

УДК 615.33.035:616.33/.34

Современные возможности применения рифаксимина в гастроэнтерологии

А.А. Шептулин, Э.А. Торрес

(Кафедра пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Rifaximin in gastroenterology: state-of-the-art

А.А. Sheptulin, E.A.Torres

Цель обзора. Показать особенности фармакокинетики и фармакодинамики, а также возможности клинического применения невсасывающегося антибиотика рифаксимина.

Последние данные литературы Невсасывающийся антибиотик рифаксимин обладает целым рядом преимуществ в отношении фармакокинетики и фармакодинамики по сравнению с системно действующими антибиотиками. В настоящее время очерчен круг гастроэнтерологических заболеваний, при которых эффективность рифаксимина может считаться доказанной. К ним относятся: инфекционная диарея (включая диарею путешественников), синдром избыточного роста бактерий, дивертикулярная болезнь кишечника, хронические воспалительные заболевания кишечника, печеночная энцефалопатия. Этот круг может быть расширен после проведения дополнительных клинических исследований возможности применения рифаксимина и при других заболеваниях (например, диарее, обусловленной *Cl. difficile*, функциональных расстройствах кишечника, для эрадикации инфекции *H. pylori* и др.).

Заключение. Альфа-Нормикс (рифаксимин) является высокоэффективным и безопасным невсасывающимся антибиотиком, который может найти широкое применение при лечении различных гастроэнтерологических заболеваний.

Ключевые слова: рифаксимин, фармакокинетика, фармакодинамика, применение в гастроэнтерологии.

The aim of review. To demonstrate features of pharmacokinetics and pharmacodynamics, as well as options of clinical application of nonabsorbable antibiotic rifaximin.

Recent literature data. Nonabsorbable antibiotic rifaximin has a lot of advantages from the point of view of pharmacokinetics and pharmacodynamics in comparison to systemically acting drugs. Now the range of gastroenterological diseases with proven efficacy of rifaximin can be outlined. They include: contagious diarrhea (including travelers' diarrhea), bacterial overgrowth syndrome, diverticular disease of intestine, chronic inflammatory bowel diseases, hepatic encephalopathy. This range can grow wider after additional studies of potential of rifaximin application at other diseases (for example, *Cl. difficile*-related diarrhea, functional disorders of intestine, eradication of *H.pylori* infection, etc.).

Conclusion. Alpha-normix (rifaximin) is highly effective and safe nonabsorbable antibiotic which broad spectrum of application, that can be applied for treatment of various gastroenterological diseases.

Key words: rifaximin, pharmacokinetics, pharmacodynamics, application in gastroenterology.

В последние годы в лечении различных гастроэнтерологических заболеваний стали широко применяться невосасывающиеся (кишечные) антибиотики. К их преимуществам по сравнению со всасывающимися (системными) антибиотиками относятся: возможность непосредственного воздействия на очаг инфекции, низкая частота системных побочных эффектов, отсутствие лекарственного взаимодействия, а также низкий риск развития резистентных штаммов [38].

Альфа Нормикс (рифаксимин) представляет собой синтетическое производное рифамицина (4-деокси-4'-метилперидол[1',2',-1,2]имидазо[5,4-с]рифамицин). Он был синтезирован с целью создания на основе этого системно действующего препарата невосасывающегося антибиотика при сохранении высокой антибактериальной активности.

Фармакокинетика

Рифаксимин практически не абсорбируется после перорального приема (его абсорбционная способность составляет менее 0,4%) благодаря наличию пиридоимидазогруппы, электрический заряд и ароматическое кольцо которой препятствуют проникновению препарата через слизистую оболочку кишечника.

После перорального приема 400 мг рифаксимины здоровыми добровольцами его концентрация в крови оказалась ниже пороговой, т. е. той, которую можно было бы определить с помощью современных аналитических методов (менее 2,5 нг/мл). Общее количество препарата, выделяющегося с мочой, составляет 0,007–0,009% от принятой дозы. Рифаксимин практически полностью выделяется с калом в неизменном виде. Важно, что его концентрация в крови не повышается при использовании больными с воспалительными заболеваниями кишечника. Как невосасывающийся препарат рифаксимин не оказывает влияния на ферменты системы цитохрома P450, поэтому при его применении не возникает проблемы лекарственного взаимодействия [6, 32, 33].

Фармакодинамика

Рифаксимин оказывает бактерицидное действие, ингибируя синтез РНК бактерий в результате связывания β -единицы ДНК-зависимой РНК-полимеразы бактерий. При этом спектр антибактериальной активности препарата отличается значительной широтой [9, 33]:

- Грамположительные аэробные бактерии *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.* (включая *Enterococcus faecalis*), *Staphylococcus spp.*
- Грамотрицательные аэробные бактерии энтеропатогенные штаммы *Escherichia coli*,

Shigella spp., *Salmonella spp.*, *Yersinia spp.*, *Proteus spp.*, *Helicobacter pylori spp.*

- Грамположительные анаэробные бактерии *Clostridium spp.* (включая *Clostridium difficile* и *Clostridium perfringens*), *Peptostreptococcus spp.*
- Грамотрицательные анаэробные бактерии *Bacteroides spp.* (включая *Bacteroides fragilis*), *Fusobacterium nucleatum*.

Минимальная ингибирующая концентрация рифаксимины ($МІС_{90}$) в отношении энтеропатогенных штаммов *E. coli*, сальмонелл и шигелл составляет 1,25 мкг/мл, тогда как концентрация препарата в кале после 3 дней приема в дозе 800 мг/сут достигает 8000 мкг/мл. Рифаксимин оказывает минимальное отрицательное действие на нормальную микрофлору кишечника. Резистентность патогенных бактерий к препарату развивается медленно, причем она существенно уменьшается через 1–2 нед после прекращения лечения [19].

Рифаксимин не влияет на секрецию соляной кислоты и двигательную функцию желудка и кишечника, а также на параметры сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Анализ результатов его применения у 8,5 млн человек показал, что рифаксимин обладает высоким профилем безопасности. Побочные эффекты (в основном диспептические расстройства и кожные реакции) встречаются редко. Сравнительная характеристика фармакокинетических и фармакодинамических особенностей рифаксимины и системно действующих аминогликозидов представлена в таблице.

Возможности применения

Показания к применению рифаксимины можно разделить на *установленные*, при которых положительный эффект препарата уже считается доказанным, и *потенциальные*, при которых рифаксимин может быть эффективным, но для окончательного принятия решения необходимы дополнительные исследования [34].

- Установленные:
 - инфекционная диарея;
 - синдром избыточного роста бактерий;
 - дивертикулярная болезнь кишечника;
 - хронические воспалительные заболевания кишечника;
 - печеночная энцефалопатия.
- Потенциальные:
 - диарея, обусловленная *Cl. difficile*;
 - функциональные расстройства кишечника;
 - подготовка к операциям на кишечнике;
 - профилактика поражений кишечника, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов;
 - эрадикация инфекции *H. pylori*.

Сравнительная характеристика фармакокинетических
и фармакодинамических особенностей аминогликозидов и рифаксими́на

Показатель	Аминогликозиды	Рифаксимин
Системная абсорбция	3–5%	Менее 1%
Побочные эффекты	Ото- и нефротоксичность	Отсутствуют
Активность в отношении грамположительных бактерий	++	+++
Активность в отношении грамотрицательных бактерий	–	+++
Резистентность бактерий	Высокая	Низкая

Инфекционная диарея. Как известно, при острой инфекционной диарее в обычных условиях (т. е. у резидентов – лиц, постоянно проживающих в данной местности) применение антибиотиков при отсутствии лихорадки и симптомов интоксикации не показано и заболевание заканчивается самоизлечением (у 50% пациентов в течение 3 дней) [40]. Однако у больных с ослабленной иммунной системой и в тех случаях, когда острая диарея протекает с лихорадкой и появлением крови в испражнениях, а также при диарее путешественников использование антибиотиков может считаться оправданным. Оно способствует уменьшению выраженности клинических симптомов и продолжительности заболевания, снижению частоты осложнений, прекращению выделения возбудителя и предупреждению распространения инфекции [33].

У антибактериальных препаратов, традиционно назначаемых при лечении острой инфекционной диареи, в последние годы были обнаружены определенные недостатки. Так, при применении сульфаметоксазола/триметоприма, доксициклина, фторхинолонов и макролидов отмечена высокая частота появления устойчивых штаммов, выявлена возможность возникновения нежелательных побочных эффектов [4, 38]. Все это обусловило необходимость поиска новых антибиотиков, использование которых позволило бы улучшить результаты лечения острой инфекционной диареи. Одним из таких антибиотиков оказался Альфа Нормикс (рифаксимин).

Было показано, что у детей (в возрасте от 2 до 6 лет) с урогенитальными заболеваниями, у которых развились острые кишечные инфекции, при назначении рифаксими́на (по 100 мг в виде суспензии каждые 6 ч) выздоровление и клиническое улучшение (исчезновение лихорадки и диареи) через 5 дней приема было достигнуто у 93,3% случаев, в то время как у получавших только регидратационную терапию – в 68,7% [5].

Продемонстрирована высокая эффективность применения рифаксими́на в лечении диареи путешественников. Так, при назначении препарата в дозах 200, 400 и 600 мг 3 раза в сутки диарея исчезла через 48 ч соответственно у 83, 78 и 89% больных, тогда как у получавших сульфаметоксазол/триметоприм – лишь в 76% случаев [10].

У 399 человек, у которых во время путешествия в Мексику, Гватемалу и Индию возникла острая инфекционная диарея, ее продолжительность после применения рифаксими́на в дозе 200 мг 3 раза в сутки (32 ч) оказалась практически такой же, как после применения ципрофлоксацина (29 ч), и была в 2 раза меньше, чем при использовании плацебо (65 ч) [38]. По данным многоцентрового, двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, включавшего 3380 пациентов, заболевших во время поездки в Мексику, Гватемалу и Кению острой инфекционной диареей, ее продолжительность после применения рифаксими́на в дозах 600 и 1200 мг в сутки составила соответственно 32,5 и 32,9 ч, а при использовании плацебо – 60 ч [36].

Рифаксимин хорошо зарекомендовал себя и как препарат, который можно применять для профилактики диареи путешественников. Так, 210 американских студентов, совершавших поездку в Гвадалахару (Мексика), принимали в течение 2 нед либо рифаксимин в дозе 200 мг 1–3 раза в день, либо плацебо. При этом диарея возникла соответственно в 14,7 и 53,7% случаев [34]. В США рифаксимин официально одобрен FDA для применения при диарее путешественников и рассматривается как препарат первой линии [4, 11, 20].

Получен хороший эффект использования рифаксими́на для лечения кишечной инфекции у больных СПИДом, вызванной энтеропатогенными бактериями и простейшими (криптоспоридиями) [2, 15], а также у больных с **синдромом избыточного роста бактерий**. По результатам двойного слепого рандомизированного исследования применение рифаксими́на в течение 7 дней в дозе 400 мг 3 раза в день оказалось более эффективным и переносилось лучше, чем лечение тетрациклином в дозе 1 г/сут [7].

Пациенты с **дивертикулярной болезнью кишечника** (как с осложненным, так и неосложненным дивертикулезом) часто жалуются на схваткообразные боли в животе, метеоризм, неустойчивый стул с чередованием запоров и поносов. Применение у таких больных наряду с пищевыми волокнами и спазмолитиками неабсорбируемых антибиотиков может улучшить самочувствие за счет уменьшения повышенного образования

водорода, углекислого газа и метана в процессе бактериального расщепления углеводов, а также увеличения массы кала на фоне уменьшения бактериального расщепления пищевых волокон [13].

По материалам двух открытых сравнительных исследований, включавших 217 и 968 пациентов, в группе получавших в течение 7 дней ежемесячно на протяжении 1 года 400 мг/сут рифаксими́на в комбинации с глюкоманнаном (препаратом, содержащим пищевые волокна) уменьшение выраженности клинических симптомов было отмечено в 56,5–58% случаев, а у принимавших только глюкоманнан – лишь в 25–29,2% [22, 30]. В ходе многоцентрового, двойного слепого плацебоконтролируемого исследования установлено, что у больных, получавших в течение 7 дней ежемесячно на протяжении 1 года комбинацию глюкоманнана (2 г) и рифаксими́на (400 мг 2 раза в сутки) улучшение было достигнуто в 69%, а у принимавших глюкоманнан и плацебо – в 39% [29]. Кроме того, по данным проведенных исследований, на фоне применения рифаксими́на более чем на 50% снижалась частота осложненной формы дивертикулярной болезни, в частности частота рецидивов острого дивертикулита, почти в 3 раза уменьшался риск повторной госпитализации [22, 29, 31].

Антибиотики не входят в число основных лекарственных препаратов, используемых при лечении **хронических воспалительных заболеваний кишечника**, однако они могут назначаться в режиме «дополнительной терапии» («add-on medication»). Возможные механизмы благоприятного влияния антибиотиков в таких случаях связаны с уменьшением триггерного действия бактериальных антигенов, ликвидацией синдрома избыточного роста бактерий, устранением провоспалительных бактериальных токсинов, потенциальным иммуносупрессивным эффектом [17]. В двух плацебоконтролируемых исследованиях добавление рифаксими́на в дозе 400 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней к стандартной кортикостероидной терапии у больных со стероидорефрактерным течением язвенного колита приводило к уменьшению частоты стула, выраженности кишечных кровотечений и показателей эндоскопического индекса активности заболевания [16, 24]. Применение рифаксими́на в течение 4 нед в режиме «add-on medication» (дополнительно к терапии месалазином) при легком и среднетяжелом течении язвенного колита способствовало снижению индекса клинической активности на 30% и позволяло обойтись без назначения кортикостероидов [18].

Получены хорошие результаты использования этого препарата у пациентов с болезнью Крона. Так, прием рифаксими́на в дозе 600 мг/сут в течение 16 нед при незначительной и умеренной активности болезни приводило в 59% случаев

к достижению ремиссии и достоверному снижению индекса активности заболевания [35]. В сравнительном рандомизированном исследовании применение рифаксими́на в суточной дозе 1,8 г в течение 3 мес больными, оперированными по поводу болезни Крона, способствовало более выраженному снижению эндоскопически подтвержденной частоты рецидивов (до 10%) по сравнению с аналогичным показателем при приеме месалазина в дозе 4 г/сут [3]. Наконец, использование рифаксими́на 2 г/сут и ципрофлоксацина 1 г/сут в течение 15 дней у пациентов с активным воспалением в области сформированного после операции «кармана» («паучитом») приводило к уменьшению выраженности клинических симптомов, а также эндоскопических и гистологических признаков воспаления [1, 16].

Целесообразность применения невсасывающихся антибиотиков при лечении **печеночной энцефалопатии** обуславливается той ролью, которую в патогенезе этого осложнения играет повышенное образование кишечной микрофлорой аммиака и других токсичных веществ (жирных кислот, фенолов) [26]. Парамомидин и неомицин, обычно назначаемые в таких случаях, могут вызвать серьезные побочные эффекты, включая расстройства слуха и нарушения функции почек [12].

В настоящее время опубликованы материалы 16 клинических исследований об использовании рифаксими́на при лечении печеночной энцефалопатии у более 800 больных. При этом два исследования полностью соответствовали требованиям общей клинической практики (general clinical practice, GCP). Было показано, что применение рифаксими́на в разных суточных дозах (600, 1200, 2400 мг) в течение 7 дней приводило к улучшению индекса портосистемной энцефалопатии и показателей ЭЭГ, а также уменьшению концентрации аммиака в крови [39]. По результатам двойного слепого сравнительного исследования рифаксими́на и лактиола эффективность обоих препаратов в лечении больных с печеночной энцефалопатией оказалась одинаковой (81,6 и 80,4% соответственно), однако снижение уровня аммиака и улучшение ЭЭГ были более выраженными при приеме рифаксими́на [27].

Диарея, обусловленная *Cl. difficile*, представляет собой серьезную проблему при лечении антибиотиками, поскольку один из ее вариантов (псевдомембранозный колит) может вызвать тяжелые осложнения и даже летальный исход. Установлено, что применение рифаксими́на не только не повышает риск развития диареи, ассоциированной с *Cl. difficile*, но и, напротив, снижает риск ее возникновения, учитывая активность препарата в отношении этих бактерий [37]. Как известно, диарея, вызванная *Cl. difficile*, после лечения ванкомицином рецидивирует у 20–47%

больных. Применение у таких пациентов после курса ванкомицина рифаксими́на в дозе 400–800 мг/сут в течение 2 нед приводит к прекращению рецидивирования [20].

Использование невоссасывающихся антибиотиков можно считать новым направлением в лечении **функциональных расстройств кишечника**. В ряде работ было показано, что у 30–84% больных с синдромом раздраженного кишечника по данным дыхательного теста обнаруживаются признаки синдрома избыточного роста бактерий [23, 25, 28]. В двойном слепом контролируемом исследовании терапия рифаксими́ном в дозе 800 мг/сут в течение 7 дней более эффективно улучшала показатели водородного дыхательного теста и уменьшала степень метеоризма, а также выраженность других клинических симптомов, чем применение активированного угля [8].

Известно, что профилактическое назначение антибиотиков позволяет снизить частоту инфекционных осложнений после хирургических вмешательств на кишечнике с 30–60 до 10%. Эффективным в этом плане может стать 3-дневный курс терапии рифаксими́ном при **подготовке к операциям** [34]. Было высказано также предположение, что применение рифаксими́на сможет предупредить возникновение поражения кишечника при приеме **нестероидных противовоспалительных препаратов** (НПВП-энтеропатии). Сейчас это предположение проверяется в клинических условиях [21].

Принимая во внимание возрастающую устойчивость *H. pylori* к антибактериальным препаратам, все большее значение приобретает разработка новых схем **эрадикационной терапии**.

Список литературы

1. Abdelrazeg A.S., Kelly S.M., Lund J.N., Leveson S.H. Rifaximin-ciprofloxacin combination therapy is effective in chronic active pouchitis // *Colorectal Dis.* – 2005. – Vol. 7. – P. 182–186.
2. Amenta M., Dalle Nogare E.R., Colomba C. et al. Intestinal protozoa in HIV-infected patients: effect of rifaximin in *Cryptosporidium parvum* and *Blastocystis hominis* infections // *J. Chemother.* – 1999. – Vol. 11. – P. 391–395.
3. Campieri M., Rizello F., Venturi A. et al. Combination of antibiotic and probiotic treatment is efficacious in prophylaxis of post-operative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled study vs. mesalamine // *Gastroenterology.* – 2000. – Vol. 118. – P. 781.
4. Castelli F., Saleri N., Tomasoni L.R., Carosi G. Prevention and treatment of traveler's diarrhea. Focus on antimicrobial agents // *Bacterial flora in digestive disease.* Focus on rifaximin / Eds. C. Scarpignato, A. Lanas. – Basel: Karger, 2006. – P. 174–190.
5. De Gastro R., Domenichelli V., Di Lorenzo F.P. et al. Rifaximin treatment for acute recurrent diarrhea in children with genitourinary disorders // *Curr. Ther. Res.* – 1998. – Vol. 59. – P. 746–752.
6. Descombe J.J., Dubourg D., Picard M. et al. Pharmacokinetic study of rifaximin after oral administration in healthy volunteers // *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* – 1994. – Vol. 14. – P. 51–56.
7. Di Stefano M., Malservisi S., Veneto G. et al. Rifaximin versus chlortetracycline in the short-term treatment of small intestinal bacterial overgrowth // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2000. – Vol. 14. – P. 551–556.
8. Di Stefano M., Strocchi A.S., Malservisi S. et al. Non-absorbable antibiotics for managing intestinal gas production and gas-related symptoms // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2000. – Vol. 14. – P. 1001–1008.
9. DuPont H.L. Community-acquired diarrheal disease in western countries: applications of nonabsorbable oral antibiotic therapy // *Adv. Stud. Med.* – 2003. – Vol. 3 (suppl. A). – P. 945–950.
10. DuPont H.L., Ericsson C.D., Mathewson J.J. et al. Rifaximin: a nonabsorbed antimicrobial in the therapy of travelers' diarrhea // *Digestion.* – 1998. – Vol. 59. – P. 708–714.
11. DuPont H.L., Zhi-Dong Jiang, Okhuysen P.C. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of rifaximin to prevent travelers' diarrhea // *Ann. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 142. – P. 805–812.
12. Festi D., Vestito A., Mazzella G. et al. Management of hepatic encephalopathy: focus on antibiotic therapy // *Bacterial flora in digestive disease.* Focus on rifaximin / Eds. C. Scarpignato, A. Lanas. – Basel: Karger, 2006. – P. 148–161.

Многообещающим – с учетом достижения высокой концентрации препарата в желудочной слизи – является включение в эти схемы рифаксими́на. Однако оценка эффективности его использования в 10–14-дневных схемах эрадикации требует проведения дополнительных специальных исследований [14].

Наконец, экспериментальным путем было доказано, что ректальное и пероральное применение рифаксими́на уменьшает транслокацию бактерий из кишечника и снижает риск развития некротизирующего панкреатита. Признано целесообразным проведение двойных слепых плацебоконтролируемых исследований для изучения эффективности применения рифаксими́на с этой целью в клинической практике [34].

Заключение

Таким образом, невоссасывающийся антибиотик Альфа Нормикс (рифаксими́н) с позиций фармакокинетики и фармакодинамики обладает рядом преимуществ по сравнению с системно действующими антибиотиками. В настоящее время определен перечень гастроэнтерологических заболеваний (инфекционная диарея, синдром избыточного роста бактерий, дивертикулярная болезнь и хронические воспалительные заболевания кишечника, печеночная энцефалопатия), при которых эффективность данного препарата подтверждена согласно требованиям доказательной медицины. Этот круг заболеваний может быть существенно расширен после проведения дополнительных клинических исследований.

13. *Frieri G., Pimpo M.T., Scarpignato C.* Management of colonic diverticular disease // Bacterial flora in digestive disease. Focus on rifaximin / Eds. C. Scarpignato, A. Lanas. — Basel: Karger, 2006. — P. 89–103.
14. *Gasbarrini A., Gasbarrini G., Pelosini I., Scarpignato C.* Eradication of *Helicobacter pylori*: are rifaximin-based regimens effective? // Bacterial flora in digestive disease. Focus on rifaximin / Eds. C. Scarpignato, A. Lanas. — Basel: Karger, 2006. — P. 207–220.
15. *Giacometti A., Ferrieri A., Cirioni O.* et al. Treatment of diarrhea in AIDS patients: double-blind clinical trial // Farmaci & Terapia Int. J. Drugs Ther. — 1993. — Vol. 10. — P. 107–109.
16. *Gionchetti P., Rizello F., Ferrieri A.* et al. Rifaximin in patients with moderate or severe ulcerative colitis refractory to steroid-treatment; a double-blind, placebo-controlled trial // Dig. Dis. Sci. — 1999. — Vol. 44. — P. 1220–1221.
17. *Gionchetti P., Rizello F., Lammers K.M.* et al. Antimicrobials in the management of inflammatory bowel disease // Bacterial flora in digestive disease. Focus on rifaximin / Eds. C. Scarpignato, A. Lanas. — Basel: Karger, 2006. — P. 120–134.
18. *Guslandi M., Giollo P., Testoni P.A.* Corticosteroid-sparing effect of rifaximin, a nonabsorbable oral antibiotic in active ulcerative colitis: preliminary clinical experience // Curr. Ther. Res. — 2004. — Vol. 65. — P. 292–296.
19. *Jiang Z.D., DuPont H.L.* Rifaximin: in vitro and in vivo antibacterial activity — a review // Chemotherapy. — 2005. — Vol. 51 (suppl. 1). — P. 67–72.
20. *Johnson S., Schriever Ch., Galang M.* Interruption of recurrent *Clostridium difficile* associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. Brief report // Clin. Infect. Dis. — 2007. — Vol. 44. — P. 1–3.
21. *Lanas A., Scarpignato C.* Microbial flora in NSAID-induced intestinal damage. A role for antibiotics // Bacterial flora in digestive disease. Focus on rifaximin / Eds. C. Scarpignato, A. Lanas. — Basel: Karger, 2006. — P. 221–247.
22. *Latella G., Pimpo M.T., Sottili S.* et al. Rifaximin improves symptoms of acquired uncomplicated diverticular disease of the colon // Int. J. Colorectal Dis. — 2003. — Vol. 18. — P. 55–62.
23. *Lin H.C.* Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome // JAMA. — 2004. — Vol. 292. — P. 852–858.
24. *Lukas M., Konecny M., Zboril V.* Rifaximin in patients with mild to moderate activity of ulcerative colitis: An open label study // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 122 (suppl. 1). — P. 434.
25. *Lupascu A., Gabrielli M., Lauritano C.* et al. Hydrogen glucose breath test to detect small intestinal overgrowth: a prevalence case-control study in irritable bowel syndrome // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2005. — Vol. 22. — P. 1157–1160.
26. *Mas A.* Hepatic encephalopathy: from pathophysiology to treatment // Bacterial flora in digestive disease. Focus on rifaximin / Eds. C. Scarpignato, A. Lanas. — Basel: Karger, 2006. — P. 135–147.
27. *Mas A., Rhodes J., Sunyer L.* et al. Comparison of rifaximin and lactiol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial // J. Hepatol. — 2003. — Vol. 38. — P. 51–58.
28. *McCallum R., Schultz C., Sostarich S.* Evaluating the role of small intestinal bacterial overgrowth in diarrhea predominant irritable bowel syndrome patients using the glucose breath test // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 128 (suppl. 2). — P. 460.
29. *Papi C., Ciaco A., Koch M.* et al. Efficacy of rifaximin in the treatment of symptomatic diverticular disease of the colon. A multicentre double-blind placebo-controlled trial // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1995. — Vol. 9. — P. 33–39.
30. *Papi C., Ciaco A., Koch M.* et al. Efficacy of rifaximin on symptoms of uncomplicated diverticular disease of the colon. A pilot multicentre open trial // Ital. J. Gastroenterol. — 1992. — Vol. 24. — P. 452–456.
31. *Porta E., Germano A., Ferrieri A., Koch M.* The natural history of diverticular disease of the colon: a role for antibiotics in preventing complications? A retrospective study // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. — 1994. — Vol. 16. — P. 33–39.
32. *Rizello F., Gionchetti P., Venturi A.* et al. Rifaximin systemic absorption in patients with ulcerative colitis // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1998. — Vol. 54. — P. 91–93.
33. *Scarpignato C., Pelosini I.* Experimental and clinical pharmacology of rifaximin, a gastrointestinal selective antibiotic // Bacterial flora in digestive disease. Focus on rifaximin / Eds. C. Scarpignato, A. Lanas. — Basel: Karger, 2006. — P. 15–39.
34. *Scarpignato C., Pelosini I.* Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic: pharmacology and clinical potential // Chemotherapy. — 2005. — Vol. 51 (suppl. 1). — P. 36–66.
35. *Shafraan I., Johnson L.* An open-label evaluation of rifaximin in the treatment of active Crohn's disease // Curr. Med. Res. Opin. — 2005. — Vol. 21. — P. 1165–1169.
36. *Steffen R., Sack D.A., Riopel L.* et al. Therapy of travelers diarrhea with rifaximin on various continents // Am. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 98. — P. 1073–1078.
37. *Surawicz C.M.* Antibiotics-associated diarrhea and pseudomembranous colitis: are they less common with poorly absorbed antimicrobials? // Chemotherapy. — 2005. — Vol. 51 (suppl. 1). — P. 81–89.
38. *Taylor D., Bourgeois A.L., Ericsson Ch.D.* 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. — Vol. 74. — P. 1060–1066.
39. *Williams R., Rizzello F., Venturi A.* et al. Antibiotic of the efficacy and safety of rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy: a double-blind, randomized, dose-finding multi-centre study // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2000. — Vol. 12. — P. 203–208.
40. *Wingate D., Phillips S.E., Lewis S.J.* et al. Guidelines for adults on self-medication for the treatment of acute diarrhea // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2001. — Vol. 15. — P. 773–782.