

Рифаксимин обладает потенциалом для предотвращения осложнений цирроза печени

Стивен Л. Фламм (Steven L. Flamm), Кевин Д. Маллен (Kevin D. Mullen), Зеев Хеймансон (Zeev Heimanson) и Арун Дж. Саньял (Arun J. Sanyal)

Адрес для корреспонденции

Стивен Л. Фламм

Северо-Западный университет, Медицинский факультет Файнберга, 676 Норс, Сэнт Клэр, Аркес 19-041, Чикаго, штат Иллинойс 60611, США

s-flamm@northwestern.edu

Кевин Д. Маллен

Университет Западной Вирджинии, Моргантаун, штат Западная Вирджиния, США

Зеев Хеймансон

Salix Pharmaceuticals, Бриджуотер, Нью-Джерси, США

Арун Дж. Саньял

Университет содружества Вирджинии, Ричмонд, штат Вирджиния, США

Резюме

Основная информация: для осложнений, связанных с циррозом печени, характерен плохой прогноз. В ходе нашего анализа мы изучили потенциальный эффект рифаксими́на в отношении снижения риска развития осложнений, связанных с циррозом печени.

Методы: взрослые пациенты с циррозом печени и печеночной энцефалопатией (ПЭ) в стадии ремиссии были рандомизированы на получение рифаксими́на в дозе 550 мг два раза в день или плацебо в течение 6 месяцев; допускалось сопутствующее применение лактулозы. В ходе вторичного анализа было изучено время до развития осложнений, связанных с циррозом печени (ПЭ, спонтанный бактериальный перитонит (СБП), варикозное кровотечение, острое повреждение почек/гепаторенальный синдром). В ходе анализа подгрупп оценивали эффективность в отношении отдельных исходных характеристик заболевания.

Результаты: среди пациентов, получавших рифаксимин (n = 140) и плацебо (n = 159),

53,6% и 49,1% соответственно на исходном уровне имели ≥ 12 баллов по модели

терминальной стадии заболевания печени (MELD) и международное нормализованное

отношение (МНО) $\geq 1,2$. Асцит на исходном уровне наблюдался у 36,4% (группа рифаксими́на) и 34,6% (группа плацебо) пациентов. У пациентов с оценкой ≥ 12 по MELD

и МНО $\geq 1,2$ рифаксимин снижал относительный риск любого первого осложнения, возникшего во время исследования, на 59% [отношение рисков (ОР) = 0,41, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,25–0,67; $p < 0,001$] по сравнению с плацебо. Для пациентов асцитом на исходном уровне рифаксимин снижал относительный риск любого первого осложнения, возникшего во время исследования, на 42% по сравнению с плацебо (ОР = 0,58, 95% ДИ: 0,34–1,0; $p = 0,045$). В некоторых подгруппах наблюдалось снижение относительного риска следующих осложнений: СБП, варикозного кровотечения и острого повреждения почек/гепаторенального синдрома при применении рифаксими́на по сравнению с плацебо, хотя в исследовании сообщалось о небольшом числе случаев этих явлений.

Вывод: рифаксимин может снижать частоту осложнений, связанных с циррозом печени, и рецидивов явной ПЭ.

[идентификационный номер в ClinicalTrials.gov: NCT00298038.]

Ключевые слова: антибиотик, цирроз печени, декомпенсация, печеночная энцефалопатия, рифаксимин

Получено: 13 февраля 2018 г.; дата принятия пересмотренной рукописи: 9 августа 2018 г.

Введение

Цирроз печени имеет две фазы: компенсированную фазу с благоприятным прогнозом и декомпенсированную фазу с плохим прогнозом (медиана выживаемости > 12 лет и ~ 2 года соответственно).^{1,2} Переход от компенсированного цирроза печени к декомпенсированному характеризуется появлением осложнений, включая асцит, печеночную энцефалопатию (ПЭ), варикозное расширение вен и варикозное кровотечение, а также спонтанный бактериальный перитонит (СБП),²⁻⁴ которые связаны со значительной заболеваемостью и смертностью.⁵⁻¹² В отношении пациентов с циррозом печени было продемонстрировано, что частота повторной госпитализации в течение 30 дней увеличивается с ростом числа осложнений, связанных с циррозом, от 11,1% у пациентов без осложнений до 24,3% у пациентов по крайней мере с тремя

осложнениями.¹³ Асцит является наиболее распространенным осложнением цирроза.1 Возникновение асцита связано с показателем смертности 38% и 78% у больных циррозом через 2 года и 5 лет соответственно.¹⁴ Асцит также связан с повышенным риском развития других осложнений цирроза печени, включая гепаторенальный синдром, СБП, варикозное расширение вен и варикозное кровотечение.^{15–18}

Печеночная энцефалопатия - это неврологическое осложнение цирроза печени, которое поражает 30-70% больных.^{19,20} У пациентов могут наблюдаться клинически не выраженные (минимальная или скрытая ПЭ; степень 1 по критериям West-Haven) или более тяжелые (явная ПЭ; степень 2-4 по критериям West-Haven) симптомы.²⁰ Среди пациентов с циррозом печени, обращающихся за неотложной помощью, при наличии ПЭ риск госпитализации значительно выше, чем при отсутствии ПЭ [отношение шансов (ОР) = 4,4, 95% доверительный интервал (ДИ): 4,3–4,5; $p < 0,01$].²¹

Считается, что кишечная микрофлора участвует в развитии цирроза печени и связанных с ним осложнений.^{22,23} Проницаемость кишечника играет определенную роль в развитии бактериальной транслокации и, возможно, осложнений цирроза печени; действительно, транслокация эндотоксинов у больных циррозом печени повышается.²⁴⁻²⁷ В одном проспективном исследовании у пациентов с более тяжелым циррозом печени (т. е. у пациентов с декомпенсированным циррозом, госпитализированных пациентов) отмечалась значительно большая концентрация эндотоксинов в сыворотке крови, чем у пациентов с компенсированным циррозом ($p < 0,0001$); наблюдалась положительная корреляция между концентрацией эндотоксинов и оценкой по модели терминальной стадии заболевания печени [MELD; рассчитано с использованием трех лабораторных показателей: международное нормализованное отношение (МНО), сывороточный креатинин и сывороточный билирубин].^{28,29} Кроме того, в одноцентровом проспективном исследовании у пациентов с циррозом печени наблюдалась положительная корреляция концентрации эндотоксинов в сыворотке крови с тяжестью ПЭ.³⁰ Таким образом, очевидно, что эндотоксины могут опосредовать осложнения цирроза печени, в том числе и ПЭ.

Рифаксимин - это антибиотик местного действия, назначаемый в качестве вторичной профилактики взрослым пациентам с циррозом печени и явной ПЭ в анамнезе.³¹ Рифаксимин достоверно снижал концентрацию эндотоксина по сравнению с исходным уровнем у пациентов с циррозом печени через 8 недель лечения ($p = 0,02$).³² У пациентов с циррозом и предшествующими эпизодами явной ПЭ рифаксимин достоверно снижал риск рецидива явной ПЭ и связанной с ней госпитализации по сравнению с плацебо через 6 месяцев терапии ($p < 0,001$ и $p = 0,01$ соответственно).³³ В ретроспективном исследовании пациентов с циррозом рифаксимин в комбинации с лактулозой ассоциировался со значительно сниженным риском смертности по сравнению с применением только лактулозы [скорректированное отношение риска (ОР) = 0,70; 95% ДИ: 0,51–0,95; $p = 0,02$].³⁴ Кроме того, на протяжении 18 месяцев наблюдения (медиана) рифаксимин в сочетании с лактулозой значительно снижал риск рецидива явной ПЭ и СБП по

сравнению с применением только лактулозы (явная ПЭ: ОР = 0,45, 95% ДИ: 0,28-0,71; $p < 0,001$; СБВ: ОР = 0,21, 95% ДИ: 0,11–0,41; $p < 0,001$).³⁴

Цирроз печени и его осложнения (например, ПЭ) оказывают существенно сказываются на экономическом, социальном и личностном аспекте жизни пациентов, а также на их семьях и на лицах, осуществляющих за ними уход.³⁵ Учитывая, что число первичных профилактических методов лечения, предотвращающих осложнения цирроза печени, весьма ограничено, важно узнать, обладает ли рифаксимин потенциалом снижения риска развития ряда осложнений цирроза, включая ПЭ, СБП, варикозное кровотечение и гепаторенальный синдром.^{36,37} Так, целью настоящего анализа являлась оценка потенциального влияния рифаксими́на на снижение риска развития осложнений цирроза печени (в том числе ПЭ, СБП, варикозного кровотечения, острого повреждения почек/гепаторенального синдрома) у пациентов с явным ПЭ в анамнезе. Поскольку оценка по MELD часто используется для определения прогноза у пациентов с циррозом и помогает определить приоритетность пациентов для трансплантации печени,^{38, 39} а возникновение асцита у пациентов с циррозом связано с последующим развитием других осложнений цирроза (например, СБП, варикозного кровотечения, гепаторенального синдрома),¹⁵⁻¹⁸ данный вторичный анализ оценки эффективности рифаксими́на в качестве профилактики осложнений у пациентов с циррозом был основан на исходных оценках по MELD/значении МНО, а также наличии асцита.

Методы

Пациенты и дизайн исследования

Подробная информация о популяции пациентов, критерии включения и исключения, а также дизайн исследования были опубликованы в других источниках.³³ Вкратце, в

исследование включали взрослых пациентов с циррозом печени, имевших в анамнезе ≥ 2

эпизодов явной ПЭ (оценка по шкале Конна ≥ 2) за 6 месяцев до скрининга, но в

настоящее время находящихся в стадии ремиссии ПЭ (оценка по шкале Конна ≤ 1), с

оценкой ≤ 25 по MELD на момент начала исследования. Критерии невключения

включали активный СБП или необходимость ежедневной профилактической терапии СБП, почечную недостаточность (сывороточный креатинин $> 2,0$ мг/дл), анемию (гемоглобин < 8 г/дл), гиповолемию или любые электролитные нарушения, способные повлиять на психическое состояние пациента. По дизайну данное исследование представляло собой рандомизированное, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование III фазы, в котором изучался рифаксимин 550 мг (Xifaxan®, Salix Pharmaceuticals, Bridgewater, NJ, США) или плацебо, вводившиеся два раза в сутки в течение 6 месяцев. Во время исследования было разрешено сопутствующее применение лактулозы. Как сообщалось ранее, протокол исследования получил одобрение экспертного совета организации или комитета по этике в каждом центре; исследование было проведено в соответствии с руководящими принципами международной конференции по гармонизации.³³ Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие.

Оценки

Визиты в клинику происходили на 7-й и 14-й дни, а затем каждые 2 недели до 168-го дня (окончание лечения), с дополнительными визитами на 42-й, 70-й, 98-й, 126-й и 154-й дни. В качестве первичной конечной точки было выбрано время до прорывного эпизода явной

ПЭ (т. е. увеличение оценки по шкале Конна от ≤ 1 в исходном состоянии до ≥ 2 или

увеличение оценки по шкале Конна и шкале тяжести астериксиса на 1 степень у пациентов с исходной оценкой 0 по шкале Конна). Другие распространенные осложнения цирроза (например, СБП, варикозное кровотечение и острое повреждение почек/гепаторенальный синдром) были дополнительно проанализированы в ходе вторичного анализа по исходным характеристикам тяжести заболевания согласно шкале MELD, значению МНО и наличию асцита. Информация обо всех осложнениях, за исключением ПЭ, была собрана из отчетов о нежелательных событиях (НЯ) (которые включали любое прекращение лечения из-за осложнений цирроза). Исследователь собрал информацию об этих НЯ исходя из стандартных рекомендаций по диагностике данных явлений (например, УЗИ брюшной полости для асцита, эндоскопия для выявления варикозного расширения вен пищевода или варикозного кровотечения, а также оценка асцитической жидкости (полученной парацентезом)) для выявления СБП. Риск

осложнений цирроза сравнивали в подгруппах пациентов с оценкой ≥ 12 по MELD и МНО $\geq 1,2$ и оценкой < 12 по MELD и МНО $< 1,2$, либо с наличием или отсутствием асцита на исходном уровне. Для анализа подгрупп, основанного на оценке по MELD/значению МНО, было использовано пороговое значение > 12 по MELD, поскольку в первоначальное исследование включали только пациентов с оценкой \leq по MELD, а медиана оценки по MELD составляла 13,1 для рифаксимины и 12,4 для плацебо. Кроме того, в качестве внутреннего индикатора использовался порог МНО $\geq 1,2$ для обеспечения того, чтобы оценка по MELD отражала изменения функционального состояния печени, и можно было избежать включения пациентов с имеющейся первичной почечной дисфункцией, не связанной с циррозом.

Статистический анализ

Популяция пациентов, предназначенных для получения терапии, (intent-to-treat (ИТТ)) включала всех пациентов, рандомизированных на лечение и получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата. Демографические и исходные характеристики были обобщены с использованием описательной статистики. Время до первого эпизода, возникшего во время исследования, прорывного эпизода явной ПЭ (первичная конечная точка эффективности) или других осложнений цирроза печени (например, СБП, варикозного кровотечения и острого повреждения почек/гепаторенального синдрома) у пациентов, получающих рифаксимин или плацебо, анализировалось с использованием модели пропорциональных рисков Кокса, устанавливающей двусторонний тест на уровне значимости 0,05 с предположением о пропорциональных рисках. Для каждой группы лечения использовались методы Каплана–Мейера для времени до развития явления, чтобы оценить долю пациентов, у которых произошел прорывной эпизод явной ПЭ на 28-й, 56-й, 84-й, 140-й и 168-й дни. Данные о пациентах, которые завершили исследование без прорывного эпизода явной ПЭ, были переведены в категорию цензурируемых на 6 месяце. С пациентами, которые прекратили исследование по другим причинам (например, из-за НЯ, по запросу пациента, по причине трансплантации печени), связывались через 6

месяцев после рандомизации, чтобы выяснить, произошел ли прорывной эпизод явной ПЭ или другой исход (например, смерть).

Результаты

В общей сложности в популяцию ИТТ было включено 299 пациентов [рифаксимин (n = 140), плацебо (n = 159)].³³ Демографические и исходные характеристики между группами в целом были сопоставимы (таблица 1). О сопутствующем применении лактулозы во время исследования сообщили 91,4% и 91,2% пациентов, получавших рифаксимин или

плацебо соответственно. Исходная оценка ≥ 12 по MELD и МНО $\geq 1,2$ отмечались у

сопоставимой доли пациентов, получавших рифаксимин или плацебо [53,6% (n = 75) и 49,1% (n = 78)]. Примерно у одной трети пациентов в каждой группе лечения на исходном уровне имелся асцит.

Для пациентов с оценкой ≥ 12 по MELD и МНО $\geq 1,2$ ОР для времени до любого первого

осложнения цирроза печени, возникшего во время исследования в группе рифаксимины (n = 75) и плацебо (n = 78), составило 0,41, что указывает на снижение относительного риска на 59% при применении рифаксимины на протяжении 6 месяцев лечения; $p < 0,001$ [Рис.1(a)].

Рифаксимин ассоциировался с 68% снижением относительного риска развития явной ПЭ

на протяжении 6 месяцев лечения у пациентов с оценкой ≥ 12 по MELD и МНО $\geq 1,2$

(таблица 2). При объединении данных о явлениях (например, СБП, варикозном кровотечении и остром повреждении почек/гепаторенальном синдроме) у этих пациентов наблюдалась тенденция к снижению относительного риска всех осложнений, не

связанных с ПЭ (оценка ≥ 12 по MELD и МНО $\geq 1,2$); однако это снижение не достигло

статистической значимости [ОР = 0,46, 95% ДИ: 0,18-1,17; $p = 0,10$; Рис.1(b)].

У пациентов с оценкой < 12 по MELD и значением МНО $< 1,2$ рифаксимин снижал относительный риск первого осложнения, связанного с циррозом, возникшего в ходе

исследования, на 74% на протяжении 6 месяцев лечения [Рис.1(с)], хотя это снижение не достигло статистической значимости ($p = 0,06$).

У пациентов с оценкой < 12 по MELD и МНО $< 1,2$ наблюдалось небольшое число явлений, что затрудняло определение относительного риска ряда отдельных осложнений [ПЭ ($n = 10$), острое повреждение почек/гепаторенальный синдром ($n = 1$), варикозное расширение вен, варикозное кровотечение и желудочно-кишечное кровотечение ($n = 2$), СБП ($n = 0$)]. Однако рифаксимин снижал относительный риск явной ПЭ у этих пациентов на протяжении 6 месяцев лечения (87%) по сравнению с пациентами в группе плацебо (таблица 2).

У пациентов с асцитом на исходном уровне лечение рифаксимином во время исследования сопровождалось снижением относительного риска первого осложнения цирроза на 42% на протяжении 6 месяцев лечения по сравнению с пациентами в группе плацебо [Рис. 2(a)].

Для пациентов без асцита на исходном уровне лечение рифаксимином во время исследования снижало относительный риск первого осложнения цирроза на 61% на протяжении 6 месяцев лечения по сравнению с пациентами в группе плацебо [Рис. 2(b)].

Кроме того, лечение рифаксимином на протяжении 6 месяцев снижало относительный риск явной ПЭ на 48% и 68% у пациентов с исходным асцитом и без него соответственно (таблица 2). Другие осложнения цирроза имели место лишь у небольшого числа пациентов, как с исходным асцитом, так и без него (СБП, варикозное кровотечение и острое повреждение почек/гепаторенальный синдром; таблица 2). В то время как снижение числа осложнений, по-видимому, было вызвано уменьшением числа явлений, связанных с ПЭ, учитывая небольшое число сообщений о явлениях, не связанных с ПЭ, объединенный анализ показал снижение относительного риска осложнений, не связанных с ПЭ, на 63% у пациентов с исходным асцитом, хотя это снижение не достигло статистической значимости [ОР = 0,37, 95% ДИ: 0,13-1,08, $p = 0,06$; Рис. 2(c)].

У пациентов без исходного асцита не наблюдалось значимой разницы относительного риска осложнений, не связанных с ПЭ [ОР = 0,86, 95% ДИ: 0,26-2,83; $p = 0,81$; Рис. 2 (d)].

В подгруппе пациентов с исходным асцитом СБП наблюдался у четырех пациентов (все пациенты относились к группе плацебо; $p = 0,03$), а в подгруппе пациентов без исходного асцита - у трех пациентов (группа рифаксимины, $n = 2$; группа плацебо, $n = 1$). Время начала СБП ($n = 7$ в общей сложности) в этом исследовании колебалось от 13-го до 152-го дня; только у одного пациента (группа плацебо) СБП имелся в анамнезе.

Обсуждение

При лечении больных циррозом для снижения общего риска развития осложнений необходимы профилактические средства. Учитывая роль МНО-контролируемой оценки по MELD в определении прогноза у пациентов с циррозом³⁸ и то, что наличие асцита связано с последующим развитием других осложнений цирроза (например, СБП, варикозного кровотечения, гепаторенального синдрома),¹⁵⁻¹⁸ в этом вторичном анализе

оценивалась эффективность рифаксими́на 550 мг два раза в сутки на протяжении 6 месяцев в качестве профилактики осложнений у пациентов с циррозом, исходя из исходного МНО, оценки по MELD и наличия асцита.

В течение 6 месяцев лечения рифаксимин снижал относительный риск любого первого осложнения цирроза, наблюдавшегося в ходе исследования, у пациентов с оценкой ≥ 12

MELD и МНО $\geq 1,2$ по сравнению с плацебо. Аналогичным образом, рифаксимин снижал

относительный риск любого первого осложнения цирроза у пациентов с исходным асцитом и без него. Выводы в этих подгруппах были обусловлены включением ПЭ в анализ. Отдельный объединенный анализ, исключавший ПЭ, выявил тенденцию к снижению относительного риска при применении рифаксими́на в любой подгруппе по MELD, однако это снижение не достигло статистической значимости. Возможно, это объясняется тем, что осложнения, не связанные с ПЭ, наблюдались только у небольшого числа пациентов. Как и ожидалось в отношении осложнения ПЭ, рифаксимин на протяжении 6 месяцев лечения значительно снижал относительный риск его рецидива в обеих подгруппах по MELD и обеих подгруппах асцита.

В этом исследовании число пациентов во всех подгруппах, у которых наблюдались отдельные осложнения цирроза, не связанные с ПЭ (например, СБП, варикозное кровотечение, острое повреждение почек/гепаторенальный синдром), было невелико. Хотя по данным этого исследования нельзя однозначно утверждать о том, что рифаксимин снижает частоту осложнений цирроза, не связанных с ПЭ, наблюдалась тенденция к снижению относительного риска, не достигшему статистической значимости, что предположительно связано с небольшим числом явлений. Таким образом, это говорит в пользу целесообразности изучения возникновения явлений, не связанных с ПЭ, в будущих исследованиях достаточной мощности с большим числом пациентов. Однако результаты другого исследования показали, что у пациентов, получавших рифаксимин, отмечалась значительно меньшая частота острого повреждения почек и гепаторенального синдрома по сравнению с пациентами, не получавшими рифаксимин ($p = 0,02$ и $p = 0,01$ соответственно).⁴⁰ Аналогичным образом, в настоящем исследовании применение рифаксими́на сопровождалось уменьшением относительного риска в отношении частоты развития СБП по сравнению с плацебо в подгруппе пациентов с исходным асцитом; однако число пациентов с СБП в этом исследовании было небольшим ($n = 7$ в общей сложности). В полном соответствии с этим выводом, отдельный ретроспективный обзор медицинской документации показал, что у пациентов, получавших рифаксимин в рамках первичной профилактики СБП, риск возникновения СБП снижался на 72% по сравнению

с пациентами, не получавшими рифаксимин (ОР = 0,28, 95% ДИ: 0,11–0,71; $p = 0,007$).³⁶ Второй ретроспективный обзор 421 пациента с циррозом печени показал, что у 6,8% и 42,7% пациентов, получавших рифаксимин 600 мг два раза в сутки в сочетании с лактулозой или только лактулозу, соответственно, в течение 18 месяцев (медиана) возникал СБП; рифаксимин в сочетании с лактулозой снижал риск развития СБП на 79% по сравнению с применением только лактулозы.³⁴ В настоящем исследовании, хотя общее

число явлений было небольшим, среди пациентов с асцитом и пациентов с оценкой ≥ 12

по MELD и МНО $\geq 1,2$, получающих рифаксимин, СБП возникал у меньшего числа

больных, чем в группе плацебо. Другое рандомизированное исследование, в котором сравнивались рифаксимин и норфлоксацин в рамках профилактики СБП у пациентов с циррозом печени и асцитом, показало, что СБП возникал значительно у меньшего числа пациентов, получавших рифаксимин 400 мг три раза в день в течение 6 месяцев, по сравнению с теми, кто получал норфлоксацин (3,9% и 14,1% соответственно; $p = 0,04$).⁴¹ Однако в другом исследовании с участием пациентов с асцитом, связанным с циррозом, сообщалось, что рифаксимин не проявлял большей эффективности в профилактике СБП, чем системные антибиотики (частота возникновения 30% и 0% соответственно).⁴² Целесообразно проведение в будущем более крупных проспективных исследований для выяснения того, обладает ли рифаксимин потенциалом снижения риска развития СБП, учитывая связь СБП с ПЭ, госпитализацией и смертностью.^{17,43,44}

Вторичный характер настоящего анализа является ограничением, поскольку исследование проводилось с целью профилактики осложнений явной ПЭ и не было направлено на изучение эффективности рифаксимины в профилактике всех осложнений или других отдельных осложнений цирроза (например, СБП). Кроме того, в это исследование были

включены только пациенты с исходной оценкой ≤ 25 по MELD; следовательно, пациенты

с более тяжелым заболеванием не включались. Кроме того, исследование было разработано для оценки рифаксимины в качестве вторичной профилактики явной ПЭ и включало пациентов, у которых возникло по крайней мере два эпизода ПЭ за последние 6 месяцев. Остается неясным, повлияло ли число эпизодов ПЭ на исходном уровне на развитие будущих эпизодов или других осложнений цирроза. Однако вторичный анализ в рамках 24-месячного открытого исследования, изучающего эффективность рифаксимины в профилактике рецидива явной ПЭ, включавшего как пациентов из текущего

исследования, так и новых пациентов, показал, что существует связь между количеством предыдущих эпизодов ПЭ, сообщенных на исходном уровне, и повышенным риском

новых эпизодов, особенно для пациентов с исходной оценкой $\leq 10,45$ по MELD. Наконец,

текущий анализ был ограничен шестимесячным периодом лечения, и поэтому потенциальное долгосрочное влияние рифаксими́на на предотвращение осложнений цирроза еще предстоит выяснить.

Выводы

Рифаксимин 550 мг два раза в сутки в течение 6 месяцев снижал частоту осложнений цирроза печени и рецидивов явной ПЭ у пациентов с более тяжелым циррозом печени (т.

е. оценкой ≥ 12 по MELD и МНО $\geq 1,2$ в сравнении с пациентами с оценкой < 12 по

MELD и МНО $< 1,2$) и у пациентов с исходным асцитом. Необходимы дальнейшие исследования потенциальной роли рифаксими́на в профилактике осложнений цирроза печени и ПЭ в более крупных проспективных исследованиях.

Таблица 1. Исходные демографические данные и характеристики заболевания

Параметр	Рифаксимин (n = 140)		Плацебо (n = 159)	
Возраст в годах, среднее (СО)	55,5 (9,6)		56,8 (9,2)	
Мужской пол, n (%)	75 (53,6)		107 (67,3)	
Европеоидная раса, n (%)	118 (84,3)		139 (87,4)	
Длительность текущей ремиссии ПЭ в днях, среднее (СО)	68,8 (47,7)		73,1 (51,3)	
Время с момента постановки диагноза прогрессирующего заболевания печени в месяцах, среднее (СО)	51,2 (49,2)		60,5 (64,9)	
Оценка по MELD, среднее (СО)	13,1 (3,6)		12,7 (3,9)*	
МНО, среднее (СО)	1,4 (0,3) [§]		1,4 (0,4) [‡]	
Асцит, n (%)	51 (36,4)		55 (34,6)	
	≥12 по MELD и МНО ≥1,2	<12 по MELD и МНО <1,2	≥12 по MELD и МНО ≥1,2	<12 по MELD и МНО <1,2
Оценка по MELD, среднее (СО)*	15,4 (2,5)	8,0 (1,5)	15,7 (2,9)	7,9 (1,6)
МНО, среднее (СО) ^{§‡}	1,6 (0,2)	1,1 (0,1)	1,6 (0,3)	1,1 (0,1)
	Асцит	Без асцита	Асцит	Без асцита
Оценка по MELD, среднее (СО)*	14,1 (3,7)	12,5 (3,5)	14,0 (4,2)	12,0 (3,6)
МНО, среднее (СО) ^{§‡}	1,5 (0,3)	1,4 (0,3)	1,5 (0,3)	1,4 (0,4)

*n = 158 в группе плацебо.

[§]n = 130 в группе рифаксимины.

[‡]n = 147 в группе плацебо.

ПЭ: печеночная энцефалопатия; МНО: международное нормализованное отношение; MELD: модель терминальной стадии заболевания печени; СО: стандартное отклонение.

Таблица создана на основе данных исследования, с дополнительными данными от Bass и соавт.³³

Таблица 2. Риск развития осложнений цирроза.

Осложнение	≥12 по MELD и МНО ≥1,2				<12 по MELD и МНО <1,2			
	Явления, n			Значение p	Явления, n		Отношение рисков (95% ДИ)	Значение p
	Рифаксимин (n = 75)	Плацебо (n = 78)			Рифаксимин (n = 24)	Плацебо (n = 30)		
Печеночная энцефалопатия	18	44	0,32 (0,19–0,56)	<0,0001	1	9	0,13 (0,02–1,03)	0,02
Острое повреждение почек/гепаторенальный синдром	2	6	0,26 (0,05–1,31)	0,08	0	1	0 (NC)	0,37
Варикозное кровотечение	4	3	0,99 (0,22–4,49)	0,99	2	0	>1000 (NC)	0,13
Спонтанный бактериальный перитонит	1	4	0,21 (0,02–1,88)	0,12	0	0	NC	NC
Осложнение	Исходный асцит				Без исходного асцита			
	Явления, n			Значение p	Явления, n		Отношение рисков (95% ДИ)	Значение p
	Рифаксимин (n = 51)	Плацебо (n = 55)			Рифаксимин (n = 89)	Плацебо (n = 104)		
Печеночная энцефалопатия	18	31	0,52 (0,29–0,93)	0,03	13	42	0,32 (0,17–0,59)	0,0001
Острое повреждение почек/гепаторенальный синдром	2	4	0,42 (0,08–2,30)	0,30	0	4	0 (NC)	0,07
Варикозное кровотечение	3	4	0,62 (0,14–2,79)	0,53	3	3	1,0 (0,20–5,00)	0,99
Спонтанный	0	4	0 (NC)	0,03	2	1	2,15 (0,19–23,8)	0,52

бактериальный перитонит								
ДИ: доверительный интервал; МНО: международное нормализованное отношение; MELD: модель терминальной стадии заболевания печени; NC (not calculated): не рассчитано.								

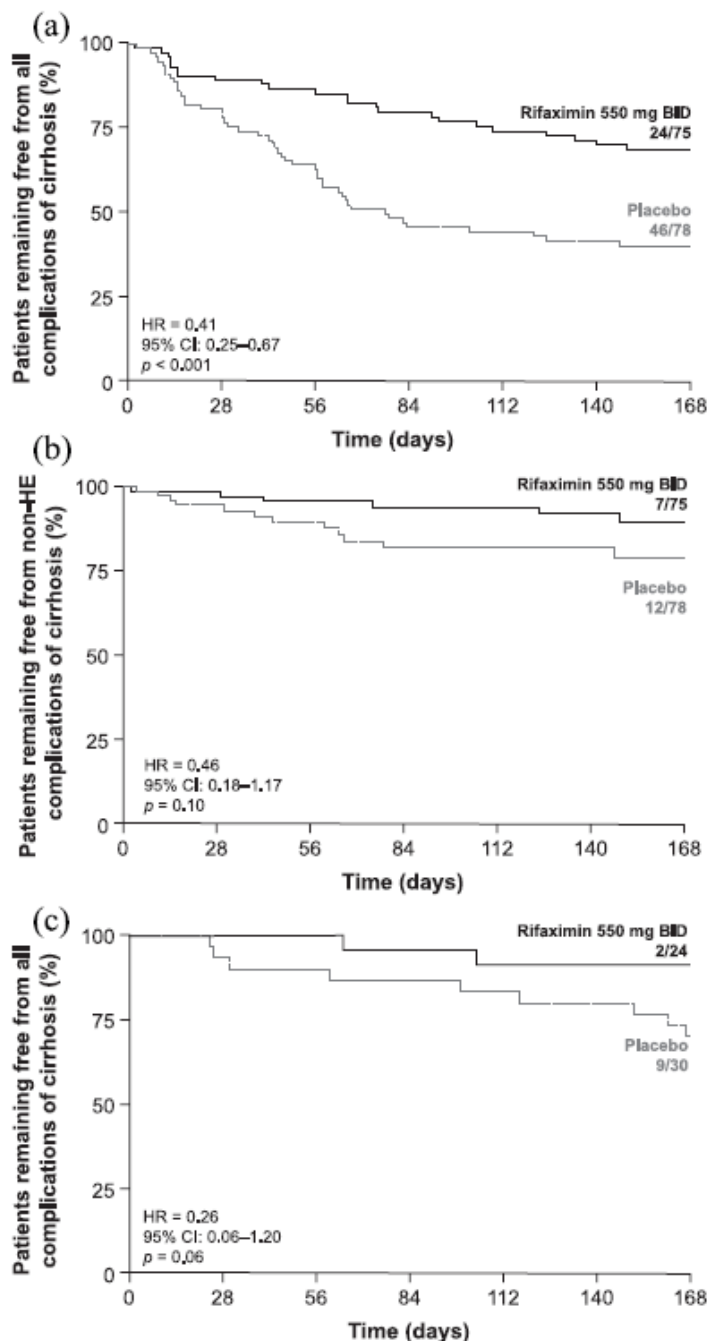


Рисунок 1. Время до первого осложнения цирроза в ходе исследования по группе лечения и исходной тяжести заболевания. (а) все осложнения цирроза печени у

пациентов с оценкой ≥ 12 по

MELD и MHO $\geq 1,2$; (b)

осложнения цирроза, не связанные

с ПЭ у пациентов с оценкой ≥ 10 по

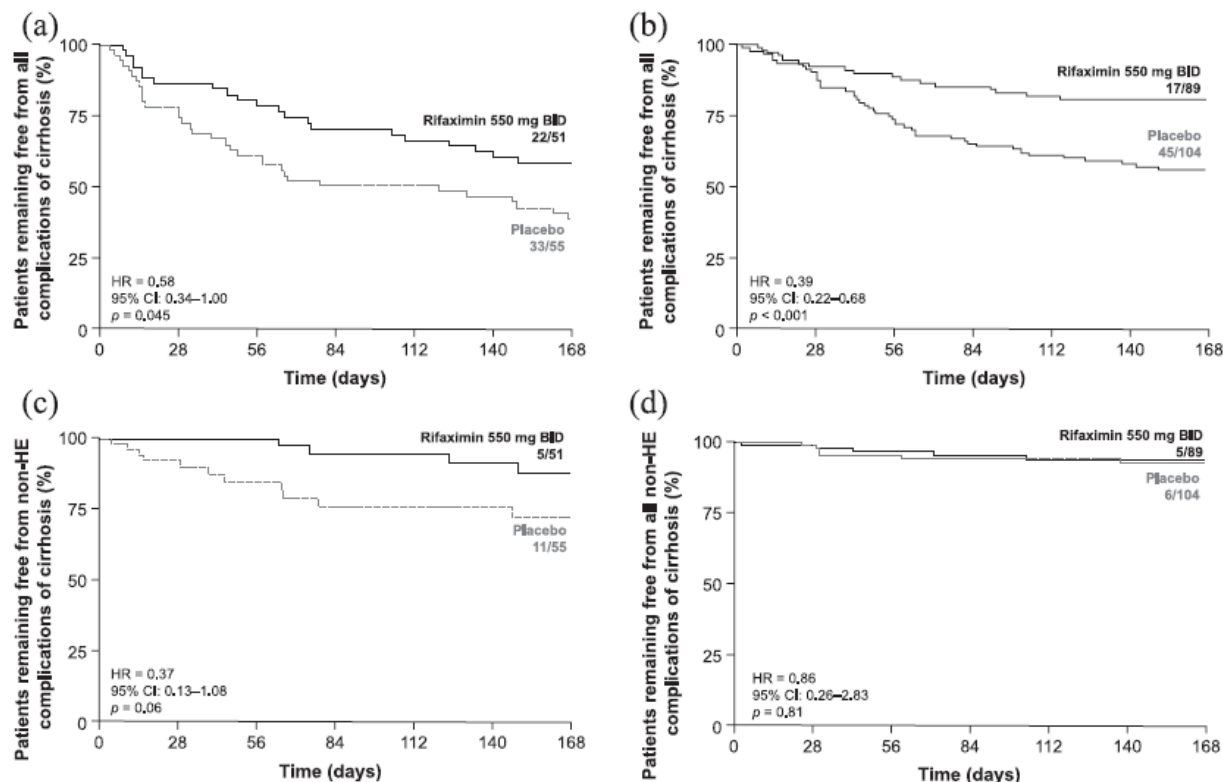
MELD и MHO $\geq 1,2$; и (c) все

осложнения цирроза у пациентов с оценкой < 12 по MELD и MHO $< 1,2$.

BID, два раза в сутки; CI (ДИ): доверительный интервал; HE (ПЭ): печеночная энцефалопатия; HR (ОР): отношение рисков; INR (MHO): международное

нормализованное отношение; MELD: модель терминальной стадии заболевания печени.

Patients remaining free from all complications of cirrhosis (%)	Пациенты без любых осложнений цирроза (%)
Patients remaining free from non-HE complications of cirrhosis (%)	Пациенты без осложнений цирроза, не связанных с ПЭ (%)
Rifaximin 550 mg BID	Рифаксимин 550 мг два раза в сутки
Placebo	Плацебо
Time (days)	Время (дни)



Patients remaining free from all complications of cirrhosis (%)	Пациенты без любых осложнений цирроза (%)
Patients remaining free from non-HE complications of cirrhosis (%)	Пациенты без осложнений цирроза, не связанных с ПЭ (%)
Rifaximin 550 mg BID	Рифаксимин 550 мг два раза в сутки
Placebo	Плацебо
Time (days)	Время (дни)

Рисунок 2. Время до первого осложнения цирроза во время исследования по группам лечения.

Все осложнения цирроза в зависимости от (a) наличия или (b) отсутствия исходного асцита; и осложнения цирроза, не связанные с ПЭ в зависимости от (c) наличия или (d) отсутствия исходного асцита.

BID: два раза в сутки; CI (ДИ): доверительный интервал; HE (ПЭ): печеночная энцефалопатия; HR (ОР): отношение рисков.

Подтверждение финансирования

Техническая редакторская помощь была оказана под руководством авторов Мэри Бет Монкриф, доктора наук, и Софи Болик, доктора наук, компания Synchrony Medical Communications, LLC, Уэст-Честер, штат Пенсильвания, США.

СЛ Фламм участвовал в разработке концепции исследования и дизайна, сборе данных, анализе и интерпретации данных, составлении рукописи и критической переработке рукописи в отношении важного интеллектуального содержания.

КД Маллен участвовал в разработке концепции исследования и дизайна, сборе данных, анализе и интерпретации данных, составлении рукописи и критической переработке рукописи в отношении важного интеллектуального содержания.

З. Хеймансон участвовал в составлении рукописи и критической переработке рукописи в отношении важного интеллектуального содержания.

А.Дж. Саньял участвовал в разработке концепции исследования и дизайна, сборе данных, анализе и интерпретации данных, составлении рукописи и критической переработке рукописи в отношении важного интеллектуального содержания.

Это исследование было, в частности, представлено на ежегодном собрании Американской ассоциации по изучению заболеваний печени, проходившем 1-5 ноября 2013 года в Вашингтоне, округ Колумбия, США.

Исследование и текущий анализ были поддержаны компанией Salix Pharmaceuticals, Bridgewater, штат Нью-Джерси, США.

Финансирование

Это исследование было поддержано компанией Salix Pharmaceuticals, Бриджуотер, штат Нью-Джерси, США.

Техническая редакторская помощь была оказана при финансовой поддержке компании Salix Pharmaceuticals, Бриджуотер, штат Нью-Джерси, США.

Заявление о конфликте интересов

СЛ Фламм является консультантом и работал в бюро спикеров компаний AbbVie, Gilead Sciences, Inc., Intercept Pharmaceuticals, Inc., Merck & Co., Инк., и Salix Pharmaceuticals; а также получал исследовательскую поддержку от компаний AbbVie, Gilead Sciences, Inc., и Intercept Pharmaceuticals, Inc. КД Маллен работал консультантом в компании Salix Pharmaceuticals и Norgine. З. Хеймансон является сотрудником компании Salix Pharmaceuticals. А.Дж. Саньял владеет опционами на акции компании Genfit и является президентом компании Sanyal Biotechnology. Он работал консультантом в компаниях AbbVie, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb Company, DURECT Corporation, Enanta Pharmaceuticals, Inc., Galmed Pharmaceuticals Ltd., Genfit, Gilead Sciences, Inc., Ikaria, Immuron, Intercept Pharmaceuticals, Inc., Eli Lilly and Company, Merck & Co., Inc., Nitto Denko Corporation, Novartis, Salix Pharmaceuticals и Zafgen.

Список литературы

1. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987; 7: 122–128.

2. D'Amico G, Garcia-Tsao G and Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44: 217–231.
3. Starr SP and Raines D. Cirrhosis: diagnosis, management, and prevention. *Am Fam Physician* 2011; 84: 1353–1359.
4. Garcia-Tsao G and Lim JK; Members of the Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program. 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. Landis CS, Ghabril M, Rustgi V, et al. Prospective multicenter observational study of overt hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1728–1734.
6. Bajaj JS, O'Leary JG, Tandon P, et al. Hepatic encephalopathy is associated with mortality in patients with cirrhosis independent of other extrahepatic organ failures. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 565–574.
7. Fernández J, Acevedo J, Prado V, et al. Clinical course and short-term mortality of cirrhotic patients with infections other than spontaneous bacterial peritonitis. *Liver Int* 2016; 37: 385–395.
8. Bal CK, Daman R and Bhatia V. Predictors of fifty days in-hospital mortality in decompensated cirrhosis patients with spontaneous bacterial peritonitis. *World J Hepatol* 2016; 8: 566–572.
9. Kim HY, Kim CW, Choi JY, et al. Complications requiring hospital admission and causes of in-hospital death over time in alcoholic and nonalcoholic cirrhosis patients. *Gut Liver* 2016; 10: 95–100.
10. Brunner F, Berzigotti A and Bosch J. Prevention and treatment of variceal haemorrhage in 2017. *Liver Int* 2017; 37: 104–115.
11. Schmidt ML, Barritt AS, Orman ES, et al. Decreasing mortality among patients hospitalized with cirrhosis in the United States from 2002 through 2010. *Gastroenterology* 2015; 148: 967–977.
12. Mohammed SEA, Abdo AE and Mudawi HMY. Mortality and rebleeding following variceal haemorrhage in liver cirrhosis and periportal fibrosis. *World J Hepatol* 2016; 8: 1336–1342.
13. Tapper EB, Halbert B and Mellinger J. Rates of and reasons for hospital readmissions in patients with cirrhosis: a multistate population-based cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1181–1188.
14. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1180–1193.
15. Ginès A, Escorsell A, Ginès P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993; 105: 229–236.

16. Planas R, Montoliu S, Ballesté B, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1385–1394.
17. Schwabl P, Bucsics T, Soucek K, et al. Risk factors for development of spontaneous bacterial peritonitis and subsequent mortality in cirrhotic patients with ascites. *Liver Int* 2015; 35: 2121–2128.
18. Garcia-Tsao G and Bosch J. Varices and variceal hemorrhage in cirrhosis: a new view of an old problem. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 2109–2117.
19. Romero-Gómez M, Boza F, García-Valdecasas MS, et al. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2718–2723. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 11 10 journals.sagepub.com/home/tag
20. Patidar KR and Bajaj JS. Covert and overt hepatic encephalopathy: diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 2048–2061.
21. Pant C, Olyae M, Gilroy R, et al. Emergency department visits related to cirrhosis: a retrospective study of the nationwide emergency department sample 2006 to 2011. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94: e308.
22. Quigley EM, Stanton C and Murphy EF. The gut microbiota and the liver. Pathophysiological and clinical implications. *J Hepatol* 2013; 58: 1020–1027.
23. Bajaj JS. The role of microbiota in hepatic encephalopathy. *Gut Microbes* 2014; 5: 397–403.
24. Benjamin J, Singla V, Arora I, et al. Intestinal permeability and complications in liver cirrhosis: a prospective cohort study. *Hepatol Res* 2013; 43: 200–207.
25. Fukui H. Gut-liver axis in liver cirrhosis: how to manage leaky gut and endotoxemia. *World J Hepatol* 2015; 7: 425–442.
26. Koutsounas I, Kaltsa G, Siakavellas SI, et al. Markers of bacterial translocation in end-stage liver disease. *World J Hepatol* 2015; 7: 2264–2273.
27. Tumgor G. Cirrhosis and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2586–2594.
28. Kamath PS and Kim WR. The Model for End-Stage Liver Disease (MELD). *Hepatology* 2007; 45: 797–805.
29. 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.
30. Jain L, Sharma BC, Sharma P, et al. Serum endotoxin and inflammatory mediators in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 1027–1031.
31. Salix Pharmaceuticals. Xifaxan® (rifaximin) tablets, for oral use [package insert]. Bridgewater, NJ: Salix Pharmaceuticals, 2018.

32. Bajaj JS, Heuman DM, Sanyal AJ, et al. Modulation of the microbiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. *PLoS One*. 2013; 8: e60042.
33. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1071–1081.
34. Kang SH, Lee YB, Lee JH, 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.
35. Bajaj JS, Wade JB, Gibson DP, et al. The multidimensional burden of cirrhosis and hepatic encephalopathy on patients and caregivers. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106: 1646–1653.
36. Hanouneh MA, Hanouneh IA, Hashash JG, et al. The role of rifaximin in the primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 709–715.
37. Vlachogiannakos J, Viazis N, Vasianopoulou P, et al. Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 450–455.
38. Peng Y, Qi X and Guo X. Child–Pugh versus MELD score for the assessment of prognosis in liver cirrhosis: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95: e2877.
39. Berg CL. Liver transplantation in 2016: an update. *N C Med J* 2016; 77: 194–197.
40. Dong T, Aronsohn A, Gautham Reddy K, et al. Rifaximin decreases the incidence and severity of acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2016; 61: 3621–3626.
41. Elfert A, Abo Ali L, Soliman S, et al. Randomized-controlled trial of rifaximin versus norfloxacin for secondary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 1450–1454.
42. Lutz P, Parcina M, Bekeredjian-Ding I, et al. Impact of rifaximin on the frequency and characteristics of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis and ascites. *PLoS One* 2014; 9: e93909.
43. Tsung PC, Ryu SH, Cha IH, et al. Predictive factors that influence the survival rates in liver cirrhosis patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Mol Hepatol* 2013; 19: 131–139.
44. Singal AK, Salameh H and Kamath PS. Prevalence and in-hospital mortality trends of infections among patients with cirrhosis: a nationwide study of hospitalised patients in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 105–112.
45. Bannister CA, Orr JG, Reynolds AV, et al. Natural history of patients taking rifaximin- α for recurrent hepatic encephalopathy and risk of future overt episodes and mortality: a post-hoc analysis of clinical trials data. *Clin Ther* 2016; 38:1081–1089.