

Применение рифаксими́на сопровождается снижением риска осложнений цирроза печени и увеличением общей выживаемости у пациентов с печеночной энцефалопатией

S. H. Kang^{1,2,*} | Y. B. Lee^{3,*} | J.-H. Lee¹ | J. Y. Nam¹ | Y. Chang¹ | H. Cho¹ | J.-J. Yoo¹ | Y. Y. Cho¹ | E. J. Cho¹ | S. J. Yu¹ | M. Y. Kim² | Y. J. Kim¹ | S. K. Baik² | J.-H. Yoon¹

*Адреса для корреспонденции:

Prof. J-H Lee, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea. Email: pindra@empal.com или JHLeeMD@gmail.com

Сведения о финансировании

Настоящее исследование выполнено на средства гранта Университетской клиники Сеульского национального университета (номер гранта: 3020160190 [2016-1388]) и Программы поддержки Корейской ассоциации изучения болезней печени.

Резюме

Общая информация: Рифаксимин может снижать риск осложнений, связанных с портальной гипертензией, подавляя избыточный рост бактерий в тонкой кишке.

Цель: Оценить связь рифаксими́на с риском летального исхода и осложнениями цирроза печени.

Методы: Мы провели ретроспективное исследование с участием 1042 пациентов с печеночной энцефалопатией (ПЭ): 421 пациент без гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК; когорта без ГЦК) и 621 пациент с ГЦК (когорта ГЦК). Первичной конечной точкой была общая выживаемость; вторичными конечными точками — рецидив ПЭ и развитие спонтанного бактериального перитонита (СБП), гепаторенального синдрома (ГРС) и кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода.

Результаты: В когорте без ГЦК 145 пациентов получали рифаксимин и лактулозу (группа рифаксими́на), а 276 пациентов получали только лактулозу (контрольная группа). Многофакторный анализ показал, что применение рифаксими́на сопровождалось значимым снижением риска летального исхода (скорректированное отношение рисков [ОРкорр] 0,697; $P = 0,024$) и сокращало риск рецидивирующей ПЭ (ОРкорр 0,452; $P < 0,001$), СБП (ОРкорр 0,210; $P < 0,001$) и кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (ОРкорр 0,425; $P = 0,011$), чего не наблюдалось в отношении ГРС (ОРкорр 0,598; $P = 0,08$). В когорте ГЦК 173 пациента получали рифаксимин и лактулозу, а 448 пациентов — только лактулозу. Применение рифаксими́на не влияло на риск летального исхода (ОРкорр 1,177; $P = 0,121$). Рифаксимин снижал риск СБП (ОРкорр 0,323; $P < 0,001$), чего не наблюдалось в отношении кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (ОРкорр 0,660; $P = 0,104$) или рецидивирующей ПЭ (ОРкорр 0,689; $P = 0,057$). Риск диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*, не различался между группами (ОРкорр 0,028; $P = 0,338$).

Выводы: У пациентов без ГЦК применение рифаксими́на достоверно сопровождалось увеличением общей выживаемости и снижением риска спонтанного бактериального перитонита, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и рецидивирующей печеночной энцефалопатии.

¹ Кафедра внутренних болезней и Научно-исследовательский институт болезней печени, медицинский факультет Сеульского национального университета, Сеул, Корея

² Кафедра внутренних болезней, медицинский факультет в Вонджу, Университет Ёнсе, Вонджу, Корея

³ Кафедра внутренних болезней, Медицинский центр США Бунданг, Университет США, Соннам, Корея

* Эти два автора внесли равный вклад в данную работу.

Выпускающим редактором данной статьи была профессор Грейс Вонг (Grace Wong). Статья была принята к публикации после полноценного рецензирования.

1 | ВВЕДЕНИЕ

Цирроз печени является одной из ведущих причин смерти во всем мире. Заболевание сопровождается значительным снижением качества жизни, связанного с состоянием здоровья, и создает существенную нагрузку на систему здравоохранения.¹ Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, смертность от цирроза печени занимает 12-е место в мире, составив более 1 миллиона человек в 2012 г.² Расходы на лечение цирроза печени в 2008 г. колебались от 14 млн. до 2 млрд. долларов США в зависимости от этиологии заболевания.³ Портальная гипертензия может способствовать развитию осложнений цирроза печени, включая асцит, печеночную энцефалопатию (ПЭ), спонтанный бактериальный перитонит (СБП), гепаторенальный синдром (ГРС) и кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода.⁴ Радикальным способом лечения терминальной стадии цирроза печени является трансплантация печени.⁵ Однако во многих странах мира трансплантация все еще не выполняется, а в тех странах, где ее проведение возможно, потребность в органе намного превосходит предложение, так что высокая стоимость трансплантации делает ее малодоступной. Кроме того, помимо этиотропных препаратов (напр., пероральные противовирусные препараты для лечения гепатита В и связанного с ним цирроза печени)⁶ или лечения, показанного в конкретных случаях (напр., неселективные бета-адреноблокаторы [НСБАБ] или эндоскопическая перевязка варикозно расширенных вен пищевода [ЭПРВП]), есть не так много препаратов, которые могут увеличить общую выживаемость у пациентов с декомпенсированным циррозом печени.^{7,8}

В нескольких недавно проведенных исследованиях у пациентов с циррозом печени отмечены прогрессирующие изменения кишечной микробиоты, которые могут быть вовлечены в патогенез осложнений цирроза печени.^{9,10} Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке у пациентов с циррозом печени встречается часто, распространенность колеблется от 30 до 70 %.¹¹ Это состояние может увеличивать кишечную проницаемость и кишечную транслокацию бактерий, а также повышать уровень эндотоксинов и циркулирующих провоспалительных цитокинов, способствуя тем самым развитию осложнений цирроза печени, связанных с портальной гипертензией.^{12,13} В данном контексте, пероральные антибактериальные препараты могут помочь сократить избыточный рост микрофлоры в тонкой кишке и предотвратить осложнения цирроза печени. В проспективном исследовании установлено, что селективная деконтаминация кишечника препаратом из группы фторхинолонов (ноर्फлоксацин) эффективно предотвращает рецидив СБП.¹⁴ Однако внедрение профилактики норфлоксацином в широкую практику может привести к развитию антибиотикорезистентных бактерий, так как норфлоксацин является антибиотиком системного действия.

Рифаксимин, полусинтетическое производное рифамицина, минимально всасывается в системный кровоток и обладает активностью *in vitro* против широкого спектра аэробных и анаэробных кишечных бактерий. При применении рифаксими́на существует лишь низкий риск развития системной устойчивости бактерий.^{15,16} Следовательно, у пациентов с циррозом печени, независимо от его этиологии, рифаксимин может снижать риск осложнений, связанных с портальной гипертензией, увеличивая выживаемость пациентов с циррозом печени на поздних стадиях. Действительно, в недавно проведенном рандомизированном двойном-слепом клиническом исследовании рифаксимин поддерживал ПЭ в состоянии ремиссии и снижал риск связанной с ПЭ госпитализации.¹⁷ Более того, новое открытое исследование поддерживающей терапии подтвердило безопасность и эффективность рифаксими́на в снижении риска рецидива ПЭ.¹⁸ Однако всестороннее изучение общего эффекта рифаксими́на на крупной когорте пациентов с циррозом печени пока не проведено.

Цель настоящего исследования — оценить, может ли рифаксимин увеличить общую выживаемость и снизить риск развития различных осложнений цирроза печени, помимо печеночной энцефалопатии (ПЭ), у пациентов с декомпенсированным циррозом печени.

2 | МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 | Пациенты

Мы провели ретроспективное когортное исследование. Первоначально в исследование было включено 1467 последовательных пациентов с диагнозом ПЭ на фоне цирроза печени, поправившихся после лекарственной терапии, проведенной в одной специализированной клинике (Университетская клиника Сеульского национального университета, Сеул, Корея) с января 2010 г. по июнь 2015 г. (Рисунок 1). Оставшиеся 1042 пациента составили выборку нашего исследования. Критерии исключения перечислены в приложении S1. Поскольку применявшиеся схемы лечения по-разному влияли на общую выживаемость пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) или без нее (Рисунок S1), что подтверждалось графиками взаимодействия между наличием ГЦК и эффектом от применения рифаксими́на (Рисунок S2), общая когорта была разделена на группу пациентов без ГЦК и пациентов с ГЦК, и далее влияние рифаксими́на анализировали отдельно в каждой группе. По наличию ГЦК на момент развития ПЭ были выделены две когорты: когорта ГЦК и когорта без ГЦК. Пациентов также разделили на группы в соответствии со схемами лечения ПЭ: группа рифаксими́на (пациенты, получавшие рифаксимин и лактулозу) и контрольная группа (пациенты, получавшие лактулозу без рифаксими́на). Выбор тактики лечения ПЭ, в том числе применения рифаксими́на, проводился по усмотрению лечащего врача. Таким образом, группа рифаксими́на включала всех пациентов, с ГЦК или без, получавших лечение рифаксими́ном (600 мг 2 р/сут) и лактулозой (30–60 мл 3 р/сут); в контрольную группу вошли все пациенты, получавшие только лактулозу. Врачи давали указания пациентам подобрать дозу лактулозы таким образом, чтобы у них был полуоформленный стул 2–3 раза в сутки для предупреждения рецидива ПЭ. Дозу лактулозы оценивали на каждом визите в клинику.

Цирроз печени диагностировали по клиническим признакам: (i) количество тромбоцитов менее 100 000/мкл и ультразвуковые признаки цирроза печени, включая затупленный узловатый край печени, в сочетании со спленомегалией (межполюсный диаметр ≥ 12 см) или (ii) клинические признаки портальной гипертензии, такие как асцит, варикозные вены пищевода или желудка и ПЭ.¹⁹ Наличие асцита подтверждали ультразвуковым исследованием или компьютерной томографией (КТ) брюшной полости, а варикозные вены оценивали с помощью эзофагогастродуоденоскопии или динамической КТ брюшной полости.

ПЭ диагностировали по нейромышечным симптомам и по критериям West Haven (ПЭ: степень ≥ 2 , ремиссия ПЭ: степень 0 или 1), основанным на изменениях в уровне сознания, мышления и поведения. Отметки о ПЭ, включая спутанность сознания и потерю памяти у пациентов, были найдены в «историях болезни».

2.2 | Клинические исходы и последующая оценка

Первичной конечной точкой нашего исследования была общая выживаемость. К вторичным конечным точкам относились рецидивы ПЭ и развитие СБП, ГРС и кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода. Определения клинических исходов представлены в приложении S1.

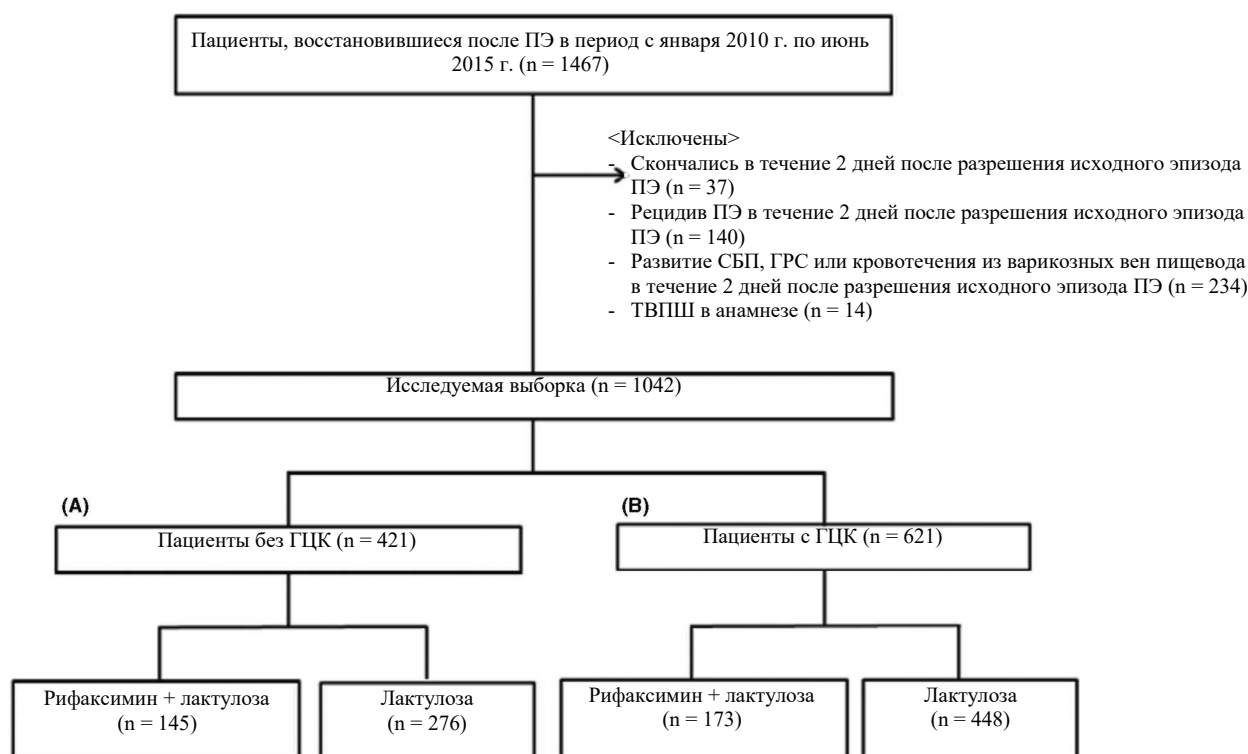


РИСУНОК 1 Схема отбора пациентов. Пациенты исключались из исследования, если у них развивалось событие первичной или вторичной конечной точки, в том числе, СБП, ГРС или кровотечение из варикозных вен пищевода, в течение 2 дней после разрешения ПЭ, диагностированной на момент начала исследования, или если им ранее было проведено трансяремное внутрипеченочное портосистемное шунтирование. А — пациенты без ГЦК, получавшие рифаксимин и лактулозу ($n = 145$), либо только лактулозу ($n = 276$). В — пациенты с ГЦК, получавшие рифаксимин и лактулозу ($n = 173$), либо только лактулозу ($n = 448$). ПЭ — печеночная энцефалопатия; СБП — спонтанный бактериальный перитонит; ГРС — гепаторенальный синдром; ТВППШ — трансяремное внутрипеченочное портосистемное шунтирование; ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома

Индексной датой наблюдения считалась дата выписки из стационара после полного разрешения эпизода ПЭ, диагностированного на момент начала исследования. Все исходы оценивались при максимальной продолжительности наблюдения. Дату смерти по любой причине извлекали из медицинской карты пациента или узнавали в Корейском Министерстве государственного управления и внутренних дел. Датой события считалась дата первого события после индексной даты. Уровень потребления лекарственных препаратов рассчитывали путем деления общего количества дней применения препарата на временной интервал. Для определения приверженности терапии использовали пороговую величину уровня потребления препаратов $> 80\%$.²⁰

Были проанализированы такие клинические характеристики пациентов как возраст, пол, медицинский анамнез и результаты лабораторных анализов до начала лечения. По данным стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования определяли оценку по классификации Чайлда — Тюркотта — Пью и стадию по классификации TNM. Стадию по классификации TNM определяли в соответствии с Руководством Американского объединенного онкологического комитета по стадийности злокачественных новообразований (7-е издание). Исследование было одобрено Экспертным советом Университетской клиники Сеульского национального университета (H-1605-021-760), информированное согласие пациентов на участие в исследовании не требовалось. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

2.3 | Статистический анализ

Когорты с ГЦК и без ГЦК были проанализированы отдельно с использованием критерия хи-квадрат и независимого t-критерия для оценки различий в клинических характеристиках между группой рифаксимины и группой лактулозы. Для оценки их влияния на конечные точки использовали модели пропорциональных рисков Кокса. В многофакторный анализ включали ковариаты с $P < 0,05$ в однофакторном анализе.

С помощью процедуры Каплана-Мейера (с цензурированием пациентов, потерянных для наблюдения) были рассчитаны совокупные показатели выживаемости, частоты рецидивов ПЭ, развития СБП, ГРС и кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода. Различия между группами сравнивали с помощью логарифмического рангового критерия.

В отсутствие рандомизации, для корректировки различий между группами пациентов использовали обратную вероятность оценки взвешенного лечения, определяемую индексом соответствия.^{21,22} Для каждого пациента был рассчитан индекс соответствия с помощью модели логистической регрессии, включавшей исходные характеристики. С помощью веса обратной вероятности, рассчитанного для каждого пациента на основании индекса соответствия, две группы были уравновешены (Таблица S1). После определения веса обратной вероятности была произведена оценка баланса исходных характеристик в двух группах и затем подобраны взвешенные модели пропорциональных рисков Кокса.

Для статистически значимых первичных исходов было рассчитано число пролеченных больных на одного излеченного (ЧБНЛ) по формуле: 1/различия риска. Величина $P < 0,05$ считалась статистически значимой. Статистические анализы выполнялись с помощью пакета программ SPSS для Windows, версия 22.0 (SPSS Инк., Чикаго, Иллинойс, США), и языка программирования R, версия 3.2.0 (Основы языка программирования R для статистических вычислений, Вена, Австрия).

3 | РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 | Исходные характеристики

В это исследование был включен 421 пациент без ГЦК (когорта без ГЦК) и 621 пациент с ГЦК (когорта ГЦК). В когорте без ГЦК 145 пациентов получали комбинированную терапию рифаксимином и лактулозой (группа рифаксимины), а 276 пациентов получали только лактулозу (контрольная группа). Эти две группы не различались по среднему возрасту, распределению по полу и этиологии цирроза печени (Таблица A1). Исходно доля пациентов с ПЭ в анамнезе в группе рифаксимины была выше, чем в контрольной группе (31,7 % по сравнению с 22,1 %, $P = 0,04$). Оценка по шкале Чайлда — Тюркотта — Пью значимо не различалась между группами.

В когорте ГЦК ($n = 621$) 173 пациента получали комбинированную терапию рифаксимином и лактулозой (группа рифаксимины), а 448 пациентов получали только лактулозу (контрольная группа). Исходные характеристики в двух группах были сопоставимы, за исключением доли пациентов с эпизодами ПЭ в анамнезе, которая была выше в контрольной группе (Таблица 1B). Оценка по шкале Чайлда — Тюркотта — Пью и стадии по TNM значимо не различались между группами.

Медиана продолжительности наблюдения составила 18,0 месяцев (межквартильный размах 4,3–36,3 месяца) в когорте без ГЦК и 4,4 месяца (межквартильный размах 1,3–16,4 месяца) в когорте ГЦК.

На момент до начала лечения доли пациентов с расширенными венами пищевода, по поводу которых были предприняты профилактические меры (ЭПРВП или НСБАБ), значимо не различались между группами ни в когорте без ГЦК, ни в когорте ГЦК. Также была сопоставима распространенность тромбоза воротной вены (ТВВ) в когортах с ГЦК и без ГЦК. Большинство пациентов с хроническим вирусным гепатитом В получали

противовирусную терапию в соответствии с международными клиническими рекомендациями.^{23,24} Уровень потребления рифаксими́на превышал 80 %, что указывает на хорошую приверженность терапии, как в когорте ГЦК, так и в когорте без ГЦК.

3.2 | Общая выживаемость

За период наблюдения в когорте без ГЦК скончались 210 (49,8 %) пациентов: 53 в группе рифаксими́на и 157 в контрольной группе. Совокупная вероятность выживания через 12, 24, 36 и 48 месяцев составила 70,3 %, 67,6 %, 64,1 % и 63,4 % в группе рифаксими́на и 63,0 %, 54,3 %, 47,8 % и 44,9 % в контрольной группе, соответственно (Рисунок 2А). Однофакторный анализ показал, что применение рифаксими́на (отношение рисков [ОР] 0,690; 95 % доверительный интервал [ДИ] 0,505–0,944; $P = 0,02$) и класс А/В по классификации Чайлда — Тюркотта — Пью (по сравнению с классом С по Чайлду — Тюркотту — Пью) связаны со значимым снижением риска летального исхода (ОР 0,560; 95 % ДИ 0,422–0,741; $P < 0,001$). Многофакторный анализ показал, что прием рифаксими́на сопровождается снижением риска летального исхода (скорректированное ОР [ОР_{корр}] 0,697; 95 % ДИ 0,510–0,954; $P = 0,024$) после поправки на класс по Чайлду — Тюркотту — Пью (Таблицы 2А и S2А).

Анализ экономической эффективности показал, что для увеличения коэффициента выживаемости на 1 человека в год необходимо пролечить рифаксими́ном 9,6 пациентов (т.е. ЧБНЛ = 9,6). Расходы на лечение рифаксими́ном составили 7440 долларов США в год. Для пациентов без ГЦК дополнительные затраты на увеличение продолжительности жизни 1 пациента с ПЭ составили 71 424 долларов США за 1 год.

В когорте ГЦК за период наблюдения скончался 501 (80,6 %) пациент: 130 в группе рифаксими́на и 371 в контрольной группе. Совокупная вероятность выживания через 12, 24, 36 и 48 месяцев составила 38,2 %, 27,7 %, 26,0 % и 24,9 % в группе рифаксими́на и 35,9 %, 25,0 %, 19,6 % и 18,1 % в контрольной группе, соответственно (Рисунок 2В). Однофакторный анализ показал, что высокая активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) (≥ 40 МЕ/л), наличие ПЭ в анамнезе, класс С по Чайлду — Тюркотту — Пью TNM были значимо связаны с риском летального исхода; применение рифаксими́на не было связано с риском смерти. Многофакторный анализ показал, что прием рифаксими́на не сопровождается снижением риска летального исхода (ОР_{корр} 1,177; 95 % ДИ 0,958–1,447; $P = 0,121$) после поправки на класс по Чайлду — Тюркотту — Пью и стадию по TNM (Таблицы 2А и S2В).

В общей когорте ($n = 1042$) прием рифаксими́на был связан со значимым снижением риска летального исхода даже после поправки на эффект взаимодействия до и после взвешивания обратной вероятности ($P = 0,047$ и $0,036$, соответственно) (Таблица S3).

3.3 | Осложнения портальной гипертензии

В когорте без ГЦК после разрешения исходного эпизода ПЭ рецидив ПЭ развился у 115 пациентов: у 23 пациентов в группе рифаксими́на и у 92 в контрольной группе. В группе рифаксими́на отмечался значительно меньший риск рецидива ПЭ, чем в контрольной группе (ОР 0,449; 95 % ДИ 0,284–0,711; $P < 0,001$) (Рисунок 3, левый верхний график). В многофакторном анализе прием рифаксими́на был независимым отрицательным фактором риска рецидива ПЭ (ОР_{корр} 0,452; 95 % ДИ 0,286–0,715; $P < 0,001$) (Таблица 2А). Эти данные указывают на то, что для предотвращения рецидива ПЭ в течение 1 года необходимо пролечить рифаксими́ном 6,1 пациента (т.е. ЧБНЛ = 6,1).

За период наблюдения у 128 пациентов без ГЦК развился СБП: у 10 (6,8 %) пациентов в группе рифаксими́на и у 118 (42,7 %) в контрольной группе. У пациентов, получавших рифаксими́н, вероятность развития СБП была значительно ниже (ОР 0,213; 95 % ДИ 0,111–0,408; $P < 0,001$), чем у пациентов, получавших только лактулозу (Рисунок 3, правый верхний график). Многофакторный регрессионный анализ Кокса показал, что

прием рифаксими́на сопровождается значимым снижением риска развития СБП (ОР_{корр} 0,210; 95 % ДИ 0,110–0,402; $P < 0,001$) после поправки на наличие сахарного диабета и класс по Чайлду — Тюркотту — Пью (Таблица 2А). Эти данные указывают на то, что для предотвращения СБП в течение 1 года необходимо пролечить рифаксимином 5,4 пациента (т.е. ЧБНЛ = 5,4).

Всего в когорте без ГЦК кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода возникло у 64 пациентов: у 11 (7,5 %) пациентов в группе рифаксими́на и у 53 (19,2 %) в контрольной группе. За период наблюдения у пациентов, получавших рифаксими́н, вероятность развития кровотечения была значительно ниже, чем у пациентов контрольной группы (ОР 0,402; 95 % ДИ 0,210–0,770; $P = 0,006$) (Рисунок 3, левый нижний график). В многофакторном анализе прием рифаксими́на (ОР_{корр} 0,425; 95 % ДИ 0,220–0,821; $P = 0,011$) был независимым отрицательным фактором риска кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода в когорте без ГЦК после поправки на наличие варикозно расширенных вен пищевода, профилактические меры (ЭПРВП или НСБАБ) и исходную активность АЛТ (Таблица 2А).

ТАБЛИЦА 1 Исходные характеристики пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) и без нее в соответствии с терапевтической группой

(А) Пациенты когорты без ГЦК			
	Рифаксими́н + лактулоза N = 145	Лактулоза N = 276	Значение <i>p</i>
Возраст (лет) ^a	58,60 ± 11,49	60,22 ± 12,04	0,163
Мужчины	92 (63,4)	167 (60,5)	0,628
Этиология цирроза печени			
Вирусная	64 (44,1)	126 (45,6)	0,471
Алкогольная	55 (37,9)	90 (32,6)	
Прочее	26 (17,9)	60 (21,7)	
ПЭ в анамнезе	46 (31,7)	61 (22,1)	0,041
Оценка по шкале Чайлда — Тюркотта — Пью ^b	10,0 (8,0–11,0)	10,0 (8,2, 11,0)	0,089
Класс по Чайлду — Тюркотту — Пью			
А	7 (4,8)	8 (2,9)	0,429
В	63 (43,4)	111 (40,2)	
С	75 (51,7)	157 (56,8)	
АГ	35 (24,1)	66 (23,9)	1,000
СД	46 (31,7)	90 (32,6)	0,940
АЛТ, МЕ/л			
< 40	101 (69,7)	183 (66,3)	0,557
≥ 40	40 (30,3)	93 (33,7)	
Альбумин, г/дл			
< 3,3	54 (37,2)	84 (30,4)	0,157
≥ 3,3	91 (62,8)	192 (69,6)	
Общий билирубин, мг/дл			
< 1,6	38 (26,2)	56 (20,3)	0,166
≥ 1,6	107 (73,8)	220 (79,7)	
ПВ, МНО			
< 1,3	47 (32,4)	84 (30,4)	0,677
≥ 1,3	98 (67,6)	192 (69,6)	
Наличие варикозно расширенных вен пищевода	81 (55,9)	150 (54,3)	0,589
Профилактические меры при наличии расширенных вен пищевода (ЭПРВП или НСБАБ)	68 (46,9)	113 (40,9)	0,241
Тромбоз воротной вены	11 (7,6)	13 (4,7)	0,275

(продолжение)

Эти данные указывают на то, что для предотвращения эпизода кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода в течение 1 года необходимо пролечить рифаксимином 11,0 пациентов (т.е. ЧБНЛ = 11,0).

Всего ГРС развился у 71 пациента без ГЦК: у 15 (10,3 %) пациентов в группе рифаксимины и у 56 (20,3 %) в контрольной группе. Хотя различия не достигли статистической значимости, риск развития ГРС в группе рифаксимины был несколько ниже, чем в контрольной группе (ОР 0,594; $P = 0,077$) (Рисунок 3, правый нижний график).

ТАБЛИЦА 1 (продолжение)

(В) Пациенты когорты с ГЦК

	Рифаксимин + лактулоза N = 173	Лактулоза N = 448	Значение <i>p</i>
Возраст, лет ^a	63,28 ± 9,8	64,23 ± 9,9	0,332
Мужчины	143 (82,6)	351 (78,3)	0,278
Этиология цирроза печени			
Вирусная	134 (77,4)	353 (78,7)	0,926
Алкогольная	24 (13,9)	59 (13,2)	
Прочее	15 (8,7)	36 (8,0)	
ПЭ в анамнезе	52 (30,0)	61 (13,6)	< 0,001
Оценка по шкале Чайлда — Тюркотта — Пью ^b	9,0 [8,0–11,0]	10,0 [8,0–11,0]	0,053
Класс по Чайлду — Тюркотту — Пью			
A	4 (2,3)	10 (2,2)	0,361
B	83 (47,9)	187 (41,7)	
C	86 (49,7)	251 (56,0)	
АГ	43 (24,8)	143 (31,9)	0,104
СД	59 (34,1)	168 (37,5)	0,487
Стадия по TNM			
I	39 (22,5)	71 (15,9)	0,120
II	45 (26,0)	128 (28,6)	
III	44 (25,4)	145 (32,4)	
IV	45 (26,0)	104 (23,2)	
АЛТ, МЕ/л			
< 40	84 (48,6)	183 (40,9)	0,099
≥ 40	89 (51,4)	265 (59,1)	
Альбумин, г/дл			
< 3,3	51 (29,5)	125 (27,9)	0,696
≥ 3,3	122 (70,5)	323 (72,1)	
Общий билирубин, мг/дл			
< 1,6	46 (26,6)	106 (23,7)	0,447
≥ 1,6	127 (73,4)	342 (76,3)	
ПВ, МНО			
< 1,3	48 (27,7)	111 (24,8)	0,447
≥ 1,3	125 (72,3)	337 (75,2)	
Наличие варикозно расширенных вен пищевода			
Профилактические меры при наличии расширенных вен пищевода (ЭПРВП или НСБАБ)	55 (31,8)	113 (29,7)	0,609
Тромбоз воротной вены	27 (15,6)	66 (14,7)	0,784

Данные представлены в количестве (%) пациентов, если не указано иное. АЛТ — аланинаминотрансфераза; ЭПРВП — эндоскопическая перевязка варикозно расширенных вен пищевода; ПЭ — печеночная энцефалопатия; МНО — международное нормализованное отношение; ПВ — протромбиновое время; НСБАБ — неселективные бета-адреноблокаторы.

^aДанные представлены в виде среднего (± стандартное отклонение).

^bДанные представлены в виде медианы [25-й, 75-й перцентиль].

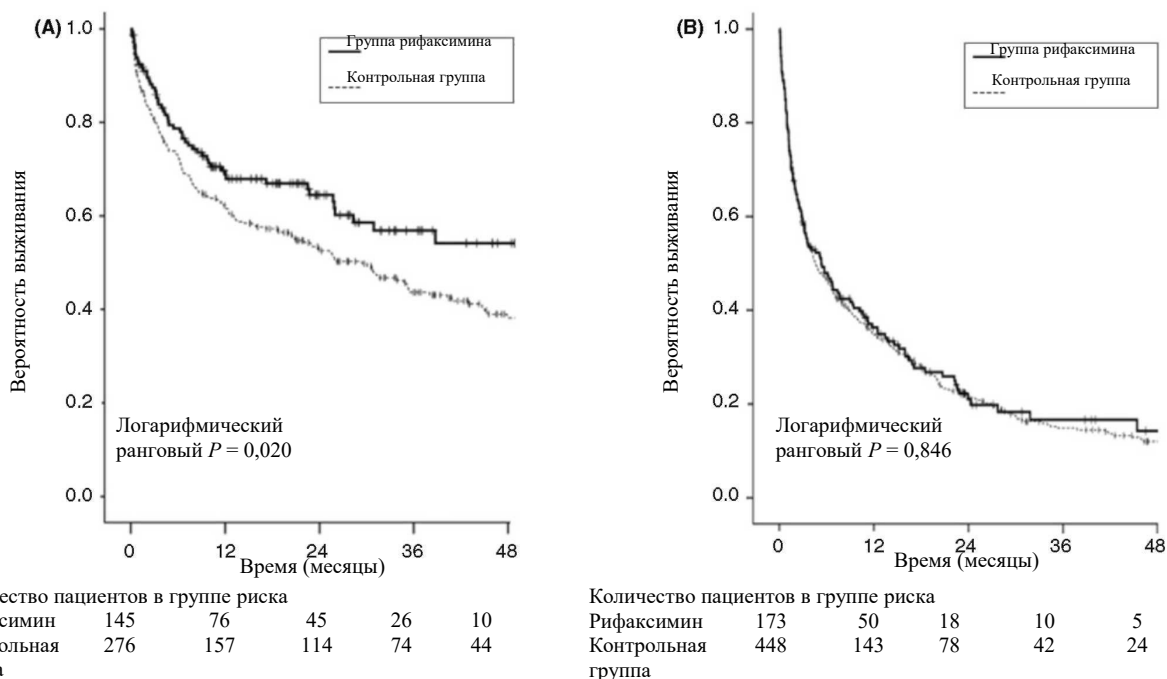


РИСУНОК 2 Оценки общей выживаемости методом Каплана — Мейера по терапевтическим группам. Сплошными линиями указана общая выживаемость в группе рифаксимины, пунктирными — общая выживаемость в контрольной группе. А — когорта без ГЦК; в группе рифаксимины общая выживаемость значительно выше, чем в контрольной группе. В — когорта ГЦК; аналогичная общая выживаемость в группе рифаксимины и в контрольной группе

В когорте ГЦК у 164 пациентов развился рецидив ПЭ после разрешения исходного эпизода ПЭ: у 33 (19,0 %) пациентов в группе рифаксимины и у 131 (29,2 %) в контрольной группе. ОР для рецидива ПЭ в группе рифаксимины по сравнению с контрольной группой составило 0,656 (95 % ДИ 0,448–0,961; $P = 0,030$) (Рисунок 4, левый верхний график). В многофакторном анализе прием рифаксимины характеризовался тенденцией к снижению риска рецидива ПЭ (ОР_{корр} 0,689; 95 % ДИ 0,469–1,013; $P = 0,057$) (Таблица 2В). Эти данные указывают на то, что для предотвращения рецидива ПЭ в течение 1 года необходимо пролечить рифаксимином 9,3 пациента (т.е. ЧБНЛ = 9,3).

За период наблюдения у 227 пациентов с ГЦК развился СБП: у 22 (12,7 %) пациентов в группе рифаксимины и у 205 (48,7 %) в контрольной группе. У пациентов, получавших рифаксимин, вероятность развития СБП была значительно ниже, чем в контрольной группе (ОР 0,323; 95 % ДИ 0,208–0,502; $P < 0,001$) (Рисунок 4, правый верхний график). Многофакторный регрессионный анализ значимых переменных Кокса показал, что прием рифаксимины сопровождается снижением риска развития СБП (ОР_{корр} 0,383; 95 % ДИ 0,245–0,600; $P < 0,001$) после поправки на класс по Чайлду — Тюркотту — Пью и стадию по TNM (таблица 2В). Эти данные указывают на то, что для предотвращения СБП в течение 1 года необходимо пролечить рифаксимином 3,7 пациента (т.е. ЧБНЛ = 3,7).

Всего кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода возникло у 105 пациентов с ГЦК: у 19 (10,9 %) пациентов в группе рифаксимины и у 86 (19,1 %) в контрольной группе. За период наблюдения у пациентов, получавших рифаксимин, вероятность развития кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода была значительно ниже, чем в контрольной группе (ОР 0,604; 95 % ДИ 0,367–0,993; $P = 0,047$) (Рисунок 4, левый нижний график). Многофакторный анализ показал, что после поправки на наличие варикозно расширенных вен, профилактические меры (ЭПРВП или НСБАБ), наличие ТВВ, пол и стадию ГЦК по TNM прием рифаксимины не являлся независимым прогностическим фактором кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (ОР_{корр} 0,660; $P = 0,104$) (Таблица 2В). В группе рифаксимины наблюдалась тенденция к

снижению риска развития ГРС по сравнению с контрольной группой в когорте ГЦК, но различия не были статистически значимы (ОР 0,812; $P = 0,292$) (Рисунок 4, правый нижний график).

Во всей когорте связь между приемом рифаксими́на и клиническими исходами, включая рецидив ПЭ ($P < 0,001$), СБП ($P < 0,001$) и кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода ($P = 0,001$), была статистически значимой (Таблица S4A).

3.4 | Анализ взвешенной оценки на основе обратной вероятности

После корректировки с использованием взвешенной оценки обратной вероятности в когорте без ГЦК исходные характеристики, включая долю пациентов с эпизодом ПЭ в анамнезе, стали более сбалансированными (Таблица S1A). В многофакторном взвешенном регрессионном анализе Кокса применение рифаксими́на сопровождалось значимым снижением риска летального исхода (ОР_{корр} 0,718; 95 % ДИ 0,520–0,992; $P = 0,044$) и рецидива ПЭ (ОР_{корр} 0,461; 95 % ДИ 0,288–0,740; $P = 0,001$), СБП (ОР_{корр} 0,222; 95 % ДИ 0,114–0,435; $P < 0,001$) и кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (ОР_{корр} 0,387; 95 % ДИ 0,197–0,758; $P = 0,006$), чего не наблюдалось в отношении ГРС (ОР_{корр} 0,568; $P = 0,057$) (Таблица S5A).

ТАБЛИЦА 2 Переменные, независимо связанные с конечными точками у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) и без нее

(А) Пациенты когорты без ГЦК

Переменная	Многофакторный регрессионный анализ Кокса		
	Подгруппа	ОР (95 % ДИ)	Значение <i>p</i>
Общая выживаемость			
Рифаксимин	Да или нет	0,697 (0,510–0,954)	0,024
Класс по Чайлду — Тюркотту — Пью	А/В или С	0,562 (0,424–0,745)	< 0,001
Рецидив ПЭ			
Рифаксимин	Да или нет	0,452 (0,286–0,715)	< 0,001
СД	Да или нет	1,477 (1,017–2,145)	0,041
Спонтанный бактериальный перитонит			
Рифаксимин	Да или нет	0,210 (0,110–0,402)	< 0,001
СД	Да или нет	1,530 (1,076–2,175)	0,018
Класс по Чайлду — Тюркотту — Пью	А/В или С	0,475 (0,313–0,656)	< 0,001
Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода			
Рифаксимин	Да или нет	0,425 (0,220–0,821)	0,011
Наличие варикозно расширенных вен пищевода	Да или нет	3,203 (1,728–5,935)	< 0,001
Профилактические меры (ЭПРВП или НСБАБ)	Да или нет	0,537 (0,303–0,955)	0,034
Наличие ТВВ	Да или нет	1,528 (0,542–0,306)	0,423
Активность АЛТ в сыворотке крови (МЕ/л)	< 40 или ≥ 40	0,361 (0,178–0,734)	0,005
Гепаторенальный синдром			
Рифаксимин	Да или нет	0,595 (0,334–1,060)	0,078
Активность АЛТ в сыворотке крови (МЕ/л)	< 40 или ≥ 40	0,544 (0,307–0,964)	0,037

(продолжение)

В когорте ГЦК исходные характеристики стали более сбалансированными между группами после поправки со взвешиванием по обратной вероятности лечения (Таблица S1B). В многофакторном взвешенном регрессионном анализе Кокса прием рифаксими́на не был связан со снижением риска летального исхода (ОР_{корр} 1,213; $P = 0,073$) (Таблица

S5B). Рифаксимин не был связан со значимым снижением риска кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (ОРкорр 0,701; $P = 0,200$) или ГРС (ОРкорр 0,983; $P = 0,934$), но сопровождался значимым снижением риска развития рецидива ПЭ (ОРкорр 0,653; 95 % ДИ 0,434–0,982; $P = 0,041$) и СБП (ОРкорр 0,337; 95 % ДИ 0,208–0,546; $P < 0,001$) у пациентов с ГЦК (Таблица S5B).

Во всей когорте связь применения рифаксими́на с клиническими исходами, включая общую выживаемость ($P = 0,036$), ПЭ ($P < 0,001$), СБП ($P < 0,001$) и кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода ($P = 0,028$), была подтверждена результатами взвешивания на основе обратной вероятности (Таблицы S3B и S4B).

3.5 | Нежелательные явления

У восьми пациентов в период наблюдения развилась диарея, ассоциированная с *S. difficile* (1 пациент в группе рифаксими́на и 7 в контрольной группе).

ТАБЛИЦА 2 (продолжение)

(B) Пациенты когорты ГЦК			
Переменная	Многофакторный регрессионный анализ Кокса		
	Подгруппа	ОР (95 % ДИ)	Значение p
Общая выживаемость			
Рифаксимин	Да или нет	1,177 (0,958–1,447)	0,121
Класс по Чайлду — Тюркотту — Пью	A/B или C	0,478 (0,399–0,573)	< 0,001
Стадия по TNM	I или II	0,556 (0,405–0,764)	< 0,001
	I или III	0,251 (0,184–0,343)	< 0,001
	I или IV	0,140 (0,101–0,194)	< 0,001
Рецидив ПЭ			
Рифаксимин	Да или нет	0,689 (0,469–1,013)	0,057
Стадия по TNM	I или IV	0,490 (0,294–0,816)	0,006
Спонтанный бактериальный перитонит			
Рифаксимин	Да или нет	0,383 (0,245–0,600)	< 0,001
Класс по Чайлду — Тюркотту — Пью	A/B или C	0,426 (0,324–0,561)	< 0,001
Стадия по TNM	I или III	0,517 (0,349–0,765)	< 0,001
	I или IV	0,394 (0,256–0,606)	< 0,001
Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода			
Рифаксимин	Да или нет	0,660 (0,400–1,089)	0,104
Наличие варикозно расширенных вен пищевода	Да или нет	1,078 (0,593–1,959)	0,806
Профилактические меры (ЭПРВП или НСБАБ)	Да или нет	1,005 (0,529–1,911)	0,988
Наличие ТВВ	Да или нет	0,775 (0,366–1,644)	0,507
Пол	Женский или мужской	0,529 (0,304–0,921)	0,024
Стадия по TNM	I или IV	3,251 (1,708–6,190)	< 0,001
Гепаторенальный синдром			
Рифаксимин	Да или нет	0,992 (0,666–1,476)	0,968
Класс по Чайлду — Тюркотту — Пью	A/B или C	0,486 (0,350–0,675)	< 0,001
Стадия по TNM	I или II	0,509 (0,302–0,858)	0,011
	I или III	0,340 (0,199–0,583)	< 0,001
	I или IV	0,235 (0,131–0,421)	< 0,001

АЛТ — аланинаминотрансфераза; ЭПРВП — эндоскопическая перевязка варикозно расширенных вен пищевода; ПЭ — печеночная энцефалопатия; ОР — отношение рисков; НСБАБ — неселективные бета-адреноблокаторы; ТВВ — тромбоз воротной вены.

Значимых различий между группами по риску возникновения диареи, ассоциированной с *S. difficile*, не выявлено ($P = 0,338$).

Из 355 пациентов, у которых развился СБП, положительные культуры асцитической жидкости были получены у 39 (11,0 %) пациентов: у 11 пациентов в группе рифаксими́на

и у 28 в контрольной группе (Таблица S6). Все случаи СБП в группе рифаксими́на были связаны с инфицированием грамотрицательными бактериями. В контрольной группе в 25 случаях выделили грамотрицательную флору, в 3 — грамположительную флору.

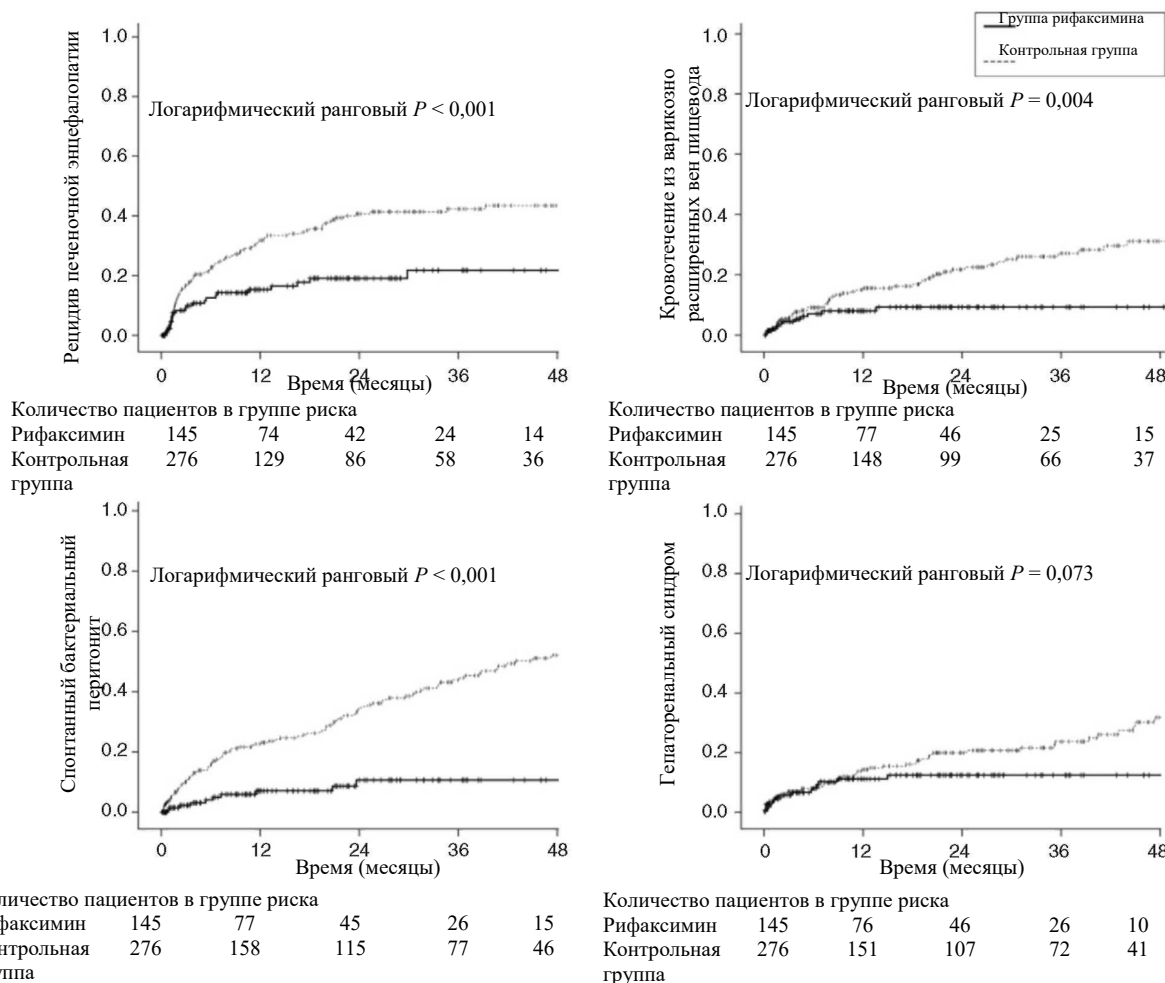


РИСУНОК 3 Оценки развития событий вторичных конечных точек методом Каплана — Мейера в соответствии с терапевтической группой в когорте без гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Сплошными линиями указаны результаты в группе рифаксими́на, пунктирными — результаты в контрольной группе. В когорте без ГЦК в группе рифаксими́на наблюдалось значимое снижение риска рецидива ПЭ (левый верхний график), СБП (левый нижний график) и кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (правый верхний график) по сравнению с контрольной группой. У пациентов, получавших рифаксимин, риск ГРС (правый нижний график) также был ниже, чем у пациентов, не принимавших рифаксимин, но различия не были статистически значимы.

4 | ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании мы изучили общее действие рифаксими́на у пациентов с ПЭ и установили, что прием рифаксими́на сопровождается снижением риска летального исхода и развития осложнений цирроза печени, включая рецидив ПЭ, СБП и кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, у пациентов без ГЦК. У пациентов с ГЦК рифаксимин не влиял на риск летального исхода, но снижал риск развития СБП.

Наше исследование показало, что прием рифаксими́на связан со снижением риска летального исхода в когорте без ГЦК, что было подтверждено анализом моделей пропорциональных рисков Кокса со взвешиванием на основе обратной вероятности. До настоящего времени эффект терапии рифаксими́ном у пациентов с циррозом печени был описан только в нескольких небольших краткосрочных исследованиях. Одно исследование показало, что 5-летняя совокупная вероятность выживания у пациентов, получавших рифаксимин ($n = 23$), выше, чем у пациентов, не принимавших рифаксимин

($n = 46$).²⁵ Эти результаты согласуются с результатами нашего исследования. Однако это исследование было проведено на выборке небольшого объема, а группу рифаксими́на сравнивали с группой плацебо, а не с группой лактулозы, как в нашем исследовании. В предыдущем исследовании также было показано, что рифаксими́н увеличивает выживаемость пациентов с циррозом печени. Значимое снижение смертности в краткосрочной перспективе в течение 10 дней после лечения наблюдалось у пациентов, получавших лактулозу в сочетании с рифаксими́ном, по сравнению с пациентами, получавшими только лактулозу.²⁶ Исследование было ограничено коротким периодом наблюдения. Напротив, в нашем исследовании медиана периода наблюдения составила 18,0 месяцев, так что мы показали влияние рифаксими́на на общую выживаемость за более длительный период наблюдения, чем в предыдущем исследовании. Мы также оценили влияние рифаксими́на на выживаемость у пациентов с ГЦК. В отличие от результатов в когорте без ГЦК, прием рифаксими́на не влиял на риск летального исхода в когорте ГЦК. После поправки на стадию по TNM, которая является наиболее важным прогностическим фактором при ГЦК, результаты не изменились.²⁷ Это может указывать на большее влияние на выживаемость пациентов с ГЦК со стороны самой опухоли, чем со стороны осложнений цирроза печени.

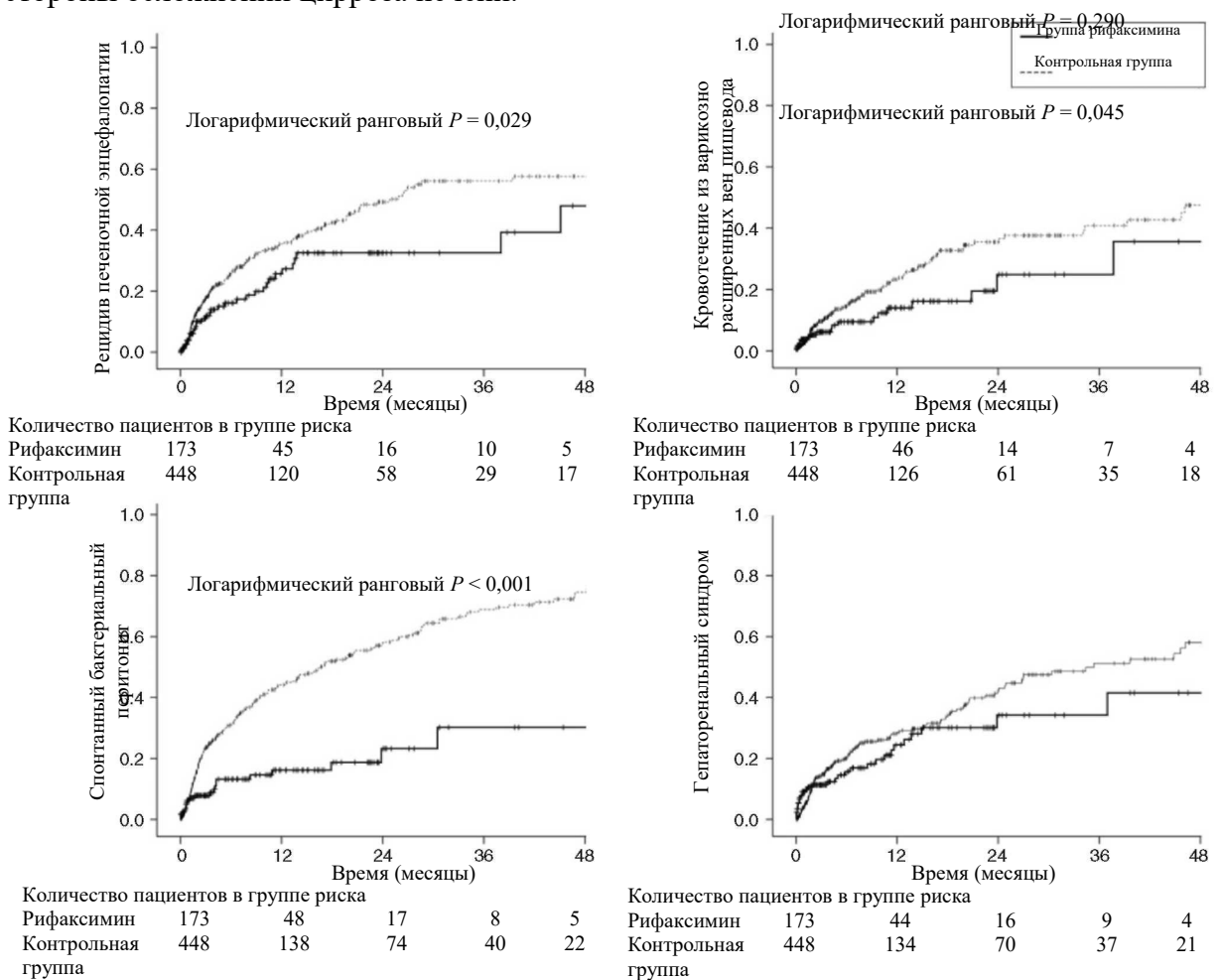


РИСУНОК 4 Оценки развития событий вторичных конечных точек методом Каплана — Мейера в соответствии с терапевтической группой в когорте гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Сплошными линиями указаны результаты в группе рифаксими́на, пунктирными — результаты в контрольной группе. В когорте ГЦК в группе рифаксими́на наблюдалось значимое снижение риска рецидива ПЭ (левый верхний график), СБП (левый нижний график) и кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (правый верхний график) по сравнению с контрольной группой. Значимых различий между группой рифаксими́на и контрольной группой в риске развития ГРС (правый нижний график) не выявлено.

У пациентов с циррозом печени часто наблюдается избыточный бактериальный рост в тонкой кишке. Это сопровождается системной эндотоксинемией, что приводит к дальнейшему прогрессированию портальной гипертензии.²⁸ В предыдущем исследовании комбинированная терапия рифаксимин и лактулозой, по сравнению с монотерапией лактулозой, значительно изменяла состав пристеночной кишечной микробиоты.²⁹ Проспективное исследование также показало, что рифаксимин снижает уровень эндотоксинов, например, липополисахаридов, и улучшает показатели системного воспаления у пациентов с циррозом печени.³⁰ Исходя из этих наблюдений, можно предположить, что рифаксимин вносит определенный вклад в поддержание баланса кишечной микробиоты и действует как важный лекарственный препарат для контроля избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Модулирующие эффекты на бактериальный состав кишечной микрофлоры могут подчеркнуть эффективность рифаксимицина в отношении кишечных токсинов, которые способствуют развитию осложнений цирроза печени.³¹ Этот эффект может улучшать гемодинамику печени и снижать риск летального исхода.

Наше исследование ясно показало, что в отношении снижения риска рецидива ПЭ и СБП в когорте без ГЦК рифаксимин обладает аддитивным эффектом по сравнению с монотерапией лактулозой. Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке и бактериальная транслокация являются основой развития СБП. Следовательно, рифаксимин, эффективно влияющий на избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, может быть полезным в плане профилактики СБП. Действительно, наше исследование показало, что прием рифаксимицина снижает риск СБП, а также является независимым фактором предотвращения кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода. В предыдущем исследовании прием рифаксимицина снижал уровень эндотоксинов и способствовал уменьшению градиента венозного давления в печени.³¹ Общеизвестно, что снижение давления в воротной вене (ниже 12 мм рт.ст.) предотвращает кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода.^{32,33} Однако мы не получили подтверждения, что рифаксимин снижает риск развития ГРС. Хотя рифаксимин может снизить эндотоксинемию посредством благоприятного изменения состава кишечной микрофлоры, он не влияет на риск развития ГРС, возможно, потому, что помимо эндотоксинемии, в патогенезе ГРС участвуют и многие другие факторы.

Риск осложнений цирроза печени (за исключением СБП) снижался при приеме рифаксимицина менее эффективно в когорте ГЦК, чем в когорте без ГЦК. Значимых различий между когортами в оценке по шкале Чайлда — Тюркотта — Пью ($P = 0,158$). В предыдущих исследованиях было установлено, что ГЦК является независимым фактором, способствующим неблагоприятному прогнозу ПЭ.^{34,35} Концентрации ароматических аминокислот у пациентов с ГЦК выше, чем у пациентов без ГЦК, что указывает на связь дисбаланса ароматических и разветвленных аминокислот с развитием ПЭ у пациентов с ГЦК.³⁶ Полагают, что наличие ГЦК дополнительно влияет на неблагоприятный исход ПЭ и снижает профилактический эффект рифаксимицина в отношении рецидива ПЭ. Наше исследование также показало, что прием рифаксимицина не является независимым отрицательным фактором риска кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода у пациентов с ГЦК. Мы предполагаем, что случаи тромбоза воротной вены были распределены между пациентами с ГЦК и без ГЦК неравномерно. В предыдущих исследованиях наличие тромбоза воротной вены было связано с неблагоприятными исходами при кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода.³⁷

В нашем исследовании влияние терапии рифаксимин на общую выживаемость было различным в когортах с ГЦК и без ГЦК (Рисунок S1). График взаимодействия выявил значимое взаимодействие между наличием ГЦК и влиянием схем лечения на общую выживаемость (Рисунок S2). В общей когорте благоприятное влияние терапии рифаксимин на общую выживаемость сохранялось даже после учета взаимодействия.

Мы оценили экономическую эффективность рифаксими́на, рассчитав ЧБНЛ и дополнительные расходы на одного пациента (7440 долларов США/год) относительно контрольной группы. Дополнительные расходы на увеличение коэффициента выживаемости одного пациента без ГЦК составили 85 560 долларов США/год. Дополнительные расходы на предотвращение осложнений, связанных с портальной гипертензией, колебались от 47 616 до 69 936 долларов США/год. Следовательно, с учетом экономической ситуации в стране, терапию рифаксими́ном можно рекомендовать для пациентов с циррозом печени с целью снижения расходов, которые несет большинство систем здравоохранения.

Основным ограничением нашего исследования является тот факт, что оно основано на данных ретроспективных наблюдений. Для уравнивания исходных характеристик мы выполнили многофакторный регрессионный анализ Кокса со взвешиванием обратной вероятности и без него. После анализов множественной регрессии и взвешивания обратной вероятности рифаксими́н стабильно показывал значимую связь с увеличением общей выживаемости и сокращением частоты осложнений, связанных с портальной гипертензией. В клинической практике рифаксими́н уже входит в состав стандартной терапии пациентов с ПЭ, так что запуск проспективного клинического исследования для сравнения рифаксими́на с контрольной группой может быть неэтичным. Во-вторых, в данное исследование были включены пациенты с высоким риском осложнений, связанных с портальной гипертензией, у которых уже был эпизод ПЭ на фоне цирроза печени в поздней стадии. Кроме того, более чем у половины пациентов с ГЦК (54,3 %) был цирроз печени класса С по Чайлду—Тюркотту—Пью, что соответствует стадии D по Барселонской клинической классификации стадий рака печени. Это может объяснить, почему в нашем исследовании чаще, чем в предыдущих, в когорте ГЦК наблюдались события конечных точек, включая 65 % смертность через 12 месяцев. Возможна систематическая ошибка выборки, так как изучаемая когорта состояла из пациентов с распространенной или рецидивирующей ГЦК, для которой характерен неблагоприятный прогноз (все пациенты получали лечение в специализированном медицинском центре). Наше исследование могло бы стать базой для запуска рандомизированного клинического исследования с участием пациентов с декомпенсированным циррозом печени без ПЭ в анамнезе. Сильной стороной настоящего исследования является то, что данные получены от большого количества пациентов. Хотя некоторые данные отсутствуют, например, оценки функционального статуса по шкале ECOG, который является важным прогностическим фактором исхода у пациентов с ГЦК, это первое исследование по оценке эффективности рифаксими́на при ГЦК. Тем не менее, поскольку это ретроспективное наблюдательное исследование, оно может только показать связь между терапией рифаксими́ном и различными клиническими исходами, включая общую выживаемость. Поэтому необходимо продолжать изыскания в формате рандомизированных проспективных исследований для уточнения благоприятного действия рифаксими́на у пациентов с портальной гипертензией. В заключение необходимо отметить, что, как показало наше исследование, у пациентов без ГЦК терапия рифаксими́ном сопровождается значимым снижением риска летального исхода и риска развития СБП, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и рецидива ПЭ. Хотя прием рифаксими́на не был связан со снижением риска летального исхода у пациентов с ГЦК, он помогал предотвратить осложнения, связанные с портальной гипертензией. Настоящим исследованием может быть положено начало крупного когортного исследования по оценке общей эффективности рифаксими́на у пациентов с ПЭ в анамнезе.

БЛАГОДАРНОСТИ

Раскрытие конфликта интересов: Отсутствует.

АВТОРСТВО

Поручитель статьи: Jeong-Hoon Lee, MD, PhD.

Участие авторов: Разработка концепции и дизайна исследования: Seong Hee Kang, Yun Bin Lee и Jeong-Hoon Lee. Сбор и анализ данных: Seong Hee Kang, Yun Bin Lee, Jeong-Hoon Lee, Joon Yeul Nam, Young Chang, Hyeki Cho, Jeong-Ju Yoo, Young Youn Cho, Eun Ju Cho, Su Jong Yu и Moon Young Kim. Интерпретация данных: Seong Hee Kang, Yun Bin Lee, Jeong-Hoon Lee, Yoon Jun Kim, Soon Koo Baik и Jung-Hwan Yoon. Подготовка рукописи: Seong Hee Kang, Yun Bin Lee и Jeong-Hoon Lee. Все авторы одобрили окончательный вариант рукописи.

ORCID

J.-H. lee  <http://orcid.org/0000-0002-0315-2080>

H. J. Kim  <http://orcid.org/0000-0001-9141-7773>

СОЧЛЕНЕННОЕ СОДЕРЖИМОЕ

Данная статья связана со статьями Juang, Kang и соавт., Wang и соавт. и Borentain и соавт. Ознакомьтесь с этими статьями можно по ссылкам: <https://doi.org/10.1111/apt.14325>, <https://doi.org/10.1111/apt.14343>, <https://doi.org/10.1111/apt.14353> и <https://doi.org/10.1111/apt.14516>.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, Sharma A, Agarwal R. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2007;45:549-559.
2. Mathers CD, Lopez AD, Murray CJL. The burden of disease and mortality by condition: data, methods, and results for 2001. In: Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL, eds. *Global Burden of Disease and Risk Factors*. Washington, DC: International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank. 2006:68-72.
3. Minino AM, Xu J, Kochanek KD, Tejada-Vera B. Death in the United States. *NCHS Data Brief*. 2007;2009:1-8.
4. Garcia-Tsao G, Lim JK; Members of Veterans Affairs Hepatitis CRCP. Management and treatment of patients with cirrhosis and portal hypertension: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1802-1829.
5. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44:217-231.
6. Guan R, Lui HF. Treatment of hepatitis B in decompensated liver cirrhosis. *Int J Hepatol*. 2011;2011:918017.
7. Lo GH, Chen WC, Lin CK, et al. Improved survival in patients receiving medical therapy as compared with banding ligation for the prevention of esophageal variceal rebleeding. *Hepatology*. 2008;48:580-587.
8. Thiele M, Krag A, Rohde U, Gluud LL. Meta-analysis: banding ligation and medical interventions for the prevention of rebleeding from oesophageal varices. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:1155-1165.
9. Chen Y, Yang F, Lu H, et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology*. 2011;54:562-572.
10. Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol*. 2014;60:940-947.

11. Giannelli V, Di Gregorio V, Iebba V, et al. Microbiota and the gut-liver axis: bacterial translocation, inflammation and infection in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20:16795-16810.
12. Garcia-Tsao G, Lee FY, Barden GE, Cartun R, West AB. Bacterial translocation to mesenteric lymph nodes is increased in cirrhotic rats with ascites. *Gastroenterology*. 1995;108:1835-1841.
13. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology*. 2005;41:422-433.
14. Soriano G, Guarner C, Teixido M, et al. Selective intestinal decontamination prevents spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 1991;100:477-481.
15. Gerard L, Garey KW, DuPont HL. Rifaximin: a nonabsorbable rifamycin antibiotic for use in nonsystemic gastrointestinal infections. *Expert Rev Ant Infect Ther*. 2005;3:201-211.
16. Debbia EA, Maioli E, Roveta S, Marchese A. Effects of rifaximin on bacterial virulence mechanisms at supra- and sub-inhibitory concentrations. *J Chemother*. 2008;20:186-194.
17. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2010;362:1071-1081.
18. Bajaj JS, Barrett AC, Bortey E, Paterson C, Forbes WP. Prolonged remission from hepatic encephalopathy with rifaximin: results of a placebo crossover analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:39-45.
19. Jung KS, Kim SU, Ahn SH, et al. Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan). *Hepatology*. 2011;53:885-894.
20. Spence MM, Makarem AF, Reyes SL, et al. Evaluation of an outpatient pharmacy clinical services program on adherence and clinical outcomes among patients with diabetes and/or coronary artery disease. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014;20:1036-1045.
21. Sjolander A. Propensity scores and M-structures. *Stat Med* 2009;28:1416-1420; author reply 20-3.
22. Curtis LH, Hammill BG, Eisenstein EL, Kramer JM, Anstrom KJ. Using inverse probability-weighted estimators in comparative effectiveness analyses with observational databases. *Med Care*. 2007;45:S103-S107.
23. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016;63:261-283.
24. Zhuang H. Updates of EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2012;20:427-429.
25. Vlachogiannakos J, Viazis N, Vasianopoulou P, Vafiadis I, Karamanolis DG, Ladas SD. Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28:450-455.
26. Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, Srivastava S, Goyal R, Sarin SK. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1458-1463.
27. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2012;379:1245-1255.
28. Bauer TM, Schwacha H, Steinbrückner B, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in human cirrhosis is associated with systemic endotoxemia. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2364-2370.
29. Bajaj JS, Hylemon PB, Ridlon JM, et al. Colonic mucosal microbiome differs from stool microbiome in cirrhosis and hepatic encephalopathy and is linked to cognition and inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;303:G675-G685.
30. Kalambokis GN, Mouzaki A, Rodi M, et al. Rifaximin improves systemic hemodynamics and renal function in patients with alcohol-related cirrhosis and ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:815-818.

31. Vlachogiannakos J, Saveriadis AS, Viazis N, et al. Intestinal decontamination improves liver haemodynamics in patients with alcohol-related decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:992-999.
32. Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology.* 1990;99:1401-1407.
33. Feu F, Garcia-Pagan JC, Bosch J, et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet.* 1995;346:1056-1059.
34. Yoneyama K, Nebashi Y, Kiuchi Y, Shibata M, Mitamura K. Prognostic index of cirrhotic patients with hepatic encephalopathy with and without hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci.* 2004;49:1174-1180.
35. Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Predictors of nonresponse to lactu-lose in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22:526-531.
36. Watanabe A, Higashi T, Sakata T, Nagashima H. Serum amino acid levels in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 1984;54:1875-1882.
37. Said A, Williams J, Holden J, et al. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol.* 2004;40:897-903.

ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Дополнительная вспомогательная информация представлена в формате онлайн на соответствующей вкладке для данной статьи.

Указание для цитирования: Kang SH, Lee YB, Lee J-H, et al. Rifaximin treatment is associated with reduced risk of cirrhotic complications and prolonged overall survival in patients experiencing hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46:845-855. <https://doi.org/10.1111/apt.14275>