n = 104); или комбинации обоих препаратов с использованием той же схемы дозирования (n = 104). Первичной конечной точкой исследования был показатель ВПНС. Рифаксимин и комбинированная терапия существенно уменьшили медиану времени до пассажа последнего несформированного стула (соответственно 32,5 часа и 27,3 часа) по сравнению с одним лишь лоперамидом (69 часов; P = 0,0019). Среднее число несформированных стулов на протяжении заболевания было ниже при использовании комбинированной терапии (3,9) по сравнению с одним лишь рифаксими́ном (6,2; P = 0,004) или одним лишь лоперамидом (6,7; P = 0,002).

Рифаксимин не одобрен для лечения диареи путешественников, ассоциирующейся с инвазивными кишечными патогенами, такими как виды *Shigella*, *Campylobacter jejuni* и *Salmonella*. В клиническом исследовании, в котором сравнивали эффективность рифаксими́на с плацебо и цiproфлорксацином при диарее путешественников,<sup>29</sup> рифаксимин оказался менее эффективным, чем цiproфлорксацин относительно укорочения продолжительности диарейного заболевания и разрешения клинического заболевания в случаях, вызванных инвазивными энтеропатогенами. Средний показатель ВПНС при использовании трехдневных курсов рифаксими́на в дозе 200 мг три раза в день, плацебо и цiproфлорксацина в дозе 500 мг два раза в день составил, соответственно, 33,0 часа, 65,5 часа и 28,8 часа. Медиана показателя ВПНС для инвазивных патогенов составила 44 часа для рифаксими́на, 24 часа для цiproфлорксацина и 58 часов для плацебо (рифаксимин по сравнению с плацебо; P = 0,50). Рифаксимин также оценивался у 13 пациентов, которым орально вводил-

ся патоген *Shigella flexneri* и у которых развился шигеллез.<sup>32</sup> У восьми из этих 13 пациентов требовалось спасительное лечение ципрофлоксацином после того, как они не ответили на лечение рифаксимином. Рифаксимин является препаратом, действующим исключительно в просвете кишки и он не проявляет активность против бактерий, проникающих через слизистый барьер ЖКТ. Поэтому рифаксимин не рекомендуется для лечения пациентов, у которых имеются симптомы гастроэнтерита, осложнившегося лихорадкой или кровавистой диареей.

Возможным вариантом лечения диареи путешественников и бактериальной дизентерии, вызванной видами кампилобактер, включая резистентные к ципрофлоксацину штаммы, является азитромицин. Этот препарат имеет длительный период полужизни и проявляет великолепную активность *in vitro* против распространенных бактериальных кишечных патогенов, и также он эффективен в Юго-Восточной Азии (а именно Таиланд и Индия), где распространены виды кампилобактер, резистентные к фторхинолонам.<sup>27,33</sup> Азитромицин в единственной дозе 500 мг имел сравнимую эффективность с левофлоксацином при лечении жителей США, у которых во время путешествия в Мексику возникла острая диарея.<sup>34</sup> Однако в этом исследовании виды кампилобактер выявлялись редко.

## Рифаксимин как химиопрофилактика диареи путешественников

Продолжаются дебаты относительно использования противомикробных препаратов с целью химиопрофилактики диареи путешественников. В прошлом обеспокоенность относительно промотирования резистентности к антимикробным препаратам и экспозиции к потенциальным побочным эффектам при химиопрофилактике заболеваний, прекращающихся без лечения, таких как диарея путешественников, ограничивала поддержку применения антибиотиков для предупреждения этого заболевания.<sup>35</sup> Широкое применение противомикробных препаратов может привести к селекции резистентных микроорганизмов и ограничить в будущем пользу от этих препаратов, особенно фторхинолонов, при лечении угрожающих жизни бактериальных инфекций.<sup>36</sup> Однако, улучшение информированности врачей о персистентной диарее и хронических состояниях, таких как синдром раздраженного кишечника, возникающих у пациентов после инфекционной диареи,<sup>37</sup> привело к возрождению интереса к химиопрофилактике диареи путешественников.

Рифаксимин, у которого имеется великолепный профиль безопасности, отсутствуют взаимодействия с другими препаратами и который оказывает минимальный эффект на микрофлору кишечника, может быть идеальным препаратом для профилактики диареи путешественников, особенно у субъектов, которые посещают географические зоны высокого риска, у которых возникала диарея во время прошлых путешествий или у которых имеются коморбидные состояния, повышающие восприимчивость к возбудителям диареи. Рифаксимин в настоящее время проходит оценку в клинических исследованиях как профилактический анти-

биотик, позволяющий предупредить возникновение диареи путешественников.

В большом числе клинических исследований было продемонстрировано, что рифаксимин является эффективным профилактическим препаратом для предупреждения диареи путешественников.<sup>24,38,39</sup> В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании 210 жителей США, которые совершали путешествие в Мексику, оценивались относительно профилактики диареи путешественников при использовании рифаксими́на.<sup>24</sup> Субъекты получали рифаксимин в дозе 200 мг один раз в день ( $n = 50$ ) либо рифаксимин в дозе 200 мг два раза в день ( $n = 52$ ), либо рифаксимин в дозе 200 мг три раза в день ( $n = 54$ ), либо плацебо ( $n = 54$ ) на протяжении двух недель. В целом, у 15% субъектов, получавших рифаксимин, возникла диарея путешественников по сравнению с 54% субъектов, получавших плацебо ( $P = 0,0001$ ), при этом показатель защиты против возникновения диареи путешественников составил 72% для субъектов, получающих рифаксимин ( $P < 0,001$ ). Все дозы рифаксими́на имели преимущество перед плацебо.

Во второе рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование профилактического лечения вовлекли 210 субъектов, совершающих путешествие в Мексику, и в нем сравнивали рифаксимин в дневной дозе 600 мг ( $n = 106$ ) с соответствующим плацебо ( $n = 104$ ) на протяжении 14 дней. У пациентов, получавших профилактическое лечение рифаксимином, была более низкая вероятность развития диареи по сравнению с теми, которые получали плацебо (соответственно 20% и 48%,  $P < 0,0001$ ), при этом показатель защиты против возникновения диареи путешественников составил 58%. Необходимо провести исследования эффективности профилактики диареи путешественников среди субъектов, которые посещают другие географические регионы мира, в которых может отличаться распределение кишечных патогенов, чтобы определить, является ли рифаксимин эффективным препаратом для профилактики диареи за пределами Мексики. В настоящее время проходят другие исследования профилактического применения рифаксими́на либо исследования уже ожидают публикации, включая исследование, в котором оценивались европейцы, посещавшие Таиланд.<sup>38</sup>

Рифаксимин может быть эффективен в плане предупреждения диареи путешественников даже в том случае, когда причинными факторами являются инвазивные кишечные патогены. Высказано предположение, что рифаксимин может быть активным против вызывающих диарею инвазивных патогенов в желудочно-кишечном тракте до момента их проникновения в слизистую.<sup>39</sup> Эффективность рифаксими́на как профилактического препарата против *Shigella flexneri* оценивалась в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании, в котором 25 здоровых взрослых экспериментально принимали орально раствор с возбудителем *Shigella flexneri*.<sup>40</sup> Субъекты получали либо рифаксимин в дозе 200 мг три раза в день либо плацебо на протяжении трех дней перед экспериментальным пероральным введением возбудителя. Ни у одного из 15 субъектов из группы рифаксими́на не развилась диарея, тогда как у

шести из десяти реципиентов плацебо развился шигеллез ( $P = 0,001$ ). Высокие показатели МИК, ассоциирующиеся с инвазивными кишечными инфекциями, вызванными *C. jejuni*, могут ограничивать эффективность рифаксими́на в некоторых регионах мира (таких как Таиланд и Индия).<sup>18</sup> Необходимо провести дополнительные клинические исследования, чтобы подтвердить, может ли рифаксимин являться соответствующим профилактическим препаратом против инвазивных патогенов, вызывающих диарею.

## Использование рифаксими́на не по прямому назначению

Сообщалось об успешном использовании рифаксими́на при разнообразных других желудочно-кишечных расстройствах, включая синдром раздраженного кишечника,<sup>41-43</sup> порталную системную энцефалопатию,<sup>44,45</sup> чрезмерный рост бактерий в тонком кишечнике,<sup>46,47</sup> ассоциированную с применением антибиотика диарею, включая инфекцию *Clostridium difficile*,<sup>52,53</sup> дивертикулит,<sup>50,51</sup> воспалительное заболевание кишечника,<sup>52,53</sup> резервуарный илеит<sup>54,55</sup> и профилактику перед хирургическим вмешательством на толстой кишке.<sup>56,57</sup>

## Профиль безопасности рифаксими́на

Низкая биодоступность рифаксими́на после орального приема способствует великолепному профилю безопасности этого препарата и низкой частоте побочных эффектов. В клинические исследования, в которых оценивалась эффективность рифаксими́на при лечении диареи путешественников, вовлекли свыше 1000 субъектов.<sup>20-30</sup> Во всех этих исследованиях субъекты, получавшие рифаксимин, сообщали о подобных или менее выраженных побочных эффектах по сравнению с теми, кто получал соответственно плацебо или активный препарат-сравнение (ципрофлоксацин или ТМП-СМК). Отличить истинные побочные эффекты, связанные с медикаментом, от эффектов, вызванных диареей, не всегда просто. В клинических исследованиях наиболее распространенные побочные эффекты, ассоциированные с рифаксими́ном, были связаны с ЖКТ и включали вздутие живота, боль в животе, тенезм, urgentные позывы к дефекации и тошноту.<sup>8</sup> В клинических исследованиях рифаксими́на не сообщалось о серьезных побочных эффектах или смертях. Другие исследования рифаксими́на по поводу иных желудочно-кишечных расстройств подтверждают, что этот препарат хорошо переносится.<sup>41,44,52</sup>

Рифаксимин в настоящее время не одобрен для применения у беременных женщин или детей в возрасте до 12 лет. Хотя рифаксимин с его минимальной системной абсорбцией может быть идеальным антидиарейным препаратом для беременных женщин и детей, исследования в указанных популяциях пациентов отсутствуют.<sup>8</sup>

## Итог и рекомендации

Диарея путешественников является распространенным заболеванием среди субъектов, совершающих поездки из развитых в развивающиеся страны. Заболевание развивается после потребления зараженной пищи и воды, и большинство

случаев вызвано такими бактериальными патогенами как энтеротоксигенная *E. coli* (ЕТЕС). Лечение диареи путешественников зависит от посещаемой страны, целевого перекрытия вызывающих диарею патогенов, типов резистентности к антимикробным препаратам, характерных для конкретной географической зоны, а также от профиля безопасности и эффективности антимикробного препарата. В наличии большое количество антибиотиков, эффективность которых оценивалась при лечении диареи путешественников, включая рифаксимин, который показан для лечения пациентов (возраст  $\geq 12$  лет) с диареей путешественников, вызванной неинвазивными штаммами *E. coli*. Рифаксимин, производное рифамицина с активностью против широкого спектра микроорганизмов, является оральным препаратом, который плохо абсорбируется из ЖКТ. Поскольку рифаксимин плохо абсорбируется, межлекарственные взаимодействия возникают редко и резистентность, а также перекрестная резистентность с другими рифамицинами наблюдается редко. Рекомендованная доза рифаксими́на — таблетка 200 мг, принимаемая три раза в день на протяжении трех дней. В нескольких клинических исследованиях, в которых использовалась первичная конечная точка ВПНС, было продемонстрировано, что рифаксимин более эффективен, чем плацебо, и настолько же эффективен, как ТМП-СМК и цiproфлоксацин. Комбинированная терапия рифаксими́ном и лоперамидом является более эффективной и обеспечивает более быстрое нивелирование симптомов диарейного заболевания по сравнению с одним лишь рифаксими́ном. Рифаксимин одобрен для лечения диареи путешественников, осложненной лихорадкой или кровью в стуле, либо диареи, вызванной инвазивными кишечными патогенами. Путешественники, у которых возникает лихорадка либо появляется кровь в стуле, особенно в тех географических зонах, где распространены резистентные к фторхинолонам виды кампилобактер, имеют два выбора для самолечения водянистой диареи: принимать рифаксимин и иметь в резерве азитромицин для лечения менее распространенной фебрильной дизентерии, либо сразу принимать лишь азитромицин. Хотя в настоящее время такое показание отсутствует, клинические исследования демонстрируют, что рифаксимин по сравнению с плацебо является эффективным химиопрофилактическим препаратом для профилактики диареи путешественников. Рифаксимин имеет великолепный профиль безопасности, поскольку этот препарат плохо абсорбируется из ЖКТ. Побочные эффекты рифаксими́на, о которых сообщалось в клинических исследованиях, были подобными или менее выраженными, чем у субъектов, которые получали плацебо либо активный препарат-сравнение (ципрофлоксацин или ТМП-СМК). Наиболее распространенные побочные эффекты, ассоциированные с рифаксими́ном, были связаны с ЖКТ и включали вздутие живота, боль в животе, тенезм, urgentные позывы к дефекации и тошноту, при этом отличить истинные побочные эффекты, связанные с медикаментом, от эффектов, вызванных диареей, не всегда просто. Рифаксимин является великолепным выбором для лечения диареи путешественников вследствие благоприятной фармакокинетики этого препарата, профиля чувствительности микроорганизмов к этому

препарату *in vitro*, а также данных эффективности и безопасности, полученных в клинических исследованиях. Хотя неразборчивая химиопрофилактика диареи путешественников противомикробными препаратами является спорной, мы полагаем, что химиопрофилактика рифаксимином может быть полезной, особенно среди субъектов, посещающих географические зоны высокого риска, такие как Мексика, в тех случаях, когда время путешествия ограничено, у субъекта возникла диарея во время предыдущих путешествий или имеются сопутствующие заболевания, которые могут повышать чувствительность к патогенам, вызывающим диарею. Для тех путешественников, у которых несмотря на профилактику рифаксимином развивается диарея, мы рекомендуем использовать одну дозу азитромицина 1 грамм как эмпирическое лечение, особенно когда посещаются страны Юго-Восточной Азии, где распространены резистентные к фторхинолонам виды кампилобактера. Продолжающиеся в настоящее время исследования и анализ полученных данных будут способствовать прояснению роли рифаксими́на при химиопрофилактике диареи путешественников.

## Литература

- DuPont HL. New insights and directions in travelers' diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am.* 2006;35:337–353.
- Adachi JA, Mathewson JJ, Jiang ZD, Ericsson CD, DuPont HL. Enteric pathogens in Mexican sauces of popular restaurants in Guadalajara, Mexico, and Houston, Texas. *Ann Intern Med.* 2002;136:884–887.
- Jiang ZD, Lowe B, Verenkar MP, et al. Prevalence of enteric pathogens among international travelers with diarrhea acquired in Kenya (Mombasa), India (Goa), or Jamaica (Montego Bay). *J Infect Dis.* 2002;185:497–502.
- DuPont HL, Haake R, Taylor DN, et al. Rifaximin treatment of pathogen-negative travelers' diarrhea. *J Travel Med.* 2007;14:16–19.
- Okhuysen PC, Jiang ZD, Carlin L, Forbes C, DuPont HL. Post-diarrhea chronic intestinal symptoms and irritable bowel syndrome in North American travelers to Mexico. *Am J Gastroenterol.* 2004;99: 1774–1778.
- Dworkin MS, Shoemaker PC, Goldoft MJ, Kobayashi JM. Reactive arthritis and Reiter's syndrome following an outbreak of gastroenteritis caused by Salmonella enteritidis. *Clin Infect Dis.* 2001;33: 1010–1014.
- Rees JH, Soudain SE, Gregson NA, Hughes RA. Campylobacter jejuni infection and Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med.* 1995; 333:1374–1379.
- Xifaxan (rifaximin) tablets [prescribing information]. Palo Alto, CA: Salix Pharmaceuticals, 2008.
- Jiang ZD, Ke S, Palazzini E, Riopel L, DuPont H. In vitro activity and fecal concentration of rifaximin after oral administration. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:2205–2206.
- Descombe JJ, Dubourg D, Picard M, Palazzini E. Pharmacokinetic study of rifaximin after oral administration in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1994;14:51–56.
- Gionchetti P, Rizzello F, Ferrieri A, et al. Rifaximin in patients with moderate or severe ulcerative colitis refractory to steroid-treatment: a double-blind, placebo-controlled trial. *Dig Dis Sci.* 1999;44: 1220–1221.
- Rizzello F, Rionchetti P, Venturi A, et al. Rifaximin systemic absorption in patients with ulcerative colitis. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998;54: 91–93.
- Pentikis HS, Connolly M, Trapnell CB, et al. The effect of multiple-dose, oral rifaximin on the pharmacokinetics of intravenous and oral midazolam in healthy volunteers. *Pharmacotherapy.* 2007;27: 1361–1369.
- Trapnell CB, Connolly M, Pentikis H, et al. The absence of effect of oral rifaximin administration on the pharmacokinetics of ethinyl estradiol and norgestimate contraceptive combination in healthy female volunteers. *Ann Pharmacother.* 2007;41:222–228.
- Gomi H, Jiang Z, Adachi JA, et al. In vitro antimicrobial susceptibility testing of bacterial enteropathogens causing traveler's diarrhea in four geographic regions. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45:212–216.
- Ruiz J, Mensa L, O'Callaghan C, et al. In vitro antimicrobial activity of rifaximin against enteropathogens causing traveler's diarrhea. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;59:473–475.
- Sierra JM, Navia MM, Vargas M, et al. In vitro activity of rifaximin against bacterial enteropathogens causing diarrhoea in children under 5 years of age in Ifakara, Tanzania. *J Antimicrob Chemother.* 2001;47:904–905.
- Sierra JM, Ruiz J, Navia MM, Vargas M, Vila J. In vitro activity of rifaximin against enteropathogens producing traveler's diarrhea. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:643–644.
- Ruiz J, Mensa L, Pons MJ, Vila J, Gascon J. Development of Escherichia coli rifaximin-resistant mutants: frequency of selection and stability. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:1016–1019.
- Vitali B, Turroni S, Dal Piaz F, et al. Genetic and proteomic characterization of rifaximin resistance in Bifidobacterium infantis B107. *Res Microbiol.* 2007;158:355–362.
- O'Connor JR, Galang MA, Sambol SP, et al. Rifampin and rifaximin resistance in clinical isolates of Clostridium difficile. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:2813–2817.
- Soro O, Pesce A, Raggi M, et al. Selection of rifampicin-resistant Mycobacterium tuberculosis does not occur in the presence of low concentrations of rifaximin. *Clin Microbiol Infect.* 1998;3:147–151.
- Malvisi Stracciari J, Venturini AP, Anfossi P, et al. Sensitivity to rifaximin and rifampicin of Mycobacterium tuberculosis isolated from guinea pigs treated orally with rifaximin. *Chimioterapia.* 1987;6:82–84.
- DuPont HL, Jiang ZD, Okhuysen PC, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of rifaximin to prevent travelers' diarrhea. *Ann Intern Med.* 2005;142:805–812.
- DuPont HL, Ericsson CD, Mathewson JJ, et al. Rifaximin: a nonabsorbed antimicrobial in the therapy of travelers' diarrhea. *Digestion.* 1998;59:708–714.
- Kassenborg HD, Smith KE, Vugia DJ, et al; Emerging Infections Program FoodNet Working Group. Fluoroquinolone-resistant Campylobacter infections: eating poultry outside of the home and foreign travel are risk factors. *Clin Infect Dis.* 2004;38: S279–S284.
- Kuschner RA, Trofa AF, Thomas RJ, et al. Use of azithromycin for the treatment of Campylobacter enteritis in travelers to Thailand, an area where ciprofloxacin resistance is prevalent. *Clin Infect Dis.* 1995;2:536–541.
- DuPont HL, Jiang ZD, Ericsson CD, 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.
- Taylor DN, Bourgeois AL, Ericsson CD, 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 Hyg.* 2006;74:1060–1066.
- Steffen R, Sack DA, Riopel L, et al. Therapy of travelers' diarrhea with rifaximin on various continents. *Am J Gastroenterol.* 2003;98: 1073–1078.
- DuPont HL, Jiang ZD, Belkind-Gerson J, et al. Treatment of travelers' diarrhea: randomized trial comparing rifaximin, rifaximin plus loperamide, and loperamide alone. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:451–456.
- Taylor DN, McKenzie R, Durbin A, Carpenter C, Haake R, Bourgeois AL. Systemic pharmacokinetics of rifaximin in volunteers with shigellosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:1179–1181.
- Hoge CW, Gambet JM, Srijan A, Pitarangsi C, Echeverria P. Trends in antibiotic resistance among diarrhea pathogens isolated in Thailand over 15 years. *Clin Infect Dis.* 1998;26:341–345.
- Adachi JA, Ericsson CD, Jiang ZD, et al. Azithromycin found to be comparable to levofloxacin for the treatment of US travelers with acute diarrhea acquired in Mexico. *Clin Infect Dis.* 2003;37:1165–1171.
- Sack RB. Prophylactic antimicrobials for traveler's diarrhea: an early history. *Clin Infect Dis.* 2005;41:S553–S556.
- Travelers' diarrhea: National Institutes of Health Consensus Development Conference. Bethesda, Maryland, January 28–30, 1985. *Rev Infect Dis.* 1986;8:S109–S233.
- Gwee KA, Graham JC, McKendrick MW, et al. Psychometric scores and persistence of irritable bowel after infectious diarrhoea. *Lancet.* 1996;347:150–153.
- DuPont HL, Ericsson CD, de la Cabada FJ, et al. Prevention of travelers' diarrhea with rifaximin – a phase 3 randomized double-blind placebo-controlled trial in U.S. students in Mexico. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:S197.

39. DuPont HL. Systematic review: prevention of travellers' diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:741–751.
40. Taylor DN, McKenzie R, Durbin A, et al. Rifaximin, a nonabsorbed oral antibiotic, prevents shigellosis after experimental challenge. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1283–1288.
41. Pimentel M, Park S, Mirocha J, Kane SV, Kong Y. Rifaximin improves the symptoms of irritable bowel syndrome: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;145:557–563.
42. Majewski M, McCallum RW. Results of small intestinal bacterial overgrowth testing in irritable bowel syndrome patients: clinical profiles and effects of antibiotic trial. *Adv Med Sci.* 2007;52:139–142.
43. Lembo AJ. Rifaximin for the treatment of diarrhea-associated irritable bowel syndrome: short term treatment leading to long term sustained response, efficacy of co-primary endpoints: adequate relief/control of global IBS symptoms and IBS-associated bloating [abstract]. San Diego, CA: Digestive Disease Week; 2008.
44. Mas A, Rodes J, Sunyer L, et al; the Spanish Association for the Study of the Liver Hepatic Encephalopathy Cooperative Group. Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of a randomized double-blind, double-dummy, controlled clinical trial. *J Hepatol.* 2003;38:51–58.
45. Williams R, James OF, Warnes TW, et al. Evaluation of the efficacy and safety of rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy: a double-blind, randomized, dose-finding multi-centre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12:203–208.
46. Lauritano C, Gabrielli M, Lupascu A, et al. Rifaximin dose-finding study for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:31–35.
47. Majewski M, Reddymasu SC, Sostarich S, et al. Efficacy of rifaximin, a nonabsorbed oral antibiotic, in the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Am J Med Sci.* 2007;333:266–270.
48. Johnson S, Schriever C, Galang M, Kelly CP, Gerding DN. Interruption of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. *Clin Infect Dis.* 2007;44:846–848.
49. Garey KW, Jiang ZD, Bellard A, DuPont HL. Rifaximin in treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea: An uncontrolled pilot study. *J Clin Gastroenterol.* 2008 Apr 1 [Epub ahead of print].
50. Papi C, Ciaco A, Koch M, et al. Efficacy of rifaximin in the treatment of symptomatic diverticular disease of the colon. A multicentre double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995;9:33–39.
51. Colecchia A, Vestito A, Pasqui F, et al. Efficacy of long term cyclic administration of the poorly absorbed antibiotic Rifaximin in symptomatic, uncomplicated colonic diverticular disease. *World J Gastroenterol.* 2007;13:264–269.
52. Prantera C, Lochs H, Campieri M, et al. Antibiotic treatment of Crohn's disease: results of a multicentre, double blind, randomized, placebo-controlled trial with rifaximin. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:1117–1125.
53. Shafran I JL. An open-label evaluation of rifixamin in the treatment of Crohn's disease. *Curr Med Res Opin.* 2005;21:1165–1169.
54. Isaacs KL, Sandler RS, Abreu M, et al; Crohn's and Colitis Foundation of American Clinical Alliance. Rifaximin for the treatment of pouchitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:1250–1255.
55. Abdelrazeq AS, Lund JN, Kelley SM, Leveson SH. Rifaxaminciprofloxacin combination therapy is effective in patients with chronic, active, refractory pouchitis. *Colorectal Dis.* 2005;7:182–186.
56. Verardi S, Varardi V, Fusillo M. Rifaximin effectiveness evaluation in the preparation of large intestine to surgery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 1986;8:267–270.
57. Scalco GB, Rossi MR, Rubbini M, Cirelli C. Rifaximin: a new rifamycin for the prophylaxis of the septic complications in the large bowel surgery. *Policlinico Sez Chir.* 1987;94:41–45.