

Рифаксимин при лечении острой инфекционной диареи

Kyoung Sup Hong и Joo Sung Kim

Абстракт: Рифаксимин является неабсорбируемым производным рифамицина, обладающим великолепным профилем безопасности и широким спектром противомикробной активности против разнообразных энтеропатогенов, вызывающих острую инфекционную диарею. Известно, что после орального приема его биодоступность составляет менее чем 0,4%, и этот препарат имеет низкий потенциал для существенных межлекарственных взаимодействий. Было продемонстрировано, что при лечении диареи путешественников, вызванной неинвазивными диареегенными штаммами *Escherichia coli*, рифаксимин существенно укорачивает продолжительность диареи и обладает эффективностью, подобной эффективности цiproфлоксацина. Более того, в соответствии с данными двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследований профилактическое лечение рифаксимином снизило риск развития диареи путешественников более чем на 50% по сравнению с группой плацебо. При лечении острой диареи, не связанной с путешествием, короткий курс рифаксимином существенно снизил продолжительность диареи, и общая эффективность препарата была сравнимой с эффективностью цiproфлоксацина. Однако требуется дополнительное изучение несоответствий между противомикробной активностью рифаксимином *in vitro* и *in vivo*, а также клинического значения быстро появляющейся бактериальной резистентности. В заключение, этот антибиотик, обладающий селективным действием в кишечнике, может стать многообещающим выбором для лечения острой инфекционной диареи, вызванной неинвазивными штаммами *E. coli*, а также он может быть эффективным при химиопрофилактике диареи путешественников.

Ключевые слова: острая инфекционная диарея, рифаксимин, диарея путешественников

Введение

Продолжительность симптомов острой диареи составляет менее 2 недель. Более чем 90% случаев острой диареи вызваны инфекционными агентами. Вызывающая диарею *Escherichia coli* является наиболее часто идентифицированным бактериальным патогеном при острой инфекционной диарее, включая диарею путешественников [Steffen et al. 1999]. Остальные приблизительно 10% случаев острой диареи вызываются медикаментами, приемом внутрь токсических веществ, ишемией и другими состояниями. Патологические изменения, лежащие в основе острой инфекционной диареи, вызывают появление специфических клинических признаков, которые также могут помочь установить диагноз. Профузная водянистая диарея, являющаяся вторичной к гиперсекреции в тонкой кишке, возникает при попадании внутрь бактерий, продуцирующих энтеротоксин, и патогенов, прилипающих к стенке кишечника. В противовес этому, цитотоксин-продуцирующие и инвазивные микроорганизмы вызывают лихорадку, боль в животе и/или кровавистую диарею, а также водянистую диарею. Последний механизм диареи часто задействован тогда, когда инфекционные агенты действуют на дистальный отдел тонкой кишки и на толстую кишку [Camilleri и Murray, 2008].

Рифаксимин создан на основе рифамицина и этот препарат является практически неабсорбируемым антибиотиком с великолепным профилем безопасности [Ojetti et al. 2009]. Он впервые был одобрен для применения в Италии в 1987 году и с тех пор его лицензировали в более чем 30 странах для лечения нескольких желудочно-кишечных заболеваний, особенно острой инфекционной диареи, в том числе диареи путешественников [Huang и Dupont, 2005]. Рифаксимин был одобрен для применения в США в 2004 году для лечения неосложненной диареи путешественников, вызванной неинвазивными штаммами *E. coli* [Salix Pharmaceuticals, 2008]. В этом обзоре представлена оценка эффективности рифаксимином как терапевтического препарата, используемого для лечения острой инфекционной диареи, а также обсуждаются некоторые нерешенные проблемы, связанные с его применением.

Применение антибиотиков при острой инфекционной диарее

В соответствии с рекомендациями Американского общества инфекционных заболеваний по лечению острой инфекционной диареи в большинстве случаев можно применять эмпирическое лечение антибиотиками, не получая образец фекалий, у пациентов с диареей

Ther Adv Gastroenterol

(2011) 4(4) 227–235

DOI: 10.1177/
1756283X11398734

! The Author(s), 2011.

Reprints and permissions:
[http://www.sagepub.co.uk/
journalsPermissions.nav](http://www.sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav)

Correspondence to:
Joo Sung Kim, MD, PhD
Department of Internal
Medicine, Seoul National
University College of
Medicine, 28 Yongon-dong,
Chongno-gu, Seoul 110-
744, Republic of Korea
jooskim@snu.ac.kr

Kyoung Sup Hong,
MD, MSc
Department of Internal
Medicine, Seoul National
University College of
Medicine, Seoul, Republic
of Korea

путешественников или фебрильным дизентерийным заболеванием, особенно в тех случаях, когда как полагают имеется средней тяжести или тяжелое инвазивное заболевание. При эмпирическом лечении взрослых пациентов фторхинолоны рекомендуются как препараты первого выбора [Guerrant et al. 2001]. Однако в ежедневной клинической практике, хотя это и не рекомендуется, иногда не удается избежать назначения эмпирических антибиотиков для лечения пациентов с острой диареей, не попадающих в любую из двух категорий, упомянутых в рекомендациях.

Ципрофлоксацин часто назначается для лечения средней тяжести или тяжелой острой инфекционной диареи, включая диарею путешественников. Однако, начиная с 1990-х годов, начала быстро возрастать частота появления бактерий, резистентных к фторхинолонам, что соответствовало широкому использованию этих препаратов, ограничив полезность фторхинолонов при лечении инфекций, вызванных кампилобактером [Yang et al. 2008; Smith et al. 1999]. Тесты на чувствительность энтероагрегативной *E. coli* (ЭАЕС), ассоциировавшейся с диареей путешественников, продемонстрировали появление резистентности к фторхинолонам [Vila et al. 2001], а наблюдение в масштабах страны за резистентностью к противомикробным препаратам выявило, что распространенность резистентной к фторхинолонам *E. coli* возросла до 34% клинических изолятов, полученных в 39 госпиталях Южной Кореи [Lee et al. 2004; Chong et al. 1998], а также то, что резистентная к фторхинолонам *E. coli* составляла до 15% вызывающих диарею изолятов *E. coli*, полученных от пациентов с острой диареей, которые обратились в клиники первичной медицинской помощи в Южной Корее [Cho et al. 2008]. В дополнение к этому, фторхинолоны не рекомендуются как препараты первого выбора у детей, поскольку имеются опасения относительно возможного появления резистентных к фторхинолонам патогенов, таких как пневмококк [Murray и Baltimore, 2007].

Если инфекционный гастроэнтерит ассоциируется с выраженной лихорадкой (свыше 38,3°C), кровавистой диареей или анамнезом недавнего применения антибиотиков, то он может быть вызван инвазивными диарейными патогенами или *Clostridium difficile*. В таких случаях перед назначением антибиотика нужно рассмотреть возможность применения диагностического подхода с целью идентификации патогена. Хотя роль антибиотиков все еще остается контроверсионной [Panos et al. 2006], безопаснее не назначать антибиотики в ситуациях, когда такое лечение может принести вред пациенту, например при инфекции, вызванной энтерогеморрагическими штаммами *E. coli* [Dundas et al. 2001; Carter et al. 1987].

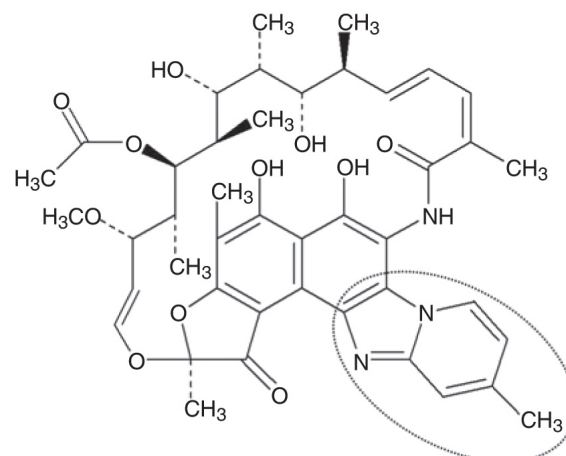


Рисунок 1. Химическая структура рифаксими́на. Выделено пиридоимидазоловое кольцо, которое делает рифаксимин неабсорбируемым.

Фармакология рифаксими́на

Известно, что в противоположность другим рифамицинам молекулы рифаксими́на имеют в растворе тенденцию к агрегации, в результате чего формируются соединения с высокой молекулярной массой и, как следствие этого, снижается системная абсорбция, происходившая посредством пассивной диффузии [Ojetti et al. 2009]. Этот процесс опосредован через дополнительное пиридоимидазоловое кольцо рифаксими́на [Huang и Dupont, 2005] (рис. 1). Когда пациентам в исследовании орально назначался меченный радиоактивным изотопом рифаксимин, биодоступность препарата составляла менее 0,4% в крови и моче, и 97% рифаксими́на в неизменном виде выводились с фекалиями [Descombe et al. 1994]. После орального назначения 400 мг рифаксими́на два раза в день на протяжении трех дней путешественникам с диареей, уровень препарат в фекалиях достигал чрезвычайно высоких концентраций (диапазон 4000–8000 мкг/г) [Jiang et al. 2000].

В исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что рифаксимин не ингибирует изоферменты системы цитохрома P450, но способен индуцировать изофермент системы цитохрома P450 3A4 (CYP3A4). Основываясь на результатах исследования *in vivo* межлекарственных взаимодействий рифаксимин-мидазолам у пациентов с нормальной функцией печени, можно утверждать, что рифаксимин в диапазоне рекомендованных доз не вызывает существенной индукции изоферментов системы CYP3A4 [Pentikis et al. 2007; Trapnell et al. 2007].

Микробиологические исследования рифаксими́на *in vitro*

Рифаксимин действует посредством связывания с бета-субъединицей ДНК-зависимой РНК полимеразы бакте-

Таблица 1. Эффективность рифаксими́на при лечении диареи путешественников.

	Dupont et al. [1998]	Dupont et al. [2001]	Steffen et al. [2003]	Taylor et al. [2006]
N	72	187	380	399
Продолжительность	5 дней	3 дня	3 дня	3 дня
Виды лечения (медиана ВПНС)	Риф 200 3 р/д (26,3 ч.) Риф 400 3 р/д (40,5 ч.) Риф 600 3 р/д (35,0 ч.) ТМП-СМК 2 р/д (47,0 ч.)	Риф 400 2 р/д (25,7 ч.) Цип 500 2 р/д (25,0 ч.)	Риф 200 3 р/д (32,5 ч.) Риф 400 3 р/д (32,9 ч.) Плацебо (60,0 ч.)	Риф 200 3 р/д (32,0 ч.) Цип 500 2 р/д (28,8 ч.) Плацебо (65,5 ч.)
ВПНС – промежуток времени до последнего несформированного стула. Риф 200 3 р/д – рифаксимин 200 мг 3 раза в день. Цип 500 2 р/д – ципрофлоксацин 500 мг два раза в день. ТМП-СМК 2 р/д – триметоприм-сульфаметоксазол 160/800 мг два раза в день.				

рий, вызывая в результате ингибирование синтеза РНК бактерий; механизм аналогичен механизму действия структурных аналогов, таких как рифампин [Gillis and Brodgen, 1995]. Обширный микробиологический обзор продемонстрировал, что минимальная ингибирующая концентрация для роста 90% микроорганизмов (МИК₉₀) колебалась от 4 до 64 мкг/мл для кишечных патогенов, изолированных из образцов кала пациентов с диареей путешественников (исследование охватывало три континента), включая энтеротоксигенную *E. coli* (ЭТЕС) и ЭАЕС, а также виды *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Plesiomonas* и *Aeromonas* [Gomi et al. 2001; Jiang et al. 2000]. Другие исследования рифаксими́на также подтвердили подобные типы бактериальной чувствительности, что демонстрирует широкий спектр противомикробного действия препарата, перекрывающий грамположительные, грамотрицательные микроорганизмы, а также аэробы и анаэробы [Ruiz et al. 2007; Sierra et al. 2001a, 2001b].

Диарея путешественников

Диарея путешественников определяется как состояние, при котором имелось три или более несформированных стула в пределах 24-часового периода, а также тошнота, рвота, боль в животе или спазмы, императивные позывы к дефекации, тенезмы либо пассаж кровянистого или слизистого стула. Обычно это заболевание, которое проходит без лечения, в типичных случаях продолжается до двух недель и редко угрожает жизни пациента даже без лечения [Dupont and Ericsson, 1993]. Однако оно может вызвать осложнения, такие как дегидратация, и требует лечения антибиотиком с целью уменьшения продолжительности диареи [Ericsson, 2003]. Хотя диарею путешественников могут вызывать разнообразные бактериальные, вирусные и паразитические микроорганизмы, преобладает диареогенная *Escherichia coli*. Было проведено четыре рандомизированных контролируемых исследования (РКИ), которые продемонстрировали эффективность рифаксими́на при лечении диареи путешественников [Taylor et al. 2006; Steffen et al. 2003];

Dupont et al. 2001, 1998] (таблица 1). Первичной конечной точкой в этих исследованиях был промежуток времени до последнего несформированного стула (ВПНС), и эта точка определялась как промежуток времени от первой дозы медикамента до пассажа последнего несформированного стула, после чего пациент уже чувствовал себя удовлетворительно.

В одном из ранних РКИ, в котором определяли оптимальную дозу рифаксими́на, исследовались четыре ветви лечения на 72 пациентах, совершивших путешествие в Мексику; не было выявлено существенных различий в показателе ВПНС между 5-дневными курсами рифаксими́на (200, 400 и 600 мг три раза в день) и триметоприм-сульфаметоксазолом (ТМП-СМК; 160/800 мг два раза в день) [Dupont et al. 1998]. Неожиданно была выявлена тенденция в направлении более короткого показателя ВПНС при назначении 200 мг рифаксими́на три раза в день. В одном из РКИ сравнивали эффективность 3-дневного курса рифаксими́на (400 мг два раза в день) с 3-дневным курсом ципрофлоксацина (500 мг два раза в день) при лечении диареи у 187 пациентов, которые совершили путешествие в Мексику или Ямайку [Dupont et al. 2001]. Медиана показателя ВПНС (рифаксимин 25,7 ч. по сравнению с ципрофлоксацином 25,0 ч., $p = 0,47$), показатели клинического излечения (соответственно 87% по сравнению с 88%, $p = 0,80$) и показатели микробиологического излечения (соответственно 74% по сравнению с 88%, $p = 0,22$) для этих двух антибиотиков были подобными.

Эффективность рифаксими́на, который принимался орально в дозе 200 мг три раза в день на протяжении 3 дней (рекомендованная в настоящее время доза для лечения острой диареи), оценивалась в двух РКИ у взрослых пациентов с диареей путешественников [Taylor et al. 2006; Steffen et al. 2003]. В одно исследование, в котором было три ветви лечения, включили 380 пациентов в клинических центрах в Мексике, Гватемале и Кении (исследование 1) [Steffen et al. 2003]. Участники

исследования были рандомизированы на получение либо 3-дневных курсов рифаксими́на (200/400 мг три раза в день), либо плацебо. Образцы кала на исследование брались до и после лечения. Для обеих доз рифаксими́на медиана показателя ВПНС была существенно короче по сравнению с плацебо (соответственно 32,5 и 32,9 ч. по сравнению с 60,0 ч., $p = 0,001$). Более того, участники в группах рифаксими́на продемонстрировали лучшие клинические ответы на лечение, чем группа плацебо (79,2% и 81,0% по сравнению с 60,5%, $p = 0,001$). Тем не менее, показатели микробиологической эрадикации, которые основывались на данных посева кала в участников исследования, у которых до лечения был выявлен по крайней мере один патоген, между группами лечения существенно не различались, и та же ситуация была выявлена в подгруппе с ЭТЭС, идентифицированной в образцах кала (Steffen et al. 2003).

В другое исследование, в котором оценивалась эффективность рифаксими́на, принимавшегося орально в дозе 200 мг три раза в день на протяжении 3 дней, включили 399 пациентов в Мексике, Гватемале, Перу и Индии (исследование 2) [Taylor et al. 2006]. Участники исследования были рандомизированы на получение либо 3-дневных курсов рифаксими́на, цiproфлoксацина (500 мг два раза в день) либо плацебо. Образцы кала собирались до лечения и через 1–3 дня после окончания лечения, чтобы идентифицировать кишечные патогены. Медиана показателя ВПНС была короче в группе рифаксими́на по сравнению с группой плацебо (32,0 ч. по сравнению с 65,5 ч., $p = 0,001$), и подобной медиане показателя в группе цiproфлoксацина (28,8 ч., $p = 0,35$). Процент пациентов в группе рифаксими́на, у которых отмечалось клиническое излечение (77%), был выше чем показатель в группе плацебо (61%, $p = 0,004$), но не отличался от показателя в группе цiproфлoксацина (78%) [Taylor et al. 2006]. Результаты, полученные в исследовании 2, поддерживают результаты, представленные в исследовании 1. В дополнение к этому, исследование 2 показало, что лечение рифаксими́ном пациентов, у которых имелась лихорадка и/или кровь в стуле на исходном уровне, ассоциировалось с пролонгированным показателем ВПНС [Taylor et al. 2006]. Было доказано, что у многих пациентов с лихорадкой и/или кровавистой диареей в образцах кала до лечения были выявлены инвазивные патогены, такие как *Campylobacter jejuni*, виды шигелла и сальмонелла. Лечение рифаксими́ном пациентов, у которых до лечения был изолирован лишь единственный патоген *C. jejuni*, было неуспешным и ассоциировалось с низким показателем клинического излечения 23,5%, который не отличался от показателя в группе плацебо. Более того, показатель микробиологической эрадикации у пациентов, у которых исходно был изолирован *C. jejuni*, был намного ниже, чем показатель эрадикации,

наблюдавшийся при выявлении *E. coli* (соответственно 33% по сравнению с 79%). Таким образом, основываясь на результатах этого исследования, в регионах, где инвазивные патогены могут быть ответственны за существенное число случаев диареи путешественников (таких как Гоа, Индия), для лечения выбирать нужно другие антибиотики [Taylor et al. 2006].

В целом, рифаксими́н более эффективен, чем плацебо, и имеет такую же эффективность относительно укорочения продолжительности диареи при лечении диареи путешественников, как традиционные антибиотики (такие как ТМП-СМТ и цiproфлoксацин). Более того, во всех четырех РКИ, в которых изучали использование рифаксими́на при лечении диареи путешественников, частота побочных эффектов у пациентов из группы рифаксими́на не отличалась от частоты у пациентов, получавших лечение цiproфлoксацином или плацебо [Taylor et al. 2006; Steffen et al. 2003; Dupont et al. 2001, 1998].

Профилактика диареи путешественников

Вследствие появления резистентности к противомикробным препаратам и того факта, что диарея путешественников в большинстве случаев проходит без лечения, химиофилактика диареи путешественников посредством использования антибиотика до сих пор остается контroversионной. Однако персистентные и хронические осложнения, такие как постинфекционный синдром раздраженного кишечника (СРК), который, как известно, возникает у 5–10% пациентов, перенесших диарею путешественников, а также аггравация симптомов у пациентов с установленным функциональным расстройством кишечника [Dupont et al. 2010; Okhuysen et al. 2004] свидетельствуют о необходимости химиофилактики диареи путешественников. Тем не менее, до сих пор не имеется данных, которые бы поддерживали роль антибиотиков в профилактике постинфекционного СРК. Однако были выполнены два РКИ, которые продемонстрировали эффективность рифаксими́на как препарата для химиофилактики диареи путешественников [Martinez-Sandoval et al. 2010; Dupont et al. 2005].

В первом исследовании, которое состояло из четырех ветвей лечения, 210 путешественников в Мексику были рандомизированы на получение 200 мг рифаксими́на один раз в день, 200 мг два раза в день, 200 мг три раза в день на протяжении 2 недель либо плацебо [Dupont et al. 2005]. В результате диарея путешественников развилась в 15% участников из трех групп разных дозировок рифаксими́на по сравнению с 54% участников из группы плацебо ($p = 0,0001$). Показатель защиты рифаксими́ном против развития диареи путешественников составил 72%. Независимо от использованной

дозы рифаксимин имел преимущества перед плацебо относительно профилактики диареи путешественников. Однако не было выявлено существенных различий в медиане количества колиформных бактерий в фекалиях между группами лечения после 2-недельного лечения рифаксимином или плацебо [Dupont et al. 2005].

Во втором исследовании, в котором было две ветви лечения, 210 путешественников в Мексику были рандомизированы на получение либо 200 мг рифаксимиона три раза в день на протяжении 2 недель, либо плацебо [Martinez-Sandoval et al. 2010]. В участников из группы рифаксимиона отмечалась более низкая вероятность возникновения диареи путешественников по сравнению с участниками из группы плацебо (соответственно 20% по сравнению с 48%; $p < 0,0001$), и рифаксимин продемонстрировал показатель защиты 58% против диареи путешественников [Martinez-Sandoval et al. 2010].

Острая диарея, не связанная с путешествием

Хотя рифаксимин одобрен в США лишь для лечения диареи путешественников, этот препарат показан для лечения инфекционной диареи, независимо от наличия путешествия в анамнезе в большинстве других стран, где проводится его маркетинг, включая Южную Корею [Koo and Dupont, 2010]. Имеется большое число клинических исследований, позволяющих предположить, что рифаксимин эффективен для лечения инфекционной диареи у людей, не совершавших путешествий [Della Marchina et al. 1988; Luttichau et al. 1985]. В открытом исследовании 20 госпитализированных взрослых пациентов с острым энтероколитом прошли успешный курс лечения рифаксимином и у них было отмечено клиническое улучшение [Luttichau et al. 1985]. В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании, в которое включили 121 пожилого пациента, 7-дневный курс лечения рифаксимином в дозе 200 мг три раза в день был более эффективен, чем плацебо относительно снижения частоты несформированного стула и продолжительности симптомов, и клинические изменения ассоциировались с лучшими показателями эрадикации патогена (соответственно 79% по сравнению с 53%) [Della Marchina et al. 1988].

Недавно было проведено двойное слепое многоцентровое РКИ, в которое включили 143 пациентов со средней тяжести или тяжелой острой диареей, которые посетили гастроэнтерологические клиники в 9 госпиталях Южной Кореи [Hong et al. 2010]. Более чем 85% пациентов из групп рифаксимиона и ципрофлоксацина не имели в анамнезе путешествий на протяжении 6-месячного периода до включения в исследование. Анализ, проведенный по принципу намерения лечить, продемонстрировал отсутствие существенных различий между 3-дневными

курсами рифаксимиона по 400 мг два раза в день и ципрофлоксацина по 500 мг два раза в день относительно медианы показателя ВПНС (соответственно 34,0 ч. по сравнению с 35,0 ч.; $p = 0,189$), общего здоровья (соответственно 67% по сравнению с 78%; $p = 0,189$) и частоты неудач лечения (соответственно 9% по сравнению с 12%; $p = 0,841$). Результаты этого исследования указывают на то, что 3-дневный курс лечения рифаксимином по 400 мг два раза в день является настолько же эффективным, как 3-дневный курс лечения ципрофлоксацином по 500 мг два раза в день при лечении острой инфекционной диареи у пациентов, не совершавших путешествий [Hong et al. 2010].

Инфекция *Clostridium difficile*

Хотя рифаксимин продемонстрировал великолепную активность *in vitro* против *C. difficile* [Hoover et al. 1993; Ripa et al. 1987; Lamanna and Orsi, 1984], клинические исследования, в которых оценивалась эффективность рифаксимиона при лечении инфекции *C. difficile*, ограничены лишь сообщениями о клинических случаях и одним маленьким рандомизированным исследованием, в которое включили 20 пациентов с инфекцией *C. difficile* и в котором рифаксимин продемонстрировал хороший показатель ответа на лечение, однако разрешение симптомов инфекции происходило несколько медленнее, чем при использовании ванкомицина [Воеро et al. 1990]. Было опубликовано небольшое количество серий клинических случаев, в которых оценивалось использование рифаксимиона при рецидивирующей инфекции *C. difficile*. Было продемонстрировано, что рифаксимин является эффективным препаратом как для лечения, так и профилактики рецидивирующей инфекции *C. difficile*, при этом показатели ответа на лечение составили соответственно 83% и 88% [Garey et al. 2009; Johnson et al. 2007]. В одном сообщении о клиническом случае продолжительное совместное назначение рифаксимиона и орального ванкомицина (на протяжении 7 недель) позволило успешно вылечить рефрактерную инфекцию *C. difficile* [Berman, 2007].

Посредством использования теста на бактериальную чувствительность к рифампину было продемонстрировано, что изоляты *C. difficile* развивают существенную резистентность к рифампину, особенно при эпидемиях, вызванных штаммами BI/NAP1 [O'Connor et al. 2008]. В одном из клинических учреждений было выявлено, что приблизительно 81% изолятов *C. difficile* являются резистентными к рифампину [Curry et al. 2009]. Кроме этого, недостаток двойных слепых РКИ является причиной того, что врачи не решаются назначать рифаксимин для лечения пациентов с инфекцией *C. difficile*.

Нерешенные проблемы, связанные с использованием рифаксимины для лечения острой инфекционной диареи

Несоответствия между противомикробной активностью рифаксимины *in vitro* и *in vivo*

Известно, что рифаксимин обладает противомикробной активностью *in vitro* против широкого спектра кишечных патогенов, включая инвазивные патогены, такие как *C. jejuni*, виды сальмонеллы и шигеллы [Gomi et al. 2001]. В дополнение к этому, в фармакокинетическом исследовании было сообщено о чрезвычайно высокой концентрации рифаксимины в фекалиях после орального приема препарата [Jiang et al. 2000]. Тем не менее, эффект рифаксимины *in vivo* был незначительным у пациентов, у которых до лечения были изолированы инвазивные патогены [Taylor et al. 2006]. Кроме того, рифаксимин оказывал незначительный эффект на бактериальную флору толстой кишки или ЭТЕС, о чем свидетельствуют ранее выполненные исследования посева образцов кала, полученных у пациентов с диареей путешественников [Dupont et al. 2005; Dupont and Jiang, 2004; Steffen et al. 2003].

Поскольку рифаксимин является преимущественно неабсорбируемым антибиотиком, выглядит резонным тот факт, что низкая концентрация препарата в тканях приводит к плохому ответу на лечение *in vivo* у пациентов с инвазивными патогенами. Минимальный эффект рифаксимины на флору толстой кишки и патогены, находящиеся в фекалиях, включая ЭТЕС, можно по крайней мере частично объяснить нерастворимостью рифаксимины в воде [Darkoh et al. 2010; Huang and Dupont, 2005]. Многие соединения могут существовать в различных полиморфных модификациях (в твердом состоянии образуются кристаллические формы с различным выстраиванием тех же молекул), между которыми могут иметься различия в химических и физических свойствах, например растворимости [Henwood et al. 2000]. Это особенно важно для фармацевтических продуктов, поскольку может изменяться эффективность и безопасность препарата. Были идентифицированы и охарактеризованы пять различных кристаллических форм рифаксимины (α , β , γ , δ и ϵ). Рифаксимин в любой форме может быть определен как практически водонерастворимый, но в концентрации менее чем 0,1 мг/мл воды [Viscomi et al. 2008]. Было сообщено о том, что удалось определить чрезвычайно высокую концентрацию рифаксимины в фекалиях после орального приема препарата, но при этом использовали нефизиологическое растворение рифаксимины в образцах кала с помощью органического растворителя [Jiang et al. 2000]. Поэтому, такая высокая концентрация рифаксимины в фекалиях совсем не обязательно приводит к эрадикации флоры

толстой кишки или диареогенных *E. coli*, находящихся в фекалиях.

ЭТЕС и ЭАЕС являются распространенными патогенами, которые идентифицируются в более чем половине случаев диареи путешественников [Taylor et al. 2006; Infante et al. 2004] и это патогены тонкой кишки. Абсорбция желчных кислот происходит преимущественно в дистальном отделе тонкой кишки посредством механизмов диффузии и активного транспорта, в результате чего желчные кислоты возвращаются в печень через портальную вену и, таким образом, завершается кишечно-печеночная циркуляция. Этот процесс является настолько эффективным, что показатель реабсорбции достигает более чем 95% [Dowling, 1973]. Более высокая концентрация желчи в тонкой кишке, чем в толстой кишке, может быть возможным объяснением различных эффектов рифаксимины при лечении инфекций тонкой кишки. Недавно в исследовании *in vitro*, в котором оценивали противомикробный эффект и растворимость рифаксимины в водном растворе при наличии и отсутствии желчных кислот, было показано, что рифаксимин в 70–120 раз более растворим при физиологических концентрациях желчных кислот, чем в простом водном растворе. Как результат этого, добавление желчных кислот к рифаксимины, концентрация которого была ниже ингибирующей, существенно улучшило на 71% эффект препарата против ЭТЕС [Darkoh et al. 2010]. Однако необходимо дальнейшее изучение точного механизма рифаксимины *in vivo*, включая его возможное взаимодействие с желчными кислотами.

Проблемы резистентности к рифаксимины

Вызывает беспокойство то, что бактериальная резистентность возрастает пропорционально к использованию антибактериальных препаратов. Рифампин, производное рифамицина, имеющее прямую связь с рифаксимином, известен как стимулянт селекции резистентных штаммов, появляющихся при его применении. Бактериальная резистентность к рифампину, как полагают, связана с хромосомной точечной мутацией в гене *groB*, который кодирует домен связывания с препаратом бета субъединицы бактериальной ДНК-зависимой РНК полимеразы [O'Connor et al. 2008; Williams et al. 1998]. Развитие существенной резистентности к рифампину было продемонстрировано для *Mycobacterium tuberculosis* и штаммов *C. difficile* при эпидемии

VI/NAP1 [Curry et al. 2009; Soro et al. 1997; Musser, 1995]. Однако недавнее исследование *in vitro* продемонстрировало дискордантность между чувствительностью изолятов *C. difficile* к рифаксимины и рифампину, хотя при этом были применены различные методологии и было выявлено лишь незначительное абсолютное различие

в показателях резистентности между рифаксимином и рифампином (соответственно 2% по сравнению с 8%) [Johnson et al. 2009]. Поэтому требуется дальнейшее изучение резистентности *C. difficile* к рифаксиминому, а также корреляции между рифампином и рифаксимином и потенциальной ассоциации с клинической неудачей лечения [Koo and Dupont, 2010].

В нескольких исследованиях было продемонстрировано развитие резистентности к рифаксиминому у флоры фекалий индивидуумов, которые получили лечение этим препаратом в дозе 600–1200 мг/день на протяжении 3–5 дней [Dupont and Jiang, 2004; De Leo et al. 1986; Eftimiadi et al. 1984]. Однако не было выявлено существенно увеличения количества резистентных к рифаксиминому колиформ в образцах кала, полученных через 1–2 дня после завершения лечения [Dupont and Jiang, 2004], и показатели резистентности снижались до менее чем 20% флоры фекалий через 1–2 недели после завершения лечения рифаксимином [De Leo et al. 1986]. Jiang и Dupont сообщили о том, что развитие резистентности к рифаксиминому опосредовано прежде всего через хромосомное одношаговое изменение мишени для препарата, а именно ДНК-зависимой РНК полимеразы, что отличается от опосредованной плазмидами резистентности, часто приобретаемой бактериями при лечении аминогликозидными антибиотиками. Они сообщили о том, что резистентные штаммы были нестабильными и не способными к персистентной колонизации кишечного тракта [Jiang and Dupont, 2005]. Тем не менее, имеются лишь данные изучения резистентности *in vitro*, и не было выполнено клиническое исследование, в котором бы сравнили частоту неудачи лечения при использовании рифаксимином у пациентов с чувствительными патогенами с аналогичным показателем у пациентов с резистентными патогенами. Несмотря на эти ограничения, имеющиеся в настоящее время данные позволяют предположить, что бактериальная резистентность не представляет собой серьезной проблемы при краткосрочной терапии рифаксимином острой инфекционной диареи, за исключением инфекции *C. difficile*.

Выводы

Рифаксимин является неабсорбируемым производным рифамицина с великолепным профилем безопасности, отсутствием значимым межлекарственных взаимодействий, оказывающим незначительный эффект на флору толстой кишки. Этот селективный для кишечника антибиотик может стать многообещающим выбором для лечения острой инфекционной диареи, включая диарею путешественников, вызванную неинвазивными штаммами *E. coli*, и также может быть эффективным препаратом для химиопрофилактики диареи путешественников.

Литература

- Berman, A. L. (2007) Efficacy of rifaximin and vancomycin combination therapy in a patient with refractory *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 41: 932-933.
- Boero, M., Berti, E. and Morgando, A. (1990) Treatment of colitis caused by *Clostridium difficile*: results of an open random study between rifaximin and vancomycin. *Microbiol Med* 5: 74-77.
- Camilleri, M. and Murray, J. A. (2008) Diarrhea and constipation, In: Fauci, A. S., Braunwald, E., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Longo, D. L., Jameson, J. L. et al. (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, McGraw-Hill: New York.
- Carter, A. O., Borczyk, A. A., Carlson, J. A., Harvey, B., Hockin, J. C., Karmali, M. A. et al. (1987) A Severe outbreak of *Escherichia coli* O157: H7-associated hemorrhagic colitis in a nursing home. *N Engl J Med* 317: 1496-1500.
- Cho, S. H., Shin, H. H., Choi, Y. H., Park, M. S. and Lee, B. K. (2008) Enteric bacteria isolated from acute diarrheal patients in the Republic of Korea between the year 2004 and 2006. *J Microbiol* 46: 325-330.
- Chong, Y., Lee, K., Park, Y. J., Jeon, D. S., Lee, M. H., Kim, M. Y. et al. (1998) Korean nation wide surveillance of antimicrobial resistance of bacteria in 1997. *Yonsei Med J* 39: 569-577.
- Curry, S. R., Marsh, J. W., Shutt, K. A., Muto, C. A., O'leary, M. M., Saul, M. I. et al. (2009) High frequency of rifampin resistance identified in an epidemic *Clostridium difficile* clone from a large teaching hospital. *Clin Infect Dis* 48: 425-429.
- Darkoh, C., Lichtenberger, L. M., Ajami, N., Dial, E. J., Jiang, Z. D. and Dupont, H. L. (2010) Bile acids improve the antimicrobial effect of rifaximin. *Antimicrob Agents Chemother* 54: 3618-3624.
- De Leo, C., Eftimiadi, C. and Schito, G. C. (1986) Rapid disappearance from the intestinal tract of bacteria resistant to rifaximin. *Drugs Exp Clin Res* 12: 979-981.
- DellaMarchina, M., Renzi, G. and Palazzini, E. (1988) Infectious diarrhea in the aged: controlled clinical trial of rifaximin. *Chimioterapia* 7: 336-340.
- Descombe, J. J., Dubourg, D., Picard, M. and Palazzini, E. (1994) Pharmacokinetic study of rifaximin after oral administration in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Res* 14: 51-56.
- Dowling, R. H. (1973) The enterohepatic circulation of bile acids as they relate to lipid disorders. *J Clin Pathol Suppl (Assoc Clin Pathol)* 5: 59-67.
- Dundas, S., Todd, W. T., Stewart, A. I., Murdoch, P. S., Chaudhuri, A. K. and Hutchinson, S. J. (2001) The Central Scotland *Escherichia coli* O157: H7 outbreak: risk factors for the hemolytic uremic syndrome and death among hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 33: 923-931.
- Dupont, H. L. and Ericsson, C. D. (1993) Prevention and treatment of traveler's diarrhea. *N Engl J Med* 328: 1821-1827.
- Dupont, H. L., Ericsson, C. D., Mathewson, J. J., Palazzini, E., Dupont, M. W., Jiang, Z. D. et al. (1998) Rifaximin: a nonabsorbed antimicrobial in the therapy of travelers' diarrhea. *Digestion* 59: 708-714.
- Dupont, H. L., Galler, G., Garcia-Torres, F., Dupont, A. W., Greisinger, A. and Jiang, Z. D. (2010) Travel and travelers' diarrhea in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Trop Med Hyg* 82: 301-305.
- Dupont, H. L. and Jiang, Z. D. (2004) Influence of rifaximin treatment on the susceptibility of intestinal Gram-negative flora and Enterococci. *Clin Microbiol Infect* 10: 1009-1011.
- Dupont, H. L., Jiang, Z. D., Ericsson, C. D., Adachi, J. A., Mathewson, J. J., Dupont, M. W. et al. (2001) Rifaximin versus ciprofloxacin for the treatment of traveler's diarrhea: a randomized, double-blind clinical trial. *Clin Infect Dis* 33: 1807-1815.
- Dupont, H. L., Jiang, Z. D., Okhuysen, P. C., Ericsson, C. D., DeLaCabada, F. J., Ke, S. et al. (2005) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of rifaximin to prevent travelers' diarrhea. *Ann Intern Med* 142: 805-812.
- Eftimiadi, C., Deleo, C. and Schito, G. (1984) Treatment of hepatic encephalopathy with L/105, a new non-absorbable rifamycin. *Drugs Exp Clin Res* 10: 691-696.
- Ericsson, C. D. (2003) Travellers' diarrhoea. *Int J Antimicrob Agents* 21: 116-124.
- Garey, K. W., Jiang, Z. D., Bellard, A. and Dupont, H. L. (2009) Rifaximin in treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea: an uncontrolled pilot study. *J Clin Gastroenterol* 43: 91-93.

- Gillis, J. C. and Brogden, R. N. (1995) Rifaximin . are view of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential in conditions mediated by gastrointestinal bacteria. *Drugs* 49: 467-484.
- Gomi, H., Jiang, Z. D., Adachi, J. A., Ashley, D., Lowe, B., Verenkar, M. P. et al. (2001) In vitro antimicrobial susceptibility testing of bacterial enteropathogens causing traveler's diarrhea in four geographic regions. *Antimicrob Agents Chemother* 45: 212-216.
- Guerrant, R. L., Van Gilder, T., Steiner, T. S., Thielman, N. M., Slutsker, L., Tauxe, R. V. et al. (2001) Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 32: 331-351.
- Henwood, S. Q., DeVilliers, M. M., Liebenberg, W. and Lotter, A. P. (2000) Solubility and dissolution properties of generic rifampicin raw materials. *Drug Dev Ind Pharm* 26: 403-408.
- Hoover, W. W., Gerlach, E. H., Hoban, D. J., Eliopoulos, G. M., Pfaller, M. A. and Jones, R. N. (1993) Antimicrobial activity and spectrum of rifaximin, a new topical rifamycin derivative. *Diagn Microbiol Infect Dis* 16: 111-118.
- Hong, K., Kim, Y., Han, D., Choi, C., Jang, B., Park, Y. et al. (2010) Efficacy of rifaximin compared with ciprofloxacin for the treatment of acute infectious diarrhea: a randomized controlled multicenter study. *Gut Liver* 4: 357-362.
- Huang, D. B. and Dupont, H. L. (2005) Rifaximin —a novel antimicrobial for enteric infections. *J Infect* 50: 97-106.
- Infante, R. M., Ericsson, C. D., Jiang, Z. D., Ke, S., Steffen, R., Riopel, L. et al. (2004) Enteroregulative Escherichia coli diarrhea in travelers: response to rifaximin therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2: 135-138.
- Jiang, Z. D. and Dupont, H. L. (2005) Rifaximin: in vitro and in vivo antibacterial activity — a review. *Chemotherapy* 51: 67-72.
- Jiang, Z. D., Ke, S., Palazzini, E., Riopel, L. and Dupont, H. (2000) In vitro activity and fecal concentration of rifaximin after oral administration. *Antimicrob Agents Chemother* 44: 2205-2206.
- Johnson, S., Schriever, C., Galang, M., Kelly, C. P. and Gerding, D. N. (2007) Interruption of recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. *Clin Infect Dis* 44: 846-848.
- Johnson, S., Schriever, C., Patel, U., Patel, T., Hecht, D. W. and Gerding, D. N. (2009) Rifaximin redux: treatment of recurrent Clostridium difficile infections with rifaximin immediately post-vancomycin treatment. *Anaerobe* 15: 290-291.
- Koo, H. L. and Dupont, H. L. (2010) Rifaximin : a unique gastrointestinal-selective antibiotic for enteric diseases. *Curr Opin Gastroenterol* 26: 17-25.
- Lamanna, A. and Orsi, A. (1984) In vitro activity of rifaximin and rifampicin against some anaerobic bacteria. *Chemioterapia* 3: 365-367.
- Lee, K., Kim, Y. A., Park, Y. J., Lee, H. S., Kim, M. Y., Kim, E. C. et al. (2004) Increasing prevalence of vancomycin-resistant Enterococci, and cefoxitin, imipenem- and fluoroquinolone-resistant gram-negative bacilli: a Konsarstudyin 2002. *Yonsei Med J* 45: 598-608.
- Luttichau, U., Arcangeli, P. and Sinapi, S. (1985) The use of rifaximin in the treatment of acute diarrhoeal enteritis: open study. *Panminerva Med* 27: 129-132.
- Martinez-Sandoval, F., Ericsson, C. D., Jiang, Z. D., Okhuysen, P. C., Romero, J. H., Hernandez, N. et al. (2010) Prevention of travelers' diarrhea with rifaximin in US travelers to Mexico. *J Travel Med* 17: 111-117.
- Murray, T. S. and Baltimore, R. S. (2007) Pediatric uses of fluoroquinolone antibiotics. *Pediatr Ann* 36: 336-342.
- Musser, J. M. (1995) Antimicrobial agent resistance in mycobacteria: molecular genetic insights. *Clin Microbiol Rev* 8: 496-514.
- O'Connor, J. R., Galang, M. A., Sambol, S. P., Hecht, D. W., Vedantam, G., Gerding, D. N. et al. (2008) Rifampin and rifaximin resistance in clinical isolates of Clostridium difficile. *Antimicrob Agents Chemother* 52: 2813-2817.
- Ojetti, V., Lauritano, E. C., Barbaro, F., Migneco, A., Ainora, M. E., Fontana, L. et al. (2009) Rifaximin pharmacology and clinical implications. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 5: 675-682.
- Okhuysen, P. C., Jiang, Z. D., Carlin, L., Forbes, C. and Dupont, H. L. (2004) Post-diarrhea chronic intestinal symptoms and irritable bowel syndrome in North American travelers to Mexico. *Am J Gastroenterol* 99: 1774-1778.
- Panos, G. Z., Betsi, G. I. and Falagas, M. E. (2006) Systematic review: are antibiotics detrimental or beneficial for the treatment of patients with Escherichia coli O157: H7 infection? *Aliment Pharmacol Ther* 24: 731-742.
- Pentikis, H. S., Connolly, M., Trapnell, C. B., Forbes, W. P. and Bettenhausen, D. K. (2007) The effect of multiple-dose, oral rifaximin on the pharmacokinetics of intravenous and oral midazolam in healthy volunteers. *Pharmacotherapy* 27: 1361-1369.
- Ripa, S., Mignini, F., Prenna, M. and Falconi, E. (1987) In vitro antibacterial activity of rifaximin against Clostridium difficile, Campylobacter jejuni and Yersinia spp. *Drugs Exp Clin Res* 13: 483-488.
- Ruiz, J., Mensa, L., O'callaghan, C., Pons, M. J., Gonzalez, A., Vila, J. et al. (2007) In vitro antimicrobial activity of rifaximin against enteropathogens causing traveler's diarrhea. *Diagn Microbiol Infect Dis* 59: 473-475.
- Salix Pharmaceuticals (2008) Xifaxan (rifaximin) tablet [prescribing information], Salix Pharmaceuticals: Palo Alto, CA.
- Sierra, J. M., Navia, M. M., Vargas, M., Urassa, H., Schelleberg, D., Gascon, J. et al. (2001a) In vitro activity of rifaximin against bacterial enteropathogens causing diarrhoea in children under 5 years of age in Ifakara, Tanzania. *J Antimicrob Chemother* 47: 904-905.
- Sierra, J. M., Ruiz, J., Navia, M. M., Vargas, M. and Vila, J. (2001b) In vitro activity of rifaximin against enteropathogens producing traveler's diarrhea. *Antimicrob Agents Chemother* 45: 643-644.
- Smith, K. E., Besser, J. M., Hedberg, C. W., Leano, F. T., Bender, J. B., Wicklund, J. H. et al. (1999) Quinolone-resistant Campylobacter jejuni infections in Minnesota, 1992-1998. Investigation Team. *N Engl J Med* 340: 1525-1532.
- Soro, O., Pesce, A., Raggi, M., Debbia, E. A. and Schito, G. C. (1997) Selection of rifampicin-resistant Mycobacterium tuberculosis does not occur in the presence of low concentrations of rifaximin. *Clin Microbiol Infect* 3: 147-151.
- Steffen, R., Collard, F., Tornieporth, N., Campbell-Forrester, S., Ashley, D., Thompson, S. et al. (1999) Epidemiology, etiology, and impact of traveler's diarrhea in Jamaica. *JAMA* 281: 811-817.
- Steffen, R., Sack, D. A., Riopel, L., Jiang, Z. D., Sturchler, M., Ericsson, C. D. et al. (2003) Therapy of travelers' diarrhea with rifaximin on various continents. *Am J Gastroenterol* 98: 1073-1078.
- Taylor, D. N., Bourgeois, A. L., Ericsson, C. D., Steffen, R., Jiang, Z. D., Halpern, J. et al. (2006) 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* 74: 1060-1066.
- Trapnell, C. B., Connolly, M., Pentikis, H., Forbes, W. P. and Bettenhausen, D. K. (2007) Absence of effect of oral rifaximin on the pharmacokinetics of ethinylestradiol/norgestimate in healthy females. *Ann Pharmacother* 41: 222-228.
- Vila, J., Vargas, M., Ruiz, J., Espasa, M., Pujol, M., Corachan, M. et al. (2001) Susceptibility patterns of enteroregulative Escherichia coli associated with traveler's diarrhoea: emergence of quinolone resistance. *J Med Microbiol* 50: 996-1000.
- Viscomi, G., Campana, M., Barbanti, M., Grepioni, F., Polito, M., Confortini, D. et al. (2008) Crystal forms of rifaximin and their effect on pharmaceutical properties. *Cryst Eng Comm* 10: 1074-1081.
- Williams, D. L., Spring, L., Collins, L., Miller, L. P., Heifets, L. B., Gangadharam, P. R. et al. (1998) Contribution of rpoB mutations to development of rifamycin cross-resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 42: 1853-1857.
- Yang, J. R., Wu, H. S., Chiang, C. S. and Mu, J. J. (2008) Pediatric Campylobacteriosis in Northern Taiwan from 2003 to 2005. *BMC Infect Dis* 8: 151.