

# Рифаксимин: уникальный селективный антибиотик для лечения желудочно-кишечных заболеваний

Е.Ю. Плотникова, ORCID: 0000-0002-6150-1808, eka-pl@rambler.ru

Кемеровский государственный медицинский университет; 650022, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

## Резюме

Микробиота кишечника человека была главной целью научных исследований в последние годы. Исследования, основанные на метагеномных методах, выявили многогранные способности кишечных микробов – от метаболических функций до иммуномодуляции, от антипатогенной активности до формирования поведения. Поскольку микробиота кишечника играет решающую роль в поддержании здоровья человека, с различными желудочно-кишечными заболеваниями связаны более или менее специфические изменения микробиоты кишечника. Эти данные убедительно подтверждают использование модуляторов кишечной микробиоты, таких как антибиотики, пребиотики и пробиотики, в качестве выбора при почти всех желудочно-кишечных расстройствах. Традиционное использование антибиотиков в клинической практике заключается в противодействии местным или системным инфекциям. Можно предположить пагубное влияние антибиотиков на кишечную экологию. Однако это не относится ко всем антибиотикам.

Рифаксимин представляет собой несистемный пероральный антибиотик, полученный из рифампина и характеризующийся широким спектром антибактериальной активности в отношении грамположительных и отрицательных, аэробных и анаэробных бактерий. Рифаксимин был впервые одобрен в Италии в 1987 г., а затем во многих других странах мира для лечения ряда желудочно-кишечных заболеваний. В настоящем обзоре представлены фармакология и фармакодинамика рифаксимины, описываются различные действия, помимо его антибактериальной активности, такие как изменение вирулентности, предотвращение адгезии слизистой оболочки кишечника и бактериальной транслокации. Также описаны ключевые исследования по разным областям применения рифаксимины. Кроме того, рифаксимин оказывает некоторые противовоспалительные эффекты с минимальным влиянием на общий состав кишечной микробиоты. Все эти свойства делают рифаксимин хорошим кандидатом для лечения различных желудочно-кишечных заболеваний.

**Ключевые слова:** рифаксимин, микробиота, диарея путешественников, энцефалопатия, желудочно-кишечный тракт, кишечник

**Для цитирования:** Плотникова Е.Ю. Рифаксимин: уникальный селективный антибиотик для лечения желудочно-кишечных заболеваний. *Медицинский совет.* 2021;(5):167–174. doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-167-174.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# Rifaximin: unique selective antibiotic for the treatment of gastrointestinal diseases

Ekaterina Yu. Plotnikova, ORCID: 0000-0002-6150-1808, eka-pl@rambler.ru

Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia

## Abstract

The human gut microbiota has been a major focus of scientific research in recent years. Studies based on metagenomic methods have revealed the multifaceted abilities of gut microbes, from metabolic functions to immunomodulation, from antipathogenic activity to behavioral formation. Since the gut microbiota plays a crucial role in maintaining human health, more or less specific changes in the gut microbiota are associated with various gastrointestinal diseases. These data strongly support the use of gut microbiota modulators, such as antibiotics, prebiotics and probiotics, as the choice for almost all gastrointestinal disorders. The traditional use of antibiotics in clinical practice is to counteract local or systemic infections. It can be assumed that antibiotics have a detrimental effect on the intestinal ecology. However, this is not true for all antibiotics.

Rifaximin is a non-systemic oral antibiotic derived from rifampin and is characterized by a broad spectrum of antibacterial activity against Gram-positive and negative, aerobic and anaerobic bacteria. Rifaximin was first approved in Italy in 1987 and then in many other countries of the world for the treatment of several gastrointestinal diseases. This review presents the pharmacology and pharmacodynamics of rifaximin, describing various actions beyond its antibacterial activity, such as altering virulence, preventing intestinal mucosal adhesion and bacterial translocation. Key studies on the different uses of rifaximin are also described. In addition, rifaximin has some anti-inflammatory effects with minimal impact on the overall composition of the gut microbiota. All of these properties make rifaximin a good candidate for the treatment of various gastrointestinal diseases.

**Keywords:** rifaximin, microbiota, traveler's diarrhea, encephalopathy, gastrointestinal tract, intestine

**For citation:** Plotnikova E.Yu. Rifaximin: unique selective antibiotic for the treatment of gastrointestinal diseases. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(5):167–174. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-167-174.

**Conflict of interest:** the author declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Микробиота кишечника человека была главной целью научных исследований в последние годы. Исследования, основанные на метагеномных методах, выявили многочисленные способности кишечных микробов – от метаболических функций до иммуномодуляции, от антипатогенной активности до формирования поведения [1–4]. Поскольку микробиота кишечника играет решающую роль в поддержании здоровья человека, с различными желудочно-кишечными заболеваниями связаны более или менее специфические изменения микробиоты кишечника [5–9]. Эти данные убедительно подтверждают использование модуляторов кишечной микробиоты, таких как антибиотики, пребиотики и пробиотики, в качестве выбора при почти всех желудочно-кишечных расстройствах.

В дополнение к умозрительной и интригующей ценности этих физиопатологических данных также интересно рассмотреть, какие модификации микробиоты кишечника могут произойти после терапевтического вмешательства, такого как лечение антибиотиками. В частности, недавние метагеномные исследования выявили положительную модуляцию бактерий кишечника, связанную с введением рифаксими́на, одного из антибиотиков, наиболее часто используемых для лечения заболеваний пищеварения. Это открыло сценарий для новой концепции модуляции кишечной микробиоты, связанной с антибиотиками, которая преодолевает традиционные бактерицидные и бактериостатические эффекты и включает в себя возможность более сложных взаимодействий, приводя к модуляции кишечной флоры, благоприятной для хозяина [10].

Традиционное использование антибиотиков в клинической практике заключается в противодействии местным или системным инфекциям. Тем не менее после исследования микробиоты кишечника несколько исследований изучали влияние антибиотикотерапии на комменсальные кишечные микробы [11–14]. Бета-лактамы, фторхинолоны, глицилциклины, линкозамид, нитроимидазол и различные комбинации антибиотиков способны вызывать глубокие изменения состава микробиоты кишечника, в основном характеризующиеся уменьшением автохтонных таксонов и увеличением количества потенциально патогенных бактерий, таких как как *Enterobacteriaceae*. Напротив, количество *Bifidobacteria*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Lactobacilli*, которые оказывают благотворное влияние на кишечник, после лечения антибиотиками уменьшается [15].

Помимо воздействия на конкретные штаммы бактерий, лечение антибиотиками снижает таксономическое разнообразие и равномерность микробного сообщества

кишечника, вызывая переход к альтернативному состоянию, отличному от исходного уровня [14, 16]. Эти изменения восстанавливаются после окончания приема антибиотиков; однако полный микробный состав кишечника не возвращается к состоянию до лечения, а скорее, приобретает новый оттенок, похожий (но не идентичный) на исходный. Все эти модификации сильно различаются среди людей, и последствия нарушения микробиоты кишечника у человека остаются неизвестными.

A. Morgun et al. [17] проанализировали метагеномные и метатранскриптомные изменения в мышинной модели истощения микробиоты после введения коктейля антибиотиков (ампициллин, ванкомицин, неомицин и метронидазол). Основными зарегистрированными эффектами, помимо снижения общей бактериальной массы и появления резистентных штаммов, были (1) нарушение местного иммунитета слизистой оболочки с истощением иммунных клеток в собственной пластинке слизистой оболочки и в эпителии ворсинок, а также из IgA-продуцирующих плазматических клеток; (2) митохондриальная токсичность, приводящая к усиленному апоптозу и гибели клеток в кишечном эпителии обработанных животных. Авторы пришли к выводу, что истощение кишечной микробиоты, а также развитие резистентности среди оставшихся бактерий и последующее воздействие на ткани хозяина были основными последствиями, вызываемыми антибиотиками для кишечника.

Таким образом, следует признать два основных свойства антибиотиков: классический эффект против патогенов, который является основным показанием для их применения в клинической практике, и модуляция кишечной комменсальной микробиоты, которая является «побочным» эффектом. Хотя последствия этого последнего признака для хозяина до сих пор не ясны, уменьшение количества полезных бактерий может привести к потере благотворного влияния микробиоты кишечника на здоровье человека. Это может разумно побудить предположить пагубное влияние антибиотиков на кишечную экологию. Однако это не относится ко всем антибиотикам. Недавние исследования показали, что рифаксимин может положительно модулировать микробиоту кишечника. Эта особенность может отличать рифаксимин от других системных антибиотиков [10].

## РИФАКСИМИН – ТОПИЧЕСКИЙ КИШЕЧНЫЙ АНТИБИОТИК

С момента одобрения в Италии в 1987 г. рифаксимин был лицензирован в более чем 40 странах для лечения различных желудочно-кишечных заболеваний, в частно-

сти диареи и порталной системной энцефалопатии [18]. Уникальные свойства этого лекарства, включая широкий спектр антимикробной активности, высокую фекальную концентрацию и низкое системное всасывание, делают его идеальным средством для лечения желудочно-кишечных заболеваний.

Рифаксимин является плохо всасываемым бактерицидным производным рифамицина, который ингибирует синтез бактериального белка путем необратимого связывания с геном RpoV, бета-субъединицей бактериальной ДНК-зависимой РНК-полимеразы [19]. Отсутствие абсорбции рифаксимицина в желудочно-кишечном тракте повышает его фекальную концентрацию, ограничивая его системную токсичность. Исследования с радиоактивно меченным рифаксимином продемонстрировали менее 0,4% обнаруживаемого рифаксимицина в крови и моче, в желчи и грудном молоке препарат не был обнаружен, зато 97% были выявлены в кале после перорального приема [20, 21]. В фекалиях концентрация около 8 000 мкг/г достигается после трех дней приема рифаксимицина по 800 мг/сут взрослым, страдающим диареей путешественников [22]. Лекарственные взаимодействия с рифаксимином редки. Хотя рифаксимин способен индуцировать изофермент цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) *in vitro*, клинические исследования рифаксимицина не показали существенного влияния на метаболизм лекарств изоферментами цитохрома P450 [23, 24]. Никаких корректировок дозировки при печеночной дисфункции не требуется, даже при печеночной недостаточности и печеночной энцефалопатии, потому что системное всасывание минимально [25]. Более 1 000 субъектов, которые получили рифаксимин в качестве участников клинических испытаний, сообщили неблагоприятные события в аналогичной или более низкой частоте, чем пациенты, получавшие плацебо, ципрофлоксацин или метронидазол соответственно [26, 27]. О серьезных побочных эффектах или смертельных исходах в этих клинических испытаниях не сообщалось. Клинические испытания, оценивающие рифаксимин для других желудочно-кишечных заболеваний, также подтверждают безопасность и переносимость этого лекарства [28–31]. Рифаксимин не вызывает лекарственное взаимодействие и не изменяет кишечную или печеночную активность цитохрома P3A [24].

Рифаксимин обладает бактерицидным действием против широкого спектра кишечных патогенов, включая грамположительные, грамотрицательные, аэробные и анаэробные бактерии. Обширные микробиологические исследования, проведенные группой ученых под руководством Н. Gomi, показали, что минимальная ингибирующая концентрация для 90%-ного роста микроорганизмов (MIC<sub>90</sub>) варьировала от 4 до 64 мкг/мл для патогенных кишечных микроорганизмов, выделенных на трех континентах, включая энтеротоксигенную (ETEC) и энтероагрегационную *Escherichia coli* (EAEC), энтерогеморрагическую *E. coli*; энтероинвазивную *E. coli*; *Aeromonas*; *Campylobacter*; *Clostridium*; *Plesiomonas shigelloides*; *Salmonella*; *Shigella spp.*; *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri* и *Shigella sonnei*; *Serratia spp.*

и *Vibrio spp.* [32]. Подобные паттерны восприимчивости бактерий были подтверждены и другими исследованиями [33, 34]. При концентрации фекалий в организме человека, достигающей 8 000 мкг/г, рифаксимин легко достигает концентраций, эффективных против этих бактериальных патогенов [22]. Хотя его плохая желудочно-кишечная (GI) абсорбирующая способность приводит к низким системным уровням в крови, фекальные концентрации остаются высокими при неизменном приеме препарата [22, 35]. Повышенная растворимость рифаксимицина в желчи (по оценкам, увеличение растворимости *in vitro* в 70–120 раз по сравнению с водным раствором) [35] приводит к более высоким концентрациям в просвете и усилению противомикробного действия [36] в отношении кишечных бактерий, что может привести к более значительным эффектам в тонкой кишке, а также к низкой микробной резистентности [37] с минимальным влиянием на микрофлору толстой кишки.

Рифаксимин обладает также некоторой кишечной антипротозойной активностью. Было показано, что рифаксимин обеспечивает клиническое улучшение и кишечную микробиологическую эрадикацию у небольшого числа пациентов с ВИЧ (n = 15) и СПИДом (n = 5) с гастроэнтеритом *Cryptosporidium parvum* и *Blastocystis hominis* [38, 39]. Несмотря на высокие концентрации в кишечнике рифаксимицина и его широкий спектр действия, этот препарат вызывает минимальные изменения в микрофлоре кишечника. После двухнедельного приема рифаксимицина пациенты испытывали снижение кишечных колиформ только 1 log на грамм стула [40].

В дополнение к бактерицидной и бактериостатической активности, которая типична для антибиотика, рифаксимин может также оказывать нетрадиционные эффекты на микробиоту кишечника. В частности, рифаксимин может подавлять воспалительный ответ, вызванный кишечными микробами, путем ингибирования активации ядерного фактора каппа В (NF-κB) через рецептор прегнана X (PXR) и путем снижения экспрессии провоспалительных цитокинов интерлейкина IL-1β и фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α) [41–43]. Кроме того, рифаксимин изменяет бактериальную вирулентность посредством ингибирования адгезии, интернализации и транслокации, а также может модифицировать бактериальный метаболизм [44–47].

На отечественном рынке рифаксимин появился около пятнадцати лет назад. Показания в России у рифаксимицина достаточно разнообразные – инфекции ЖКТ, вызываемые бактериями, чувствительными к рифаксимицину: острые инфекции ЖКТ, диарея путешественников (ДП), синдром избыточного роста микроорганизмов в кишечнике (СИБР), печеночная энцефалопатия (ПЭ), симптоматический неосложненный дивертикулез ободочной кишки, хронический колит. Профилактика инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Официальный сайт компании РЛС®. Режим доступа: [https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_2276.htm](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2276.htm).

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РИФАКСИМИНА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

**Диарея путешественников.** Эффективность рифаксими́на в лечении ДП, кишечной инфекции, в значительной степени вызванной бактериальными патогенами в тонкой кишке, была продемонстрирована в ряде клинических исследований с плацебо-контролируемым и активным сравнением. Было установлено, что он сокращает продолжительность болезни [26, 27]. В рандомизированном контролируемом исследовании, в котором сравнивали 3 дня приема ципрофлоксацина и рифаксими́на на фоне ДП, по сравнению с плацебо рифаксими́н приводил к значительному сокращению медианного времени до последнего неоформленного стула (32,0 ч против 65,5 ч соответственно ( $p < 0,001$ ) без побочных эффектов) [48]. Рифаксими́н обычно назначается при ДП в дозе 400 мг два раза в день в течение трех дней и может использоваться в качестве самостоятельного лечения ДП, как указано Международным обществом медицины путешественников [49]. Рифаксими́н также можно использовать для профилактики ДП [50]. Рифаксими́н был связан со значительно более коротким средним временем до последнего неоформленного стула по сравнению с триметопримом/сульфаметоксазолом или плацебо, а также с более высокой частотой клинического излечения по сравнению с плацебо. Примечательно, что клинические симптомы ДП часто улучшались без эрадикации патогена, что свидетельствует о более широком влиянии рифаксими́на, чем его микробиологическая активность [27, 51]. Более подробно приведен обзор выше озвученной проблемы автором настоящей статьи, непосредственно описывающей диарею путешественников как серьезную патологию, требующую прицельного внимания в другой публикации [52].

**Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке.** СИБР характеризуется увеличением общей бактериальной нагрузки и появлением различных видов энтеробактерий, бактериоидов, клостридий и фузобактерий в тонкой кишке. Было показано, как прием рифаксими́на улучшает результаты дыхательного водородного теста и нивелирует симптомы СИБР [53–55]. В двух исследованиях сообщалось о дозозависимой скорости эрадикации: чем выше суточная доза рифаксими́на, тем выше скорость эрадикации [56, 57]. Высокие дозы рифаксими́на (1 200 или 1 600 мг/сут) приводят к значительному улучшению с точки зрения терапевтической эффективности и ликвидации СИБР без увеличения частоты побочных эффектов [56, 57]. Недавнее исследование Y. Zhang et al. [58] у пациентов с циррозом печени продемонстрировало, что рифаксими́н в дозе 200 мг три раза в день в течение недели был эффективен в снижении числа случаев СИБР параллельно с минимальной печеночной энцефалопатией. Уровни аммония в крови пациента также были значительно снижены (с 56,1 до 39,1 мкмоль/л,  $p < 0,01$ ) наряду с психометрическими тестами.

Большая часть пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) имеют аномальный дыхательный водородный тест с лактулозой (45–84%) и улучшение симптомов после лечения антибиотиками [59, 60]. Это говорит о высокой коморбидности между избыточным бактериальным ростом и СРК. Кроме того, бактериальный инфекционный гастроэнтерит является значительным фактором риска развития СРК [61]. M. Pimentel et al. описали два идентично разработанных, двойных слепых рандомизированных многоцентровых плацебо-контролируемых исследований (целенаправленная несистемная антибиотик-рифаксими́н-кишечная селективная оценка лечения синдрома раздраженной кишки без запоров) (TARGET, TARGET1 и TARGET 2) с участием 1 260 пациентов с СРК, диагностированных по критериям «Рима II». В исследовании сравнивали рифаксими́н 550 мг три раза в день с плацебо в течение 14 дней. Пациенты оценивались в течение дополнительного 10-недельного периода после лечения. Первичным измеренным результатом было облегчение глобальных симптомов СРК, определяемое еженедельным ответом «да» или «нет» на вопрос: «В отношении всех ваших симптомов СРК по сравнению с тем, что вы чувствовали до начала приема исследуемого препарата, последние 7 дней, было адекватное облегчение ваших симптомов СРК?». Вторичными конечными точками были самооценка симптоматического облегчения, вздутие живота и боли в животе. Пациенты в группе рифаксими́на чаще связывали адекватное улучшение общих симптомов СРК (40,8% против 31,2%,  $p = 0,01$ , в TARGET1; 40,6% против 32,2%,  $p = 0,03$ , в TARGET2 и 40,7% против 31,7%,  $p < 0,001$ , вместе взятые). Лечение рифаксими́ном также приводило к значительно более высокому облегчению связанного с СРК вздутия живота в течение  $> 2$  нед. после лечения (39,5% против 28,7%,  $p = 0,005$  в TARGET1; 41,0% против 31,9%,  $p = 0,02$  в TARGET 2 и 40,2% против 30,3%,  $p < 0,001$ , вместе взятые). Значительно больше пациентов в группе рифаксими́на также сообщили о значительном уменьшении боли или дискомфорта в животе и жидкого или водянистого стула (46,6% против 38,5%,  $p = 0,04$  в TARGET1 и 46,7% против 36,3%,  $p = 0,008$  в TARGET 2). Частота нежелательных явлений была одинаковой в обеих группах (1,6% против 2,4%), и не было зарегистрировано ни одного случая диареи или ишемического колита, связанного с *Clostridium difficile* [62]. Римские критерии IV включили рифаксими́н как единственный антибиотик для лечения диарейной формы СРК в дозе 550 мг 3 раза в сутки в течение 14 дней [63].

**Печеночная энцефалопатия.** Многочисленные рандомизированные клинические испытания оценивали рифаксими́н для лечения или профилактики печеночной энцефалопатии [64]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании рифаксими́на N. Bass et al. изучали взрослых с циррозом и двумя или более эпизодами печеночной энцефалопатии в предыдущие 6 мес. Пациенты были рандомизированы для получения рифаксими́на 550 мг ( $n = 140$ )



или плацебо ( $n = 159$ ) два раза в день в течение 6 мес. Первичной конечной точкой было время до первого эпизода печеночной энцефалопатии [65]. Рифаксимин в дозе 1 100 мг/сут значительно снизил риск рецидива печеночной энцефалопатии: у 31 пациента (22,1%) в группе рифаксими́на, у 73 пациентов (45,9%) в группе плацебо в течение 6-месячного испытания произошел эпизод печеночной энцефалопатии (ДИ 95%, 0,28–0,64;  $p < 0,001$ ). Рифаксимин также снижал риск госпитализации, связанной с печеночной энцефалопатией, по сравнению с плацебо, достигая снижения относительного риска на 50% ( $p = 0,01$ ); лечение 9 пациентов рифаксимин в течение 6 мес. предотвратило одну госпитализацию, связанную с печеночной энцефалопатией. Частота побочных эффектов была одинаковой в группах рифаксими́на и плацебо. Наиболее распространенными жалобами, отмеченными во время лечения рифаксимин, были периферические отеки, тошнота, головокружение и усталость. Долгосрочная безопасность рифаксими́на 1 100 мг/сут была подтверждена 24-месячным открытым исследованием изучения ремиссии печеночной энцефалопатии, в котором частота побочных эффектов не увеличивалась по сравнению с показателями, о которых сообщалось во время исследования [66].

Рифаксимин может также влиять на долгосрочный прогноз пациентов с циррозом печени. В небольшом европейском исследовании «случай – контроль» рифаксимин в дозе 1 200 мг/сут значительно увеличил общую выживаемость и 5-летнюю кумулятивную вероятность минимизировать возникновение печеночной энцефалопатии у пациентов с алкогольным декомпенсированным циррозом печени и асцитом [67].

**Clostridium difficile инфекция.** *Clostridium difficile* (*C. difficile*) (CDI) является одной из наиболее распространенных инфекций, связанных со здоровьем, и вызывает значительную заболеваемость и смертность, особенно среди пожилых госпитализированных пациентов [68]. *C. difficile* является возбудителем ассоциированного с антибиотиками псевдомембранозного колита. Небольшие клинические испытания изучали рифаксимин при лечении CDI. В рандомизированном исследовании M. Voergo et al. 20 пациентов, получавших рифаксимин 600 мг/день или ванкомицин 1 г/день в течение 10 дней, выявлено, что рифаксимин так же эффективен, как и ванкомицин, для устранения диареи [69]. В другом открытом исследовании рифаксимин 1 200 мг/сут в течение 10 дней продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и был эффективен в начальной терапии CDI у госпитализированных пациентов. Кроме того, показатель успеха в этом исследовании (86%) был аналогичен показателям, сообщенным в исследованиях ванкомицина и метронидазола [70].

Небольшие серии случаев указывают на то, что последовательная терапия ванкомицином с последующим назначением рифаксими́на является эффективной для предотвращения рецидива CDI [71, 72]. Совсем недавно один ретроспективный анализ рассмотрел 32 случая рецидивов CDI, получавших рифаксимин после курса

метронидазола или ванкомицина. Было обнаружено, что 2-недельный курс рифаксими́на (400 мг два раза в день) был эффективен для пациентов с рецидивирующим CDI, причем 17 из 32 пациентов (53%) дали положительный ответ [73]. Рифаксимин может быть эффективным в нарушении цикла предсказуемых рецидивов, следующих за другими схемами лечения CDI [71]. Он имеет превосходный профиль безопасности, и не было показано, что он связан с появлением устойчивых штаммов *C. difficile* [74].

Многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами, включающее пациентов сразу после лечения CDI путем лечения метронидазолом или ванкомицином. Участники получали либо рифаксимин 400 мг три раза в день в течение 2 нед., уменьшенный до 200 мг три раза в день в течение последующих 2 нед., либо идентичное плацебо. Первичной конечной точкой был рецидив CDI в течение 12 нед. после начала исследования. Рецидив в течение 12 нед. составлял 29,5% (18/61) среди участников, которым назначали плацебо, по сравнению с 15,9% (11/69) среди тех, кто принимал рифаксимин, разница между группами составляла 13,7% (95% ДИ от 28,1% до 0,7%,  $p = 0,06$ ). Коэффициент риска составил 0,54 (95% ДИ от 0,28 до 1,05,  $p = 0,07$ ). Частота нежелательных явлений в группах была одинаковой [75].

**Дивертикулярная болезнь.** Патофизиология дивертикулеза толстой кишки и механизм(ы), ведущий к дивертикулиту, четко не определены. Было высказано предположение, что дивертикулярная болезнь толстой кишки может быть частично связана с расстройством микрофлоры толстой кишки [76]. Это подтверждается ограниченными данными, показывающими различия в составе микрофлоры между популяциями высокого и низкого риска [77, 78]. В нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях была оценена эффективность рифаксими́на в лечении симптоматического неосложненного дивертикулярного заболевания и в профилактике рецидивов дивертикулита. M. Bianchi et al. [79] рассмотрели 4 проспективных рандомизированных исследования с участием 1 660 пациентов, которые изучали долгосрочную эффективность применения рифаксими́на и добавок клетчатки в сравнении с добавками клетчатки в отношении симптомов и осложнений у пациентов с симптомами неосложненной дивертикулярной болезни. Объединенная разность показателей для облегчения симптомов составила 29,0% (рифаксимин против контроля; 95% ДИ: 24,5%–33,6%;  $p < 0,0001$ ), а объединенная разность показателей для осложнений составила -1,7% в пользу рифаксими́на (95% CI: от -3,2 до -0,1%;  $p = 0,03$ ). При рассмотрении только острого дивертикулита в качестве осложнения объединенная разность показателей в группе рифаксими́на составила -2% (95% ДИ: от -3,4 до -0,6%;  $p = 0,0057$ ).

A. Lanis et al. [80] провели многоцентровое рандомизированное открытое контролируемое исследование у пациентов с недавним эпизодом дивертикулита ободочной кишки, который в настоящее время находится в стадии ремиссии. Пациенты 12 мес. получали 3,5 г добавки

с высоким содержанием клетчатки два раза в день с или без рифаксимины (400 мг два раза в день в течение недели каждого месяца). Первичной конечной точкой был рецидив дивертикулита. Рецидивы имели место у 10,4% пациентов, получавших рифаксимин плюс клетчатка, против 19,3% пациентов, получавших только клетчатку [81]. Логистическая регрессия показала значительный лечебный эффект (ОШ = 3,20; 95% ДИ: 1,16–8,82;  $p = 0,025$ ). Существуют некоторые свидетельства того, что комбинация рифаксимины с месалазином превосходит только рифаксимин для улучшения выраженности симптомов и предотвращения рецидивирующего дивертикулита [82].

**Воспалительные заболевания кишечника.** Основываясь на данных наблюдений, рифаксимин был связан с некоторым улучшением ВЗК. Рифаксимин может уменьшать существующий дисбактериоз у пациентов с ВЗК, модулируя микробиоту толстой кишки и увеличивая *Bifidobacteria* и *Faecalibacterium prausnitzii* [83].

**Болезнь Крона.** Из-за антибактериальных и противовоспалительных свойств рифаксимин был оценен в лечении активной БК. В открытом исследовании 29 пациентов с активной БК получали 200 мг рифаксимины трижды в день в течение 16 нед. Рифаксимин снижал показатель индекса активности БК (CAI) более чем на 40% и вызывал ремиссию в 59% случаев [84]. Рифаксимин как дополнительная терапия БК также вызывал ремиссию в 70% случаев [85]. За этими данными наблюдений были проведены контролируемые исследования для изучения роли рифаксимины при ВЗК. В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании 83 пациента с БК от легкой до умеренной степени были рандомизированы для получения рифаксимины 800 мг два раза в день или плацебо в течение 12 нед. Рифаксимин в течение 12 нед. превосходил плацебо и вызывал клиническую ремиссию в 52% случаев по сравнению с 33% в группе плацебо [28]. Совсем недавно в многоцентровом рандомизированном исследовании сравнивались пациенты с умеренно активной БК, получавшие рифаксимин или плацебо. К 12-й нед. лечения 62% пациентов, получавших 800 мг рифаксимины, находились в состоянии ремиссии по сравнению с 43% пациентов, получавших плацебо ( $p = 0,005$ ). После 12-недельного периода наблюдения эта разница сохранялась (45% в группе с рифаксимином и 29% в группе плацебо,  $p = 0,02$ ) [86].

**Язвенный колит.** Эффективность рифаксимины была оценена в небольшой группе пациентов с легкой или

умеренной клинической вспышкой ЯК, которые не переносили стероиды. После добавления рифаксимины в дозе 400 мг два раза в день в течение 4 нед. клиническая ремиссия была достигнута в двух 2/3 [87]. P. Gionchetti et al. [88] рандомизировали 28 пациентов с невосприимчивыми к стероидам ЯК для приема рифаксимины 400 мг два раза в день или плацебо в течение 10 дней. В группе лечения 64,3% пациентов имели клиническое улучшение со значительным снижением частоты стула ( $p < 0,02$ ), ректального кровотечения ( $p < 0,05$ ) и сигмоидоскопического показателя ( $p < 0,05$ ) по сравнению с плацебо.

У пациентов часто развивается антибиотикозависимая форма поушита, требующая длительной антибактериальной терапии для поддержания ремиссии. Роль рифаксимины в поддерживающей терапии антибиотикозависимого поушита была оценена у 51 пациента после оперативного лечения по поводу язвенного колита. Пациенты получали 2-недельный курс различных антибиотиков для индукции ремиссии. Затем пациенты с ремиссией начали поддерживающую терапию рифаксимином 200 мг/сут (до 1 800 мг/сут) в течение до 24 мес. Через 3 мес. ремиссия сохранялась у 65% пациентов [89].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, рифаксимин обладает антибактериальной активностью широкого спектра действия в отношении кишечных патогенных микроорганизмов, топическим кишечным действием и минимальной системной абсорбцией. В дополнение к его антибактериальной активности есть некоторые доказательства того, что рифаксимин может обладать другими активностями, включая противовоспалительную активность, изменение бактериальной вирулентности и предотвращение бактериальной транслокации. Рифаксимин имеет превосходный профиль переносимости/безопасности и продемонстрировал эффективность против диарейной кишечной палочки и даже энтероинвазивных бактерий, таких как виды *Campylobacter*. Рифаксимин привлекает внимание к своей потенциальной активности при множестве желудочно-кишечных заболеваний.



Поступила / Received 15.12.2020  
Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2021  
Принята в печать / Accepted 22.02.2021

## Список литературы / References

1. Nieuwdorp M., Gijlhamse P.W., Pai N., Kaplan L.M. Role of the microbiome in energy regulation and metabolism. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1525–1533. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.008.
2. Hollister E.B., Gao C., Versalovic J. Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1449–1458. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.052.
3. Sommer F., Bäckhed F. The gut microbiota – masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11(4):227–238. doi: 10.1038/nrmicro2974.
4. Sekirov I., Russell S.L., Antunes L.C., Finlay B.B. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90(3):859–904. doi: 10.1152/physrev.00045.2009.
5. Elson C.O., Cong Y. Host-microbiota interactions in inflammatory bowel disease. *Gut Microbes*. 2012;3(4):332–344. doi: 10.4161/gmic.20228.
6. Machiels K., Joossens M., Sabino J., De Preter V., Arijis I., Eeckhaut V. et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2014;63(8):1275–1283. doi: 10.1136/gutjnl-2013-304833.
7. Jalanka-Tuovinen J., Salojärvi J., Salonen A., Immonen O., Garsed K., Kelly F.M. et al. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut*. 2014;63(11):1737–1745. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305994.
8. Olivares M., Neef A., Castillejo G., Palma G.D., Varea V., Capilla A. et al. The HLA-DQ2 genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high risk of developing coeliac disease. *Gut*. 2015;64(3):406–417. doi: 10.1136/gutjnl-2014-306931.

9. Kostic A.D., Xavier R.J., Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1489–1499. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.009.
10. Ponziani F.R., Zocco M.A., D'Aversa F., Pompili M., Gasbarrini A. Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation. *World J Gastroenterol*. 2017;23(25):4491–4499. doi: 10.3748/wjg.v23.i25.4491.
11. De La Cochetière M.F., Durand T., Lepage P., Bourreille A., Galmiche J.P., Doré J. Resilience of the dominant human fecal microbiota upon short-course antibiotic challenge. *J Clin Microbiol*. 2005;43(11):5588–5592. doi: 10.1128/JCM.43.11.5588-5592.2005.
12. Young V.B., Schmidt T.M. Antibiotic-associated diarrhea accompanied by large-scale alterations in the composition of the fecal microbiota. *J Clin Microbiol*. 2004;42(3):1203–1206. doi: 10.1128/jcm.42.3.1203-1206.2004.
13. Bassis C.M., Theriot C.M., Young V.B. Alteration of the murine gastrointestinal microbiota by tigecycline leads to increased susceptibility to *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(5):2767–2774. doi: 10.1128/AAC.02262-13.
14. Dethlefsen L., Relman D.A. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(1 Suppl.):4554–4561. doi: 10.1073/pnas.1000087107.
15. Plöger S., Stumpff F., Penner G.B., Schulzke J.D., Gäbel G., Martens H. et al. Microbial butyrate and its role for barrier function in the gastrointestinal tract. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1258:52–59. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06553.x.
16. Dethlefsen L., Huse S., Sogin M.L., Relman D.A. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol*. 2008;6(11):e280. doi: 10.1371/journal.pbio.0060280.
17. Morgun A., Dzutev A., Dong X., Greer R.L., Sexton D.J., Ravel J. et al. Uncovering effects of antibiotics on the host and microbiota using transcriptome gene networks. *Gut*. 2015;64(11):1732–1743. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308820.
18. Alvisi V., D'Ambrosi A., Loponte A., Pazzi P., Greco A., Zangirolami A., Palazzini E. Rifaximin, a rifamycin derivative for use in the treatment of intestinal bacterial infections in seriously disabled patients. *J Int Med Res*. 1987;15(1):49–56. doi: 10.1177/030006058701500106.
19. Hartmann G., Honikel K.O., Knusel F., Nüesch J. The specific inhibition of the DNA-directed RNA synthesis by rifamycin. *Biochim Biophys Acta*. 1967;145(3):843–844. doi: 10.1016/0005-2787(67)90147-5.
20. Koo H.L., DuPont H.L. Rifaximin: A Unique Gastrointestinal-Selective Antibiotic for Enteric Diseases. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010;26(1):17–25. doi: 10.1097/MOG.0b013e3181353dc8d.
21. Descombe J.J., Dubourg D., Picard M., Palazzini E. Pharmacokinetic study of rifaximin after oral administration in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1994;14(2):51–56. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7836025>.
22. Jiang Z.D., Ke S., Palazzini E., Riopel L., Dupont H. In vitro activity and fecal concentration of rifaximin after oral administration. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44(8):2205–2206. doi: 10.1128/aac.44.8.2205-2206.2000.
23. Pentikis H.S., Connolly M., Trapnell C.B., Forbes W.P., Bettenhausen D.K. The effect of multiple-dose, oral rifaximin on the pharmacokinetics of intravenous and oral midazolam in healthy volunteers. *Pharmacotherapy*. 2007;27(10):1361–1369. doi: 10.1592/phco.27.10.1361.
24. Trapnell C.B., Connolly M., Pentikis H., Forbes W.P., Bettenhausen D.K. Absence of effect of oral rifaximin on the pharmacokinetics of ethinyl estradiol/norgestimate in healthy females. *Ann Pharmacother*. 2007;41(2):222–228. doi: 10.1345/aph.1H395.
25. Sanchez-Delgado J., Miquel M. Role of rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39:282–292. (In Spanish) doi: 10.1016/j.gastrohep.2015.08.003.
26. DuPont H.L., Jiang Z.D., Ericsson C.D., Adachi J.A., Mathewson J.J., DuPont M.W. et al. Rifaximin versus ciprofloxacin for the treatment of traveler's diarrhea: a randomized, double-blind clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2001;33(11):1807–1815. doi: 10.1086/323814.
27. Taylor D.N., Bourgeois A.L., Ericsson C.D., Steffen R., Jiang Z.D., Halpern J. 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(6):1060–1066. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16760520/>.
28. Pimentel M., Park S., Mirocha J., Kane S.V., Kong Y. The effect of a nonabsorbable oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145(8):557–563. doi: 10.7326/0003-4819-145-8-200610170-00004.
29. Prantera C., Lochs H., Campieri M., Scribano M.L., Sturiale G.C., Castiglione F., Cottone M. Antibiotic treatment of Crohn's disease: results of a multicentre, double blind, randomized, placebo-controlled trial with rifaximin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(8):1117–1125. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02879.x.
30. Leevy C.B., Phillips J.A. Hospitalizations during the use of rifaximin versus lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci*. 2007;52(3):737–741. doi: 10.1007/s10620-006-9442-4.
31. Mas A., Rodes J., Sunyer L., Rodrigo L., Planas R., Vargas V. et al. 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(1):51–58. doi: 10.1016/s0168-8278(02)00350-1.
32. Gomi H., Jiang Z.D., Adachi J.A., Ashley D., Lowe B., Verenkar M. et al. In vitro antimicrobial susceptibility testing of bacterial enteropathogens causing traveler's diarrhea in four geographic regions. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(1):212–216. doi: 10.1128/AAC.45.1.212-216.2001.
33. Ruiz J., Mensa L., O'Callaghan C., Pons M.J., González A., Vila J., Gascón J. In vitro antimicrobial activity of rifaximin against enteropathogens causing traveler's diarrhea. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;59(4):473–475. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2007.07.003.
34. Sierra J.M., Navia M.M., Vargas M., Urassa H., Schellemborg D., Gascón J. 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(6):904–905. doi: 10.1093/jac/47.6.904.
35. DuPont H.L. Review article: the antimicrobial effects of rifaximin on the gut microbiota. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(1 Suppl.):3–10. doi: 10.1111/apt.13434.
36. Darkoh C., Lichtenberger L.M., Ajami N., Dial E.J., Jiang Z.D., DuPont H.L. Bile acids improve the antimicrobial effect of rifaximin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(9):3618–3624. doi: 10.1128/AAC.00161-10.
37. Jiang Z.D., DuPont H.L. Rifaximin: in vitro and in vivo antibacterial activity – a review. *Chemotherapy*. 2005;51(1 Suppl.):67–72. doi: 10.1159/000081991.
38. Amenta M., Dalle Nogare E.R., Colomba C., Prestileo T.S., Di Lorenzo F., Fundaro S. et al. Intestinal protozoa in HIV-infected patients: effect of rifaximin in *Cryptosporidium parvum* and *Blastocystis hominis* infections. *J Chemother*. 1999;11(5):391–395. doi: 10.1179/joc.1999.11.5.391.
39. Gathe J.C.Jr., Mayberry C., Clemmons J., Nemecek J. Resolution of severe cryptosporidial diarrhea with rifaximin in patients with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;48(3):363–364. doi: 10.1097/QAI.0b013e31817beb78.
40. DuPont H.L., Jiang Z.D., Okhuysen P.C., Ericsson C.D., de la Cabada F.J., Ke S. et al. A randomized, double-blind, placebo controlled trial of rifaximin to prevent travelers' diarrhea. *Ann Intern Med*. 2005;142(10):805–812. doi: 10.7326/0003-4819-142-10-200505170-00005.
41. Mencarelli A., Miglioni M., Barbanti M., Cipriani S., Palladino G., Distrutti E. et al. Pregnane-X-receptor mediates the anti-inflammatory activities of rifaximin on detoxification pathways in intestinal epithelial cells. *Biochem Pharmacol*. 2010;80(11):1700–1707. doi: 10.1016/j.bcp.2010.08.022.
42. Hirota S.A. Understanding the Molecular Mechanisms of Rifaximin in the Treatment of Gastrointestinal Disorders – A Focus on the Modulation of Host Tissue Function. *Mini Rev Med Chem*. 2015;16(3):206–217. doi: 10.2174/1389557515666150722105705.
43. Mencarelli A., Renga B., Palladino G., Claudio D., Ricci P., Distrutti E. et al. Inhibition of NF- $\kappa$ B by a PXR-dependent pathway mediates counter-regulatory activities of rifaximin on innate immunity in intestinal epithelial cells. *Eur J Pharmacol*. 2011;668(1–2):317–324. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.06.058.
44. Jiang Z.D., Ke S., Dupont H.L. Rifaximin-induced alteration of virulence of diarrhoea-producing *Escherichia coli* and *Shigella sonnei*. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35(3):278–281. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.11.013.
45. Brown E.L., Xue Q., Jiang Z.D., Xu Y., Dupont H.L. Pretreatment of epithelial cells with rifaximin alters bacterial attachment and internalization profiles. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(1):388–396. doi: 10.1128/AAC.00691-09.
46. Schrodt C., McHugh E.E., Gawinowicz M.A., Dupont H.L., Brown E.L. Rifaximin-mediated changes to the epithelial cell proteome: 2-D gel analysis. *PLoS One*. 2013;8(7):e68550. doi: 10.1371/journal.pone.0068550.
47. Bajaj J.S., Heuman D.M., Sanyal A.J., Hylemon P.B., Sterling R.K., Stravitz R.T. et al. Modulation of the metabiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. *PLoS One*. 2013;8(4):e60042. doi: 10.1371/journal.pone.0060042.
48. Dupont H.L., Jiang Z.D., Belkind-Gerson J., Okhuysen P.C., Ericsson C.D., Ke S. et al. Treatment of travelers' diarrhea: randomized trial comparing rifaximin, rifaximin plus loperamide, and loperamide alone. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(4):451–456. doi: 10.1016/j.cgh.2007.02.004.
49. DuPont H.L., Ericsson C.D., Farthing M.J., Gorbach S., Pickering L.K., Rombo L. et al. Expert review of the evidence base for self-therapy of travelers' diarrhea. *J Travel Med*. 2009;16(3):161–171. doi: 10.1111/j.1708-8305.2009.00300.x.
50. Zanger P., Nurjadi D., Gabor J., Gaile M., Kresmer P.G. Effectiveness of rifaximin in prevention of diarrhoea in individuals travelling to south and southeast Asia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(11):946–954. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70221-4.
51. Steffen R., Sack D.A., Riopel L., Jiang Z.D., Stürchler M., Ericsson C.D. et al. Therapy of travelers' diarrhea with rifaximin on various continents. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(5):1073–1078. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07283.x.
52. Плотникова Е.Ю. Диарея путешественников: взгляд гастроэнтеролога на проблему. *Дневник Казанской медицинской школы*. 2013;(3):43–47. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20917988>. Plotnikova E.Yu. Diarrhea of travelers: view of the gastroenterologist at the problem. *Dnevnik Kazanskoy meditsinskoy shkoly = Kazan Medical School Diary*. 2013;(3):43–47. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20917988>.
53. Peralta S., Cottone C., Doveri T., Almasio P.L., Craxi A. Small intestine bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome-related symptoms: experience with Rifaximin. *World J Gastroenterol*. 2009;15(21):2628–2631. doi: 10.3748/wjg.15.2628.



54. Cuoco L., Salvagnini M. Small intestine bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a retrospective study with rifaximin. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2006;52(1):89–95. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16554709/>.
55. Lauritano E.C., Gabrielli M., Scarpellini E., Lupascu A., Novi M., Sottili S. et al. Small intestinal bacterial overgrowth recurrence after antibiotic therapy. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(8):2031–2035. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02030.x.
56. Lauritano E.C., Gabrielli M., Lupascu A., Santoliquido A., Nucera G., Scarpellini E. et al. Rifaximin dose-finding study for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(1):31–35. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02516.x.
57. Scarpellini E., Gabrielli M., Lauritano C.E., Lupascu A., Merra G., Cammarota G. et al. High dosage rifaximin for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(7):781–786. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03259.x.
58. Zhang Y., Feng Y., Cao B., Tian Q. Effects of SIBO and rifaximin therapy on MHE caused by hepatic cirrhosis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(2):2954–2957. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Effects+of+SIBO+and+rifaximin+therapy+on+MHE+caused+by+hepatic+cirrhosis>.
59. Esposito I., de Leone A., Di Gregorio G., Giaquinto S., de Magistris L., Ferrieri A., Riegler G. Breath test for differential diagnosis between small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel disease: an observation on non-absorbable antibiotics. *World J Gastroenterol.* 2007;13(45):6016–6021. doi: 10.3748/wjg.v13.45.6016.
60. Meyrat P., Safroneeva E., Schoepfer A.M. Rifaximin treatment for the irritable bowel syndrome with a positive lactulose hydrogen breath test improves symptoms for at least 3 months. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(11–12):1084–1093. doi: 10.1111/apt.12087.
61. Futagami S., Itoh T., Sakamoto C. Systematic review with meta-analysis: post-infectious functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(2):177–188. doi: 10.1111/apt.13006.
62. Pimentel M., Chang C., Chua K.S., Mirocha J., DiBaise J., Rao S. et al. Antibiotic treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 2014;59(6):1278–1285. doi: 10.1007/s10620-014-3157-8.
63. Kane J.S., Ford A.C. Rifaximin for the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;10(4):431–442. doi: 10.1586/17474124.2016.1140571.
64. Kimer N., Krag A., Møller S., Bendtsen F., Gluud L.L. Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(2):123–132. doi: 10.1111/apt.12803.
65. Bass N.M., Mullen K.D., Sanyal A., Poordad F., Neff G., Leevy C.B. et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2010;362(12):1071–1081. doi: 10.1056/NEJMoa0907893.
66. Mullen K.D., Sanyal A.J., Bass N.M., Poordad F.F., Sheikh M.Y., Frederick R.T. et al. Rifaximin is safe and well tolerated for long-term maintenance of remission from overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(8):1390–1397.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2013.12.021.
67. Viazis N., Vasilanopoulou P., Vafiadis I., Karamanolis D.G., Ladas S.D. Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(3):450–455. doi: 10.1111/jgh.12070.
68. Cohen S.H., Gerding D.N., Johnson S., Kelly C.P., Loo V.G., McDonald L.C. et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(5):431–455. doi: 10.1086/651706.
69. Boero M., Berti E., Morgando A., Verme G. Treatment for colitis caused by Clostridium difficile: results of a randomized open study of rifaximin vs. vancomycin. *Microbiol Medica.* 1990;5:74–77.
70. Rubin D.T., Sohi S., Glathar M., Thomas T., Yadron N., Surma B.L. Rifaximin Is Effective for the Treatment of Clostridium difficile-Associated Diarrhea: Results of an Open-Label Pilot Study. *Gastroenterol Res Pract.* 2011;2011:106978. doi: 10.1155/2011/106978.
71. Johnson S., Schriever C., Galang M., Kelly C.P., Gerding D.N. Interruption of recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. *Clin Infect Dis.* 2007;44(6):846–848. doi: 10.1086/511870.
72. Garey K.W., Ghantaji S.S., Shah D.N., Habib M., Arora V., Jiang Z.D., DuPont H.L. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess the ability of rifaximin to prevent recurrent diarrhoea in patients with Clostridium difficile infection. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(12):2850–2855. doi: 10.1093/jac/ckr377.
73. Mattila E., Arkkila P., Mattila P.S., Tarkka E., Tissari P., Anttila V.J. Rifaximin in the treatment of recurrent Clostridium difficile infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(1):122–128. doi: 10.1111/apt.12111.
74. Huang J.S., Jiang Z.D., Garey K.W., Lasco T., Dupont H.L. Use of rifamycin drugs and development of infection by rifamycin-resistant strains of Clostridium difficile. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(6):2690–2693. doi: 10.1128/AAC.00548-13.
75. Major G., Bradshaw L., Boota N., Sprange K., Diggle M., Montgomery A. et al. Follow-on Rifaximin for the Prevention of recurrence following standard treatment of Infection with Clostridium Difficile (RAPID): a randomised placebo controlled trial. *Gut.* 2019;68(7):1224–1231. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316794.
76. Commans D.M., Arasradnam R.P., Mills S., Mathers J.C., Bradburn M. Diet, ageing and genetic factors in the pathogenesis of diverticular disease. *World J Gastroenterol.* 2009;15(20):2479–2488. doi: 10.3748/wjg.15.2479.
77. Finegold S.M., Attebery H.R., Sutter V.L. Effect of diet on human fecal flora: comparison of Japanese and American diets. *Am J Clin Nutr.* 1974;27(12):1456–1469. doi: 10.1093/ajcn/27.12.1456.
78. Segal I., Walker A.R., Wade A. Persistent low prevalence of Western digestive diseases in Africa: confounding aetiological factors. *Gut.* 2001;48(5):730–732. doi: 10.1136/gut.48.5.730.
79. Bianchi M., Festa V., Moretti A., Ciaco A., Mangone M., Tornatore V. et al. Meta-analysis: long-term therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(8):902–910. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04606.x.
80. Lanis A., Ponce J., Bignamini A., Mearin F. One year intermittent rifaximin plus fibre supplementation vs. fibre supplementation alone to prevent diverticulitis recurrence: a proof-of-concept study. *Dig Liver Dis.* 2013;45(2):104–109. doi: 10.1016/j.dld.2012.09.006.
81. Trivedi C.D., Das K.M. Emerging therapies for diverticular disease of the colon. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42(10):1145–1151. doi: 10.1097/MCG.0b013e318188adcd.
82. Sartor R.B. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2008;134(2):577–594. doi: 10.1053/j.gastro.2007.11.059.
83. Maccaferri S., Vitali B., Klinder A., Kolida S., Ndagijimana M., Laghi L. et al. Rifaximin modulates the colonic microbiota of patients with Crohn's disease: an in vitro approach using a continuous culture colonic model system. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(12):2556–2565. doi: 10.1093/jac/dkq345.
84. Shafraan I., Johnson L.K. An open-label evaluation of rifaximin in the treatment of active Crohn's disease. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(8):1165–1169. doi: 10.1185/030079905x535252.
85. Shafraan I., Burgunder P. Adjunctive antibiotic therapy with rifaximin may help reduce Crohn's disease activity. *Dig Dis Sci.* 2010;55(4):1079–1084. doi: 10.1007/s10620-009-1111-y.
86. Prantera C., Lochs H., Grimaldi M., Danese S., Scribano M.L., Gionchetti P. Rifaximin-extended intestinal release induces remission in patients with moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2012;142(3):473–481. e4. doi: 10.1053/j.gastro.2011.11.032.
87. Guslandi M., Petrone M.C., Testoni P.A. Rifaximin for active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(4):335. doi: 10.1097/01.MIB.0000215092.85116.6c.
88. Gionchetti P., Rizzello F., Ferrieri A., Venturi A., Brignola C., Ferretti M. 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(6):1220–1221. doi: 10.1023/a:1026648812439.
89. Shen B., Remzi F.H., Lopez A.R., Queener E. Rifaximin for maintenance therapy in antibiotic-dependent pouchitis. *BMC Gastroenterol.* 2008;8:26. doi: 10.1186/1471-230X-8-26.

## Информация об авторе:

**Плотникова Екатерина Юрьевна**, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, постдипломной подготовки врачей и сестринского дела, руководитель курса клинической гастроэнтерологии, Кемеровский государственный медицинский университет; 650022, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; eka-pl@rambler.ru

## Information about the author:

**Ekaterina Yu. Plotnikova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Postgraduate training of doctors and nursing, Head of the Clinical Gastroenterology Course, Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; eka-pl@rambler.ru