



ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Рифаксимин-альфа: больше чем просто антибиотик

Фьорелла Каланни (Fiorella Calanni), Чечилия Ренцулли (Cecilia Renzulli), Мириам Барбанти (Miriam Barbanti) и Джузеппе Клаудио Вискоми (Giuseppe Claudio Viscomi)

Рифаксимин- α представляет собой несистемный антибиотик для приема внутрь, который является производным рифампина и характеризуется широким спектром антибактериальной активности в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных бактерий. Рифаксимин- α был впервые одобрен в Италии в 1987 году, а затем и в других странах мира для лечения ряда желудочно-кишечных заболеваний. В данном обзоре обновлены данные по фармакологическому действию и фармакодинамике рифаксимин- α , при этом особое внимание уделено его действию, не связанному с антибактериальной активностью, в том числе изменению вирулентности, предотвращению адгезии патогенов к слизистой оболочке кишечника и бактериальной транслокации. Кроме того, рифаксимин- α оказывает противовоспалительное действие с минимальным влиянием на общий состав кишечной микробиоты. Все эти свойства позволяют использовать рифаксимин- α для лечения различных желудочно-кишечных заболеваний.

The Journal of Antibiotics (2014) 67, 667-670; doi:10.1038/ja.2014.106; опубликовано в сети 6 августа 2014 г.

ВВЕДЕНИЕ

Рифаксимин- α ($C_{43}H_{51}N_3O_{11}$, ММ = 785,9 Да, рисунок 1) – это противомикробный препарат рифамицин, структурный аналог рифампина. Рифаксимин- α получают путем реакции между рифамицином О и 2-амино-4-метилпиридином. Рифамицин О представляет собой окисленную форму рифамицина В, продукта ферментации исходного микроорганизма *Amycolatopsis mediterranei*.¹

Рифаксимин- α — это оригинальная молекула, открытая и запатентованная компанией «Альфа Вассерманн» в 1980 году; в 1984 г. был разработан метод изготовления рифаксимины- α , позволивший осуществить его промышленное производство.^{2,3}

Рифаксимин- α , как и другие рифамицины, проявляет свою антибактериальную активность, связываясь с β -субъединицей бактериальной ДНК-зависимой РНК-полимеразы, тем самым ингибируя синтез бактериальной РНК.^{4,5} Исследования на животных и людях показывают незначительное системное всасывание рифаксимины- α после приема внутрь, составляющее менее 0,4 % от введенной дозы. Открытие полиморфизма рифаксимины- α в начале 2000-х годов показало, что биодоступность рифаксимины строго коррелирует с его полиморфной формой, поскольку α -форма (коммерческая форма) является одной из наименее биодоступных.⁶ Рифаксимин- α является антибиотиком местного действия и, по сути, проявляет свою антибактериальную активность в отношении микроорганизмов, вызывающих желудочно-кишечные, а не системные инфекции; действительно, рифаксимин- α , высвобождаемый в желудочно-кишечном тракте, преимущественно выводится с калом в неизменном виде.⁷

Поскольку рифаксимин- α обладает местной активностью, он также имеет благоприятный профиль побочных эффектов и низкий потенциал лекарственных взаимодействий.

Некоторые наблюдения позволяют предположить, что рифаксимин- α может быть более эффективным при лечении инфекций в тонкой кишке из-за более высокой концентрации желчи в этой области, чем в толстой кишке, поскольку желчные кислоты, по-видимому, растворяют рифаксимин- α дозозависимым образом, увеличивая противомикробное действие препарата.⁸

Рифаксимин- α был впервые одобрен в Италии в 1987 г., а затем в ряде других стран для лечения различных желудочно-кишечных заболеваний. В мае 2004 г. он был одобрен Управлением США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) для лечения диареи путешественников, вызванной неинвазивными штаммами *Escherichia coli*. Рифаксимин- α получил новую маркировку от Управления США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов и большинства основных европейских стран в 2010 и 2012 годах, соответственно, в отношении снижения риска развития обострений клинически выраженной печеночной энцефалопатии у пациентов с прогрессирующим заболеванием печени в возрасте 18 лет и старше.

Проводится оценка дополнительных показаний к применению. В рандомизированных исследованиях III фазы пациенты, получавшие рифаксимин- α , достигали адекватного облегчения симптомов общего воспалительного синдрома кишечника и вздутия живота значительно чаще, чем пациенты, получавшие плацебо. В настоящее время проводится дополнительное исследование III фазы по изучению применения рифаксими- α при синдроме воспаленного кишечника. Кроме того, в настоящее время проводится исследование III фазы для изучения действия рифаксими- α в составе препарата с пролонгированным высвобождением в кишечнике в качестве потенциального средства для лечения болезни Крона, после получения многообещающих результатов в отношении ремиссии болезни Крона в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании II фазы у 402 пациентов с умеренно активной болезнью Крона при приеме два раза в сутки в течение 12 недель.⁹

Рифаксимин- α проявляет широкий спектр активности *in vitro* и *in vivo*,¹⁰ модулирует микробную вирулентность^{11,12} и функцию эпителиальных клеток.¹³ Разнообразие действия рифаксими- α , в дополнение к его противомикробным свойствам, потенциально может объяснить эффект препарата при различных заболеваниях и синдромах. Было продемонстрировано, что он обладает как бактерицидными, так и бактериостатическими свойствами, которые объясняют некоторые антимикробные эффекты, наблюдаемые при лечении рифаксимином- α , при этом одним из наиболее интересных аспектов действия данного препарата является возможность сокращения продолжительности инфекции без эрадикации энтеропатогенов и с минимальным воздействием на бактериальную флору толстой кишки.^{14,15}

Фактически, наиболее интересной характеристикой рифаксими- α по сравнению с другими антибиотиками является его эффективность без существенных изменений в составе кишечной микробиоты.¹⁶

Целью настоящего обзора является освещение различных механизмов действия рифаксими- α в дополнение к его антибактериальной активности.

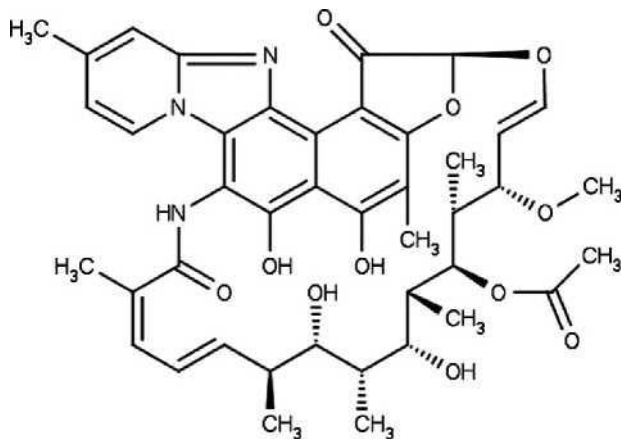


Рисунок 1 Химическая структура рифаксимин-α.

ПРОТИВОМИКРОБНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Рифаксимин-α продемонстрировал сильное противомикробное действие *in vitro* с широким спектром антибактериальной активности в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных бактерий, включая виды, продуцирующие аммиак.¹⁷ Традиционные пограничные значения МПК для рифампина, установленные Институтом клинических и лабораторных стандартов на основе уровня препарата в плазме, не относятся к рифаксиминому-α при лечении кишечной инфекции, поскольку это антибиотик с минимальным всасыванием. На основании клинического опыта произвольное пограничное значение установлено на уровне 32 мкг/мл.⁻¹¹⁸

Значения МПК₅₀ и МПК₉₀ рифаксиминома-α, определенные в отношении различных энтеропатогенов, выделенных в разных странах, в основном находились в диапазоне от 8 до 64 и от 16 до 128 мкг/мл⁻¹ соответственно.^{7,10,19} Таким образом, рифаксимин-α показал промежуточную активность *in vitro* по сравнению с другими противомикробными средствами, включая налидиксовую кислоту и ципрофлоксацин. Кроме того, рифаксимин-α продемонстрировал хорошую активность *in vitro* в отношении различных энтеропатогенов, включая *E. coli*, *Shigella spp* и *Salmonella spp*. Это соответствует клиническим исследованиям, которые ясно продемонстрировали эффективность соединения в лечении диареи путешественников.^{14,15} Рифаксимин-α также эффективен в отношении энтерогеморрагического штамма *E. coli*, вызывающего диарею, кровавый понос и гемолитико-уремический синдром, за счет ингибирования продукции и высвобождения шига-токсина, основного фактора вирулентности энтерогеморрагического штамма *E. coli*, участвующего в патогенезе гемолитико-уремического синдрома.²⁰

Продemonстрирована высокая антибактериальная активность в отношении некоторых кишечных бактерий, включая *Clostridium difficile*, с более низкой МПК₅₀ ($\leq 0,25$ мкг мл⁻¹). В отличие от других антибиотиков, рифаксимин-α предположительно не индуцирует высокую частоту резистентности штаммов *Clostridium difficile* во время лечения.²¹

Развитие резистентности к рифаксиминому-α, как и к другим антибиотикам, является потенциальной проблемой. Резистентность к рифамицинам в основном возникает в результате мутаций в гене *groB*, кодирующем β-субъединицу РНК-полимеразы, что приводит к перекрестной резистентности ко всем рифамицинам. Однако сообщалось о случаях неперекрестной резистентности к рифаксиминому-α и рифампину у *C. difficile*. Также неизвестно, коррелируют ли эти мутации резистентности с отсутствием клинической эффективности.²² Однако исследования, в которых изучали резистентность к рифаксиминому-α у *E. coli*, связанной с диареей путешественников, обычно не обнаруживали клинически значимой резистентности. Аналогичные наблюдения получены в недавнем исследовании активности рифаксиминома-α *in vitro* в отношении *E. coli* и других энтеропатогенных бактерий, выделенных у путешественников, вернувшихся в

Великобританию. ²³ Рифаксимин- α показал хорошую активность *in vitro* в отношении различных *энтеробактерий*, но практически неэффективен в отношении *Campylobacter spp.* Кроме того, местная концентрация рифаксимины- α в кишечнике способствует преодолению резистентности, тогда как для всасываемых антибиотиков это маловероятно. Также было обнаружено, что рифаксимин- α , как и рифампин, в редких случаях обладает потенциалом коселекции *E. coli* со множественной лекарственной резистентностью в кишечной флоре. Наблюдалась гораздо более сильная связь между продукцией β -лактамазы расширенного спектра и/или карбапенемазы и резистентностью к альтернативным методам лечения диареи путешественников, особенно к ципрофлоксацину и азитромицину. ²³ Недавно сообщалось, что в дополнение к хорошо охарактеризованным мутациям в гене *groB* активность эффлюксных насосов, ингибируемых Phe-Arg- β -нафтиламидом, способствует развитию резистентности к рифаксимины- α , однако информация о временной связи и методах дозирования, которые могут способствовать развитию резистентности к рифаксимины- α , отсутствовала. ^{24,25}

ВЛИЯНИЕ НА СОСТАВ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Рифаксимин- α в моделях *in vitro* или *ex vivo* и у человека не вызывает значимых изменений микробиоты кишечника, обеспечивая относительное обилие «полезных для здоровья бактерий» и изменение состава бактериальных метаболитов в кишечнике. ¹⁶

Недавние исследования продемонстрировали, что рифаксимин- α снижает эндотоксемию, уровень вторичных желчных кислот и вредных метаболитов, которые положительно коррелируют с семействами *Bacteroidaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Porphyromonadaceae*, у пациентов с печеночной энцефалопатией при незначительном изменении состава микробиоты в кале. ²⁶⁻²⁸ Баджадж и соавт. (Вајај et al.) ²⁶ не обнаружили значительных изменений в микробиоте на уровне типа или отряда до и после лечения рифаксимином- α , но обнаружили снижение количества таксонов *Veillonellaceae* и тенденцию к увеличению количества *Eubacteriaceae*. Большинство отличий связано с длинноцепочечными жирными кислотами в сыворотке крови, которые увеличивались после лечения рифаксимином- α , демонстрируя, что рифаксимин- α оказывает основное воздействие на метаболическую сеть.

Местное действие рифаксимины- α может также обеспечивать системный эффект, включая значительное улучшение когнитивных функций у пациентов с печеночной энцефалопатией, вероятно связанное с модуляцией оси кишечник-печень-мозг. ²⁹

На двух животных моделях висцеральной гипералгезии, имитирующих синдром воспаленного кишечника, Сюй и соавт. (Ху et al.) ³⁰ продемонстрировали, что после перорального введения крысам рифаксимин- α вызывает изменения на уровне семейства, приводя к значительному относительному обилию лактобактерий, сохраняя неизменным состав бактериального сообщества на уровне типа. При этом наблюдалось значительное сокращение относительно обильных семейств *Clostridiaceae*, *Erysipelotrichaceae* и *Peptostreptococcaceae*.

В той же животной модели после лечения неомицином наблюдались резкие изменения в бактериальных сообществах, отличные от тех, которые наблюдались при применении рифаксимины- α .

Более того, в модели толстой кишки с непрерывным культивированием, колонизированной фекальной микробиотой пациентов с активной болезнью Крона в толстой кишке, рифаксимин- α не влиял на общий состав микробиоты кишечника, вызывая при этом увеличение концентрации таких «полезных для здоровья бактерий», как *Vifidobacterium*, *Atopobium* и *Faecalibacterium prausnitzii*. ¹⁶ Также наблюдался сдвиг в микробном метаболизме, о чем свидетельствует увеличение содержания короткоцепочечных жирных кислот, пропанола, деканола, нонанола и ароматических

органических соединений, а также снижение содержания этанола, метанола и глутамата.

ИЗМЕНЕНИЕ ВИРУЛЕНТНОСТИ

Рифаксимин- α оказывает на удивление низкое влияние с точки зрения снижения бактериальной нагрузки как грамположительной, так и грамотрицательной флоры толстой кишки; в клинических исследованиях диареи путешественников рифаксимин- α показал низкий уровень эрадикации патогена в образцах кала, однако он сокращает симптомы кишечной инфекции. Эта клиническая эффективность может быть обусловлена изменением факторов вирулентности кишечных бактериальных патогенов без их уничтожения, которое наблюдается при субтерапевтических дозах препарата. Субингибирующие концентрации рифаксимины- α фактически изменяли вирулентность *энтеротоксигенной E. coli* и *энтероагрегативной E. coli*, а также *Shigella sonnei*. Экспрессия факторов вирулентности *энтеротоксигенной E. coli*, включая термостабильные и термолабильные энтеротоксины и факторы поверхностной адгезии в кишечнике, снижалась при воздействии субингибирующих концентраций рифаксимины- α .¹¹

Кроме того, рифаксимин- α вызывал морфологические изменения как в чувствительных, так и в резистентных бактериальных штаммах в концентрации 1/32 МПК. Рифаксимин- α сокращал перенос плазмиды у разных видов бактерий на >99 % и снижал жизнеспособность и вирулентность бактерий даже при развитии резистентности, свидетельствуя о том, что воздействие суб-МПК концентраций рифаксимины- α на патогены может подавлять экспрессию вирулентности патогенов.¹²

ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ АДГЕЗИИ БАКТЕРИЙ К СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ КИШЕЧНИКА

Рифаксимин- α воздействует на физиологию эпителиальных клеток, что приводит к изменению инфицирующей способности кишечных патогенов и исходному воспалению, свидетельствуя о том, что рифаксимин- α обеспечивает цитозащиту от бактериальной колонизации и инфекции.¹³ Действительно, предварительное лечение рифаксимином- α *энтероагрегативной E. coli* снижало адгезию бактерий к эпителиальным клеткам (HEp-2 (гортани)), не влияя на их жизнеспособность. Механизм, вероятно, включал прямые, опосредованные рифаксимином- α изменения клеток HEp-2, которые, в свою очередь, оказывали влияние на адгезию бактерий (прямое, косвенное или комбинированное). Кроме того, зависимость эффекта от времени и концентрации позволяет предположить, что процесс, опосредованный рифаксимином- α , изменяет важные клеточные параметры для адгезии *энтероагрегативной E. coli*. Снижение адгезии к слизистой оболочке может, по крайней мере, частично объяснить положительное действие рифаксимины- α при желудочно-кишечных заболеваниях.

ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ТРАНСЛОКАЦИИ

Кишечные бактерии и их побочные продукты способствуют развитию инфекционных осложнений различных клинических заболеваний, включая хроническое заболевание печени или воспалительное заболевание кишечника (ВЗК). Продемонстрировано, что самим бактериям не всегда требуется преодолевать эпителиальный барьер кишечника, при этом транслокация воспалительных соединений, продуцируемых стенкой кишечника, или токсических продуктов из кишечника может быть причиной системных повреждений.³¹ Это наблюдение расширило определение бактериальной транслокации в отношении кишечной проницаемости, включая прохождение не только жизнеспособных бактерий, но и эндотоксинов в качестве активирующего лиганда для печеночного Toll-подобного рецептора 4, важного компонента врожденной иммунной системы, или антигенов из просвета кишечника в кровотока, что вызывает системное воспаление и повреждение отдаленных органов.

Чжу и соавт. (Zhu et al.)³² продемонстрировали, что в мышинной модели фиброза печени, вызванного перевязкой желчных протоков, введение рифаксими́на- α приводит к менее выраженному фиброзу, ангиогенезу и портальной гипертензии, и что путь Toll-подобного рецептора 4 участвует в индуцированном рифаксими́ном- α ослаблении фиброза печени и ангиогенеза. Кроме того, число аэробных и анаэробных бактерий в кале, которое увеличилось после перевязки желчных протоков, было значительно ниже у животных, получавших рифаксимин- α .

Также Фьоруччи и соавт. (Fiorucci et al.)³³ продемонстрировали, что присутствие бактериальной флоры в толстой кишке играет важную роль в активации воспаления толстой кишки в модели колита с 2,4,6-тринитробензолсульфоновой кислотой. Введение рифаксими́на- α уменьшает развитие колита, предотвращая бактериальную транслокацию, и оказывает иммуномодулирующее действие, сокращая бактериальную нагрузку в толстой кишке.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Рифаксимин- α является специфичным для кишечника агонистом прегнанных рецепторов X человека (PXR). Недавние исследования на мышах дали представление о новой функции PXR при ВЗК. Механизм защитного эффекта активации PXR при ВЗК полностью не изучен, но частично обусловлен ослаблением передачи сигналов ядерного фактора (NF)- κ B, что приводит к снижению экспрессии провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин (ИЛ)-10, ИЛ-1 β , фактор некроза опухоли- α . Таким образом, PXR может быть новой мишенью в лечении ВЗК, а потенциальная терапевтическая ценность рифаксими́на- α при ВЗК может быть частично обусловлена его способностью к активации PXR.³⁴

Продемонстрирована эффективность рифаксими́на- α в снижении передачи сигналов NF- κ B PXR-зависимым образом на первичных эпителиальных клетках толстой кишки человека, а также в биоптатах толстой кишки человека.³⁵ Также продемонстрирована профилактическая и терапевтическая роль рифаксими́на- α в экспериментальных моделях ВЗК (мышинные модели с декстрансульфатом натрия и 2,4,6-тринитробензолсульфоновой кислотой) на PXR-гуманизированных мышах, где рифаксимин- α не только предотвращал ВЗК до воспалительного инсульта, но также сокращал симптомы после развития колита.³⁶

Химически индуцированное ВЗК разрушает структуру и функцию нормальных эпителиальных клеток и подавляет экспрессию ферментов, метаболизирующих лекарственные средства. Частично это может быть связано с активацией NF- κ B и повышением уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-1 β , фактора некроза опухоли- α , интерферона-альфа (ИФН α)) с последующим нарушением баланса между эпителиальным барьером и иммунной системой слизистых оболочек и повышением кишечной проницаемости. При индуцированной рифаксими́ном- α активации PXR в эпителиальных клетках происходит репрессия сигнального каскада NF- κ B, ингибируется продукция цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-1 β , фактора некроза опухоли- α , ИФН α) и снижается проницаемость кишечника. Это восстанавливает баланс между эпителиальным барьером и иммунной системой слизистой оболочки, что приводит к восстановлению структуры и функции клеток.³⁶ Кроме того, Терк и соавт. (Terc e al.)³⁷ представили доказательства того, что агонисты PXR могут усиливать заживление ран в монослоях эпителиальных клеток кишечника посредством активации миграции клеток, зависимой от p38 MAP-киназы. Заживление ран, вызванное агонистами PXR, происходит без повышения клеточной пролиферации.

На моделях хронического стресса у крыс Сюй и соавт.³² показали, что пероральное введение рифаксими́на- α не только модулирует бактериальные сообщества кишечника, как описано выше, но также предотвращает воспаление слизистой оболочки, нарушение барьера и висцеральную гипералгезию. В частности, лечение рифаксими́ном- α приводило

к преобладанию лактобактерий и нормализации уровня мРНК ИЛ-6 и ФНО- α в дистальном отделе подвздошной кишки крыс, подвергнутых стрессовому воздействию. Также наблюдалось снижение воспалительной клеточной инфильтрации в собственной пластинке слизистой оболочки, данный эффект, вероятно, опосредован лактобактериями, учитывая сообщения о вызванном лактобактериями подавлении провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО- α при болезни Крона. Это дополнительно объясняет преимущества рифаксими-на при лечении различных функциональных желудочно-кишечных расстройств.

ВЫВОДЫ

Рифаксимин- α , полиморф α , обладает антибактериальной активностью широкого спектра действия *in vitro* в отношении кишечных патогенов, характеризуется локализованным действием в кишечнике и минимальным системным всасыванием. В связи с этим проведена разработка рифаксими-на α в качестве средства для лечения различных кишечных заболеваний, связанных с патогенными бактериями. В дополнение к антибактериальной активности получены данные о других видах активности рифаксими-на α , включая противовоспалительную активность, изменение вирулентности бактерий и предотвращение бактериальной транслокации.

Хотя рифамицины были открыты Сенси в 1957 г., их производные, включая рифаксимин- α , до сих пор демонстрируют новые перспективы для разработок.

БЛАГОДАРНОСТИ

Благодарим профессора Джанкарло К. Ланчини за предоставленную возможность подготовить данный обзор для специального выпуска, посвященного памяти профессора Сенси.

- 1 Sensi, P., Greco, A. M. & Ballotta, R. Rifomycin. I. Isolation and properties of rifomycin B and rifomycin complex. *Antibiot. Ann.* 7, 262-270 (1959-1960).
- 2 Marchi, E. & Montecchi, L. Imidazo-Rifamycin derivatives with antibacterial utility. US Patent 4341785 (1982).
- 3 Cannata, V. & Tamagnone, G. F. Process for the synthesis of pyrido-imidazo Rifamycins. US patent 4557866 (1985).
- 4 Jiang, Z. D. & DuPont, H. L. Rifaximin: *in vitro* and *in vivo*. Antibacterial activity-a review. *Chemotherapy* 51(suppl 1), 67-72 (2005).
- 5 Gillis, J. C. & Brogden, R. N. Rifaximin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential in conditions mediated by gastrointestinal bacteria. *Drugs* 49, 467-484 (1995).
- 6 Viscomi, G. C. *et al.* Crystal forms of rifaximin and their effect on pharmaceutical properties. *Cryst. Eng. Comm.* 10, 1074-1081 (2008).
- 7 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.* 44, 2205-2206 (2000).
- 8 Darkoh, C. *et al.* Bile acids improve the antimicrobial effect of rifaximin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 54, 3618-3624 (2010).
- 9 Prantera, C. *et al.* Rifaximin-extended intestinal release induces remission in patients with moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology* 142, 473-481 (2012).
- 10 Gomi, H. *et al.* In vitro antimicrobial susceptibility testing of bacterial enteropathogens causing traveler's diarrhea in four geographic regions. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45, 212-216 (2001).
- 11 Jiang, Z. D., Ke, S. & DuPont, H. L. Rifaximin-induced alteration of virulence of diarrhea-producing *Escherichia coli* and *Shigella sonnei*. *Int. J. Antimicrob. Agents* 35, 278-281 (2010).
- 12 Debbia, E., Maioli, E., Roveta, S. & Marchese, A. Effect of rifaximin on bacterial virulence mechanism at supra- and subinhibitory concentrations. *J Chemother.* 20, 186-194 (2008).
- 13 Brown, E. L. *et al.* Pretreatment of epithelial cells with rifaximin alters bacterial attachment and internalization profiles. *Antimicrob Agents Chemother.* 54, 388-396 (2010).
- 14 Dupont, H. L. *et al.* Rifaximin versus ciprofloxacin for the treatment of travelers' diarrhea: a

- randomized, double-blind clinical trial. *Clin. Infect. Dis.* 33, 1807-1815 (2001).
- 15 Taylor, D. N. 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 (2006).
 - 16 Maccaferri, S. *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.* 65, 2556-2565 (2010).
 - 17 Marchese, A., Salerno, A., Pesce, A., Debbia, E. A. & Schito, G. C. *In vitro* activity of Rifaximin, metronidazole and vancomycin against *Clostridium difficile* and the rate of selection of spontaneously resistant mutants against representative anaerobic and aerobic bacteria, including ammonia-producing species. *Chemotherapy* 46, 253-266 (2000).
 - 18 DuPont, H. L. Biologic properties and clinical uses of rifaximin. *Expert. Opin. Pharmacother.* 12, 293-302 (2011).
 - 19 Sierra, J. M. *et al.* *In vitro* activity of rifaximin against enteropathogens producing traveler's diarrhea. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45, 643-644 (2001).
 - 20 Bielaszewska, M. Effects of antibiotics on Shiga toxin 2 production and bacteriophage induction by epidemic *Escherichia coli* O104:H4 strain. *Antimicrob. Agents Chemother.* 56, 3277-3282 (2012).
 - 21 Jiang, Z. D., DuPont, H. L., La Rocco, M. & Garey, K. W. *In vitro* susceptibility of *Clostridium difficile* to rifaximin and rifampin in 359 consecutive isolates at a university hospital in Houston, Texas. *J. Clin. Pathol.* 63, 355-358 (2010).
 - 22 Koo, H. L. & DuPont, H. L. Rifaximin: a unique gastrointestinal-selective antibiotic for enteric diseases. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 26, 17-25 (2010).
 - 23 Hopkins, K. L. *In vitro* activity of rifaximin against clinical isolates of *Escherichia coli* and other enteropathogenic bacteria isolated from travellers returning to the UK. *Int. J. Antimicrob. Agents* 43, 431-437 (2014).
 - 24 Kothary, V. Rifaximin resistance in *Escherichia coli* associated with inflammatory bowel disease correlates with prior rifaximin use, mutations in *rpoB*, and activity of Phe-Arg-b-naphthylamide-inhibitable efflux pumps. *Antimicrob. Agents Chemother.* 57, 811-817 (2013).
 - 25 Pons, M. J., Mensa, L., Gascon, J. & Ruiz, J. Fitness and molecular mechanisms of resistance to rifaximin in *in vitro* selected *Escherichia coli* mutants. *Microb. Drug. Resist.* 18, 376-379 (2012).
 - 26 Bajaj, J. S. *et al.* Modulation of the metabiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. *PLoS ONE* 8, e60042 (2013).
 - 27 Kalambokis, G. N. *et al.* Rifaximin improves systemic hemodynamics and renal function in patients with alcohol-related cirrhosis and ascites. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 10, 815-818 (2012).
 - 28 Kakiyama, G. *et al.* Modulation of the fecal bile acid profile by gut microbiota in cirrhosis. *J. Hepatol.* 58, 949-955 (2013).
 - 29 Ahluwalia, V. *et al.* Enhancement of functional connectivity, working memory and inhibitory control on multi-modal brain MR imaging with Rifaximin in Cirrhosis: Implications for the gut-liver-brain axis. *Metab. Brain Dis.* doi:10.1007/s11011-014-9507-6 (2014).
 - 30 Xu, D. Rifaximin alters intestinal bacteria and prevents stress-induced gut inflammation and visceral hyperalgesia in rats. *Gastroenterology* 146, 484-496 (2014).
 - 31 Balzan, S., de Almeida Quadros, C., de Cleve, R., Zilberstein, B. & Ceconello, I. Bacterial translocation: Overview of mechanisms and clinical impact. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 22, 464-471 (2007).
 - 32 Zhu, Q. *et al.* Intestinal decontamination inhibits TLR4 dependent fibronectin-mediated cross-talk between stellate cells and endothelial cells in liver fibrosis in mice. *J. Hepatol.* 56, 893-899 (2012).
 - 33 Fiorucci, S. *et al.* Inhibition of intestinal bacterial translocation with Rifaximin modulates lamina propria monocytic cells reactivity and protects against inflammation in a rodent model of colitis. *Digestion* 66, 246-256 (2002).
 - 34 Cheng, J., Shah, Y. M. & Gonzalez, F. J. Pregnane X receptor as a target for treatment of inflammatory bowel disorders. *Trends Pharmacol. Sci.* 33, 323-330 (2012).
 - 35 Mencarelli, A. *et al.* Inhibition of NF-kappaB by a PXR-dependent pathway mediates counter-regulatory activities of rifaximin on innate immunity in intestinal epithelial cells. *Eur. J. Pharmacol.* 668, 317-324 (2011).
 - 36 Cheng, J. *et al.* Therapeutic role of rifaximin in inflammatory bowel disease: clinical implication of human pregnane X receptor activation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 335, 32-41 (2010).

- 37 Terc, J., Hansen, A., Alston, L. & Hirota, S. A. Pregnane X receptor agonists enhance intestinal epithelial wound healing and repair of the intestinal barrier following the induction of experimental colitis. *Eur. J. Pharm. Sci.* 55, 12-19 (2014).