

Публикация в открытом доступе

2016 г.

Безопасность и эффективность повторной терапии рифаксимином у пациентов с синдромом раздраженного кишечника с преобладанием диареи

Энтони Лембо (Anthony Lembo)

Медицинский центр Бет-Изрейел

Марк Пиментел (Mark Pimentel)

Медицинский центр Седарс Синай

Сатиш С. Рао (Satish S. Rao)

Регентский университет

Филип Шенфелд (Philip Schoenfeld)

Мичиганский университет в Энн-Арбор

Брукс Кэш (Brooks Cash)

Университет Южной Алабамы

Полный список авторов смотрите на следующей странице

Больше об этой и других статьях на: https://digitalcommons.wustl.edu/open_access_pubs

Рекомендованная ссылка для цитирования

Lembo, Anthony; Pimentel, Mark; Rao, Satish S.; Schoenfeld, Philip; Cash, Brooks; Weinstock, Leonard B.; Paterson, Craig; Bortey, Enoch; and Forbes, William P., "Repeat treatment with rifaximin is safe and effective in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome." *Gastroenterology*.151,6. 1113-1121. (2016).

https://digitalcommons.wustl.edu/open_access_pubs/5405

Полный текст статьи доступен вам бесплатно на портале Digital Commons@Becker. Публикация в открытом доступе была одобрена администрацией портала Digital Commons@Becker. Для получения более подробной информации Вы можете обратиться по адресу engeszer@wustl.edu.

Авторы

Энтони Лембо (Anthony Lembo), Марк Пиментел (Mark Pimentel), Сатиш С. Рао (Satish S. Rao), Филип Шенфелд (Philip Schoenfeld), Брукс Кэш (Brooks Cash), Леонард Б. Уэйнсток (Leonard B. Weinstock), Крейг Патерсон (Craig Paterson), Энох Борти (Enoch Bortey) и Уильям П. Форбс (William P. Forbes)

Безопасность и эффективность повторной терапии рифаксимином у пациентов с синдромом раздраженного кишечника с преобладанием диареи



Anthony Lembo,¹ Mark Pimentel,² Satish S. Rao,³ Philip Schoenfeld,⁴ Brooks Cash,⁵ Leonard B. Weinstock,⁶ Craig Paterson,⁷ Enoch Bortey⁷ и William P. Forbes⁷

¹Медицинский центр Бет-Изрейел (Beth Israel Deaconess Medical Center), Бостон, Массачусетс; ²Медицинский центр Седарс Синай (Cedars-Sinai Medical Center), Лос-Анжелес, Калифорния; ³Регентский университет (Regents University), Огаста, Джорджия; ⁴Мичиганский университет (University of Michigan), Энн-Арбор, Мичиган; ⁵Университет Южной Алабамы (University of South Alabama), Мобил, Алабама; ⁶Медицинский факультет Вашингтонского университета, специалисты по гастроэнтерологии, Сент-Луис, Миссури и ⁷компания «Саликс Фармасьютикалз» (Salix Pharmaceuticals), Роли, Северная Каролина

АКТУАЛЬНОСТЬ И ЦЕЛИ: Для нескольких вариантов терапии была показана их эффективность и безопасность при синдроме раздраженного кишечника с диареей (СРК-Д). Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование III фазы проводилось для оценки безопасности и эффективности повторной терапии несистемным антибиотиком рифаксимином. **МЕТОДЫ:** В исследование были включены взрослые пациенты с СРК-Д со средней оценкой симптомов боли в животе и вздутия живота 3 балла или выше, а также жидким стулом. Исследование проводилось с февраля 2012 года по июнь 2014 года в 270 центрах США и Европы. Пациенты, у которых наблюдался ответ на открытую терапию рифаксимином в дозе 550 мг 3 раза в сутки, и у которых развился рецидив во время фазы наблюдения (до 18 недель), были рандомизированы в две группы. Одна группа получала рифаксимин в дозе 550 мг, а другая – плацебо 3 раза в сутки в течение 2 недель. Первичной конечной точкой была доля пациентов, ответивших на повторное лечение после первого курса терапии. Ответом считалось снижение выраженности болей в животе на $\geq 30\%$ относительно исходного уровня и снижение частоты жидкого стула на $\geq 50\%$ относительно исходного уровня на протяжении не менее 2 недель в течение 4-недельного периода после терапии. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** Из 1074 пациентов (44,1%), ответивших на открытую терапию рифаксимином, у 382 (35,6%) не было рецидива заболевания. У остальных 692 пациентов (64,4%) развился рецидив, и 636 человек из них были рандомизированы в 2 группы для получения повторной терапии рифаксимином ($n = 328$) или плацебо ($n = 308$). Доля ответивших на терапию была статистически значимо выше в группе рифаксимины по сравнению с плацебо (38,1% по сравнению с 31,5%; $P = 0,3$). Доля пациентов с ответом в отношении боли в животе (50,6% по сравнению с 42,2%; $P = 0,18$) была значительно выше в группе рифаксимины, чем в группе плацебо. Однако при оценке консистенции стула такая тенденция не наблюдалась (51,8% по сравнению с 50,0%; $P = 42$). Также отмечались значительные улучшения в отношении профилактики рецидивов, длительности ответа на лечение и неотложных позывов к дефекации. Частота развития нежелательных явлений была низкой и практически не отличалась между группами. **ВЫВОДЫ:** В исследовании III фазы была показана эффективность и переносимость повторной терапии рифаксимином у пациентов с рецидивом симптоматики СРК-Д. Идентификационный номер на сайте ClinicalTrials.gov: NCT01543178.

Ключевые слова: вздутие живота; функциональное расстройство кишечника; несистемные препараты, Ксифаксан.

Синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи (СРК-Д) — это распространенное нарушение функции ЖКТ, характеризующееся периодической болью в животе, вздутием и жидким стулом при отсутствии структурных или биохимических нарушений¹. Немедикаментозные варианты лечения СРК-Д включают психологические методы, изменение питания и образа жизни, применение пробиотиков и добавок с клетчаткой. Однако все они обеспечивают нестабильный или недостаточно оптимальный результат в отношении облегчения симптомов СРК-Д²⁻⁴. Эффективность медикаментозной терапии, в частности противодиарейных средств (например, лоперамида)³, в отношении общих симптомов СРК (например, боли в животе) ограничена. А антагонист 5HT₃-рецепторов алосетрон одобрен только для применения у женщин с тяжелым рефракторным СРК-Д,³ и существуют значительные ограничения по его применению. Антидепрессанты, например трициклические, хотя и не одобрены для лечения СРК-Д, но считаются эффективными для облегчения боли в животе и общих симптомов СРК у пациентов с СРК². Однако данных об эффективности этих препаратов для лечения СРК-Д недостаточно². Элуксадолин — это агонист μ -опиоидных рецепторов и антагонист δ -опиоидных рецепторов, предназначенный для применения 2 раза в сутки⁵, который был одобрен для лечения СРК-Д в 2015 году.

Для пациентов с СРК характерно нарушение кишечной микробиоты по сравнению со здоровыми лицами⁶⁻¹⁴; поэтому при лечении СРК-Д целенаправленное воздействие на кишечную микробиоту может оказаться

Сокращения, используемые в настоящей статье: НЯ, нежелательное явление; СРК-Д, синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи; TARGET, оценка эффективности несистемного селективного кишечного антибиотика рифаксимины при лечении СРК-Д; р/сут, раз в сутки.

Последняя статья

© 2016 AGA Institute Опубликовано Elsevier Inc. Данная статья находится в открытом доступе и распространяется по лицензии CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

0016-5085

<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.08.003>

эффективным. Рифаксимин — это пероральный противомикробный препарат широкого спектра действия с минимальной абсорбцией. Он воздействует на желудочно-кишечный тракт и связан с низким риском развития клинически значимой устойчивости к антибиотикам^{15–18}. В мае 2015 года рифаксимин был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США для лечения СРК-Д у взрослых пациентов. В двух крупных многоцентровых исследованиях III фазы (TARGET 1 и 2, оценка эффективности несистемного селективного кишечного антибиотика рифаксимином при лечении СРК-Д) у 40,7 % пациентов, получавших рифаксимин в дозе 550 мг 3 раза в сутки (3 р/сут) на протяжении 2 недель наблюдалось достаточное облегчение общих симптомов СРК в течение ≥ 2 недель из первых 4 недель периода после окончания терапии по сравнению с 31,7 % пациентов, получавших плацебо ($\Delta 9\%$; $P < 0,001$, суммарный анализ данных)¹⁵. Более того, в группе рифаксимином, была выше доля пациентов, отмечавших долгосрочное улучшение симптомов СРК-Д в течение по крайней мере 10 недель после окончания терапии, по сравнению с группой плацебо ($P = 0,001$, суммарный анализ данных). Однако сохранение эффекта лечения дольше 10-недельного последующего наблюдения после окончания терапии (как это оценивали в исследованиях TARGET 1 и 2), а также эффективность и безопасность повторного лечения после ответа на терапию и последующего рецидива оценивали только в открытых ретроспективных исследованиях^{19,20}.

Это исследование включало открытую фазу со стратегией «обогащения» популяции, за которой следовала рандомизированная плацебо-контролируемая фаза. Целью исследования было определение эффективности и безопасности повторного лечения рифаксимином у пациентов с СРК-Д, у которых ранее был достигнут ответ на 2-недельный курс терапии рифаксимином с последующим рецидивом симптоматики. Говоря конкретнее, оценка первичного показателя эффективности заключалась в сравнении долей пациентов, повторно ответивших на лечение как со стороны болей в животе, так и консистенции стула в течение первых 4 недель после второго курса терапии (повторная терапия рифаксимином или плацебо).

Методы

Пациенты в исследовании

В исследование включали пациентов в возрасте 18 лет или старше, у которых за последние 10 лет была проведена колоноскопия или гибкая сигмоидоскопия с биопсией; с диагнозом СРК (подтвержденным согласно Римским критериям III); у которых на момент скрининга не были в достаточной мере купированы общие симптомы СРК и вздутие живота. Критериями исключения были заболевания почек или печени, сахарный диабет, воспалительное заболевание кишечника в анамнезе, перенесенное хирургическое вмешательство на ЖКТ, нарушение функций щитовидной железы (не поддающееся контролю с помощью медикаментозной терапии), наличие вируса иммунодефицита человека или гепатита В или С.

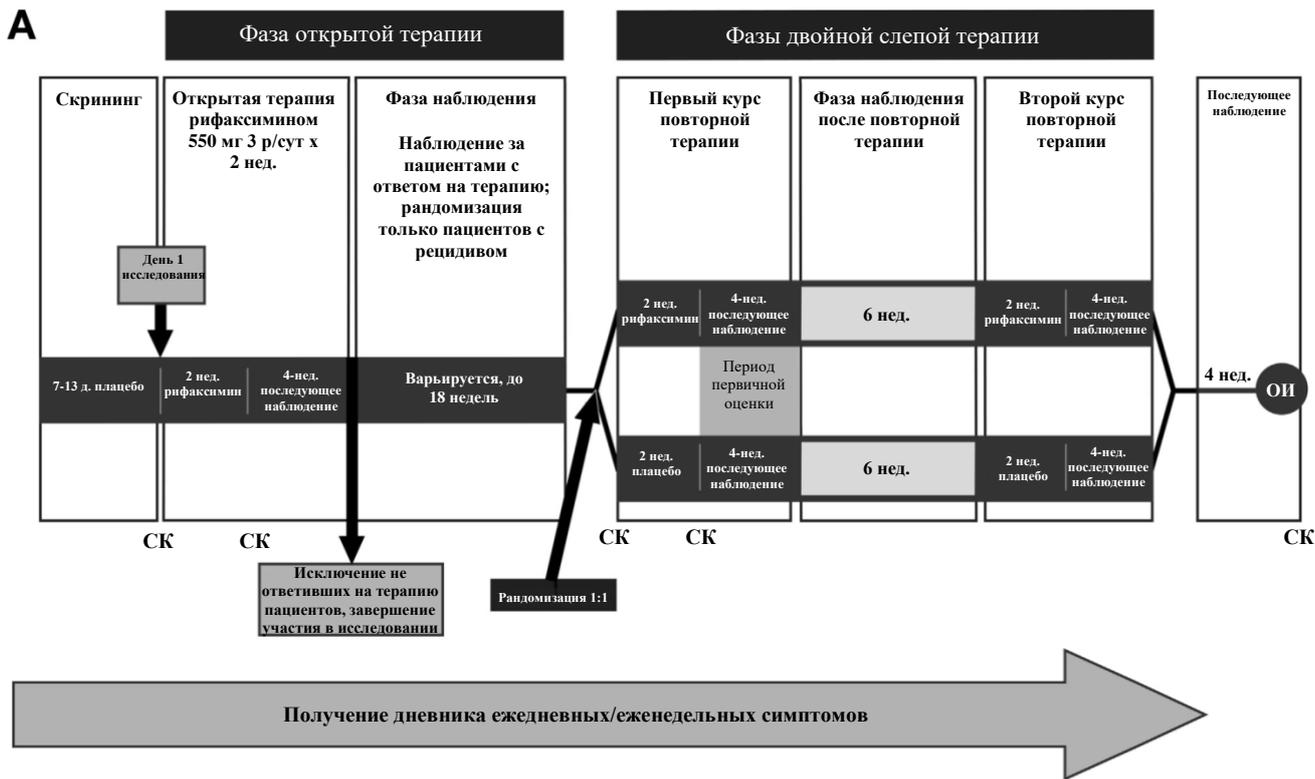
На основании ежедневных ответов на вопросы из дневника (дополнительная таблица 1) во время фазы скрининга с применением плацебо пациенты должны были оценить свои симптомы, указав средние оценки для боли в животе ≥ 3 баллов (по шкале от 0 до 10: 0 = боли нет; 10 = боль невыносима) и для вздутия живота ≥ 3 баллов (по шкале от 0 до 6: 0 = вздутия нет; 6 = очень сильное вздутие). Также у них они должны были быть жидкий стул 2 дня в неделю или чаще, 6-го типа по Бристольской шкале форм кала (пористый, рыхлый, мягкий кал в форме комочков с рваными краями) или 7-го типа (водянистый кал без твердых кусочков, полностью жидкий). Для участия в исследовании пациенты должны были соответствовать этим 3 критериям включения. Кроме того, пациентов исключали, если (после начала заполнения дневника оценки во время фазы скрининга с применением плацебо) они принимали противодиарейные средства, спазмолитики, наркотики, прокинетики, варфарин, препараты для лечения СРК (например, алосетрон, любипростон) или продукты, считающиеся пробиотиками. Также не допускались к исследованию те, кто принимал рифаксимин или другой антибиотик в течение 14 дней до предоставления информированного согласия. Пациенты могли продолжать прием антидепрессантов при условии, что они принимали стабильную дозу препарата на протяжении как минимум 6 недель до предоставления информированного согласия. Протокол был одобрен экспертными советами организаций и этическими комитетами всех учреждений, на базе которых проводилось исследование. Все участники подписали информированное согласие. У всех авторов был полный доступ к данным исследования, каждый из них проверил и утвердил конечную версию рукописи.

Дизайн исследования

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы (Рисунок 1А) проводилось в общей сложности в 270 центрах в Соединенных Штатах Америки, Германии и Великобритании и продолжалось 51 неделю с февраля 2012 года по июнь 2014 года (ClinicalTrials.gov ID: NCT01543178). После прескрининговой фазы отбора пациентов включали в фазу простого слепого скрининга (то есть, исходный уровень), на которой они принимали плацебо 3 р/сут на протяжении 10 ± 3 дней. После окончания фазы скрининга пациенты, соответствующие всем критериям отбора были включены в фазу открытой терапии, в рамках которой они принимали рифаксимин в дозе 550 мг 3 р/сут в течение 2 недель, после чего следовал 4-недельный период оценки ответа на терапию рифаксимином. Ответом считалось одновременное ослабление болей в животе (на $\geq 30\%$ по сравнению с исходным уровнем) и улучшение консистенции стула (снижение количества дней/недель

со стулом 6-го или 7-го типа по Бристольской шкале форм кала на $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем) в течение ≥ 2 недель из 4-недельного периода после терапии. Пациенты, ответившие на открытую терапию рифаксимином, находились под наблюдением в течение до 18 недель или до рецидива симптоматики. Пациенты, которые не удовлетворяли заранее установленным критериям еженедельного ответа, как при оценке боли в животе, так и консистенции стула после первоначальной открытой терапии рифаксимином, считались не ответившими на терапию и были исключены из исследования.

Пациенты, которые считались ответившими на первоначальную открытую терапию рифаксимином, и у которых повторно развились симптомы СРК-Д (определяется как утрата ответа на лечение со стороны еженедельной боли в животе (снижение средней еженедельной оценки выраженности $< 30\%$ по сравнению с исходным уровнем) или консистенции стула (снижение количества дней/недель со стулом 6-го или 7-го типа по Бристольской шкале форм кала $< 50\%$ по сравнению с исходным уровнем) в течение ≥ 3 из 4 недель подряд во время фазы наблюдения общей длительностью 18 недель), были включены в двойную слепую фазу исследования. В этой фазе пациентов рандомизировали (1:1) для получения 2 повторных курсов терапии рифаксимином в дозе 550 мг 3 р/сут или плацебо 3 р/сут в течение 14 дней. Рандомизация была стратифицирована по исследовательским центрам. В каждом исследовательском центре использовался код рандомизации, поддерживаемый и сгенерированный клинической исследовательской организацией по схеме блочной рандомизации (в блоках по 2) с использованием компьютеризированной интерактивной системы голосовой связи или веб-связи. Эти коды не зависели от кодов рандомизации других центров. Ответ на повторное лечение оценивали на протяжении 4 недель непосредственно после повторного курса терапии. В качестве периода первичной оценки в исследовании был заранее определен 4-недельный период наблюдения после окончания первого повторного курса лечения. Однако все пациенты, вне зависимости от наличия ответа или рецидива после первого повторного курса лечения, прошли второй повторный курс терапии препаратом, назначенным ранее при рандомизации (т.е. рифаксимин в дозе 550 мг 3 р/сут или плацебо 3 р/сут в течение 14 дней). Второй повторный курс терапии начинался спустя 10 недель после завершения первого повторного курса (то есть после 4-недельного периода первичной оценки и 6-недельной фазы наблюдения), и его целью была оценка безопасности дополнительной терапии рифаксимином. Общий дизайн исследования отражает мнения органов здравоохранения США и стран Европы и отвечает требованиям соответствующих публикаций Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США и руководств Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМЕА) по разработке препаратов для лечения СРК²¹⁻²³.



КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

В Вопросы дневника

		Среднее (95 % ДИ)
Среднесуточная оценка выраженности боли в животе	Исходное значение в открытой фазе	5,61 (5,48–5,74)
	Исходное значение в двойной слепой фазе	4,52 (4,35–4,69)
Число дней в неделю со стулом 6-го или 7-го типа	Исходное значение в открытой фазе	4,96 (4,82–5,10)
	Исходное значение в двойной слепой фазе	4,25 (4,08–4,42)
Среднесуточная оценка вздутия живота	Исходное значение в открытой фазе	4,13 (4,06–4,21)
	Исходное значение в двойной слепой фазе	3,66 (3,55–3,76)
Число дней в неделю с непреодолимыми позывами к дефекации	Исходное значение в открытой фазе	5,88 (5,74–6,01)
	Исходное значение в двойной слепой фазе	4,99 (4,81–5,17)
Среднесуточная оценка выраженности симптомов СРК	Исходное значение в открытой фазе	4,18 (4,11–4,25)
	Исходное значение в двойной слепой фазе	3,66 (3,56–3,77)
Среднесуточная частота стула	Исходное значение в открытой фазе	3,74 (3,58–3,90)
	Исходное значение в двойной слепой фазе	3,40 (3,24–3,56)

Рисунок 1. Дизайн исследования (А) и средние исходные оценки тяжести симптомов СРК у пациентов, включенных в фазу открытой терапии, по сравнению с теми же пациентами, включенными в двойную слепую фазу первого повторного курса терапии (n = 636) (В). ДСФ, двойная слепая фаза; ОИ, окончание исследования; СРК, синдром раздраженного кишечника; ОФ, открытая фаза; СК, временная точка сбора кала на анализ.

Оценка конечных точек эффективности и безопасности

Для сбора ответов на вопросы о ежедневных симптомах и на отдельно на вопрос для оценки еженедельных общих симптомов СРК использовали интерактивную систему голосовой связи или веб-связи (дополнительная таблица 1). Первичной конечной точкой исследования была доля пациентов с ответом на лечение (в соответствии с приведенным в статье определением) как со стороны выраженности боли в животе, так и консистенции стула (согласно данному определению) в течение 4-недельного периода наблюдения по окончании первого курса повторной терапии (см. рисунок 1А). Оценивали следующие три основные вторичные конечные точки:

1. Профилактика рецидива: доля ответивших на терапию, у которых в течение 6-недельной фазы наблюдения после окончания повторной терапии не было рецидива, и у которых по-прежнему наблюдался ответ при отсутствии рецидива до конца второго курса повторной терапии;
2. Устойчивое облегчение симптомов СРК («продолжительный» ответ): доля ответивших на терапию, у которых в течение 6-недельной фазы наблюдения после окончания повторной терапии не было рецидива;
3. Облегчение вздутия живота: доля пациентов со снижением средней еженедельной оценки вздутия живота на 1 балл по сравнению с исходным уровнем в течение ≥ 2 недель во время 4-недельного периода

первичной оценки.

К дополнительным критериям оценки относились неотложность позывов к дефекации и общие симптомы СРК (все, [дополнительная таблица 1](#)). Ответом со стороны симптома неотложности позывов к дефекации считалось снижение на $\geq 30\%$ по сравнению с исходным значением процента дней, в которые возникали непреодолимые позывы, на протяжении ≥ 2 в течение 4-недельного периода первичной оценки. Оценка безопасности включала в себя мониторинг нежелательных явлений (НЯ), лабораторных анализов и показателей жизненно важных функций. Пробы кала на анализ брали до и после открытой терапии рифаксимином, до и после первой двойной слепой фазы повторной терапии и при завершении исследования. Открытая терапия рифаксимином была возможна только у пациентов с отрицательным результатом в иммуноферментном анализе на токсины А и В *Clostridium difficile*.

Статистический анализ

Объем выборки определяли, исходя из предположения, что 40 % и 55 % пациентов в группах плацебо и рифаксимины, соответственно (разница в 15 %), достигнут первичной конечной точки (еженедельный ответ на терапию со стороны выраженности боли в животе и консистенции стула на протяжении не менее 2 из 4 недель) во время периода первичной оценки с уровнем значимости 5 % ($\alpha = 0,05$). Исходя из этих предположений, объем выборки, включающей по 300 участников в каждой группе терапии, обеспечивает мощность исследования равную 90 %, что позволяет выявить статистически значимые различия между группами. Все анализы были стратифицированы по аналитическому центру.

Для первичной и основных вторичных конечных точек при отсутствии данных использовали методологию анализа наихудшего варианта. Ответы каждого участника на вопросы из дневника для ежедневной оценки симптомов были указаны в виде еженедельных сводных данных при условии, что на неделе они предоставили информацию как минимум за 4 дня. Пациенты, заполнившие дневник менее чем за 4 дня в течение определенной недели, считались не ответившими на терапию на этой неделе, вне зависимости от полученных данных. В первичном анализе с использованием методологии наихудшего варианта применялся критерий Кохрана-Мантеля-Хензеля с поправкой на аналитический центр и времена до рецидива. Для первичной конечной точки эффективности также был выполнен анализ чувствительности с множественной подстановкой пропущенных данных. При этом использовали метод Монте Карло с цепями Маркова с поправкой на аналитический центр, времена до рецидива и тип рецидива. Другие анализы конечных точек эффективности проводились с использованием метода переноса данных последнего наблюдения вперед. Анализ бинарных данных проводился с использованием критерия Кохрана-Мантеля-Хензеля. Продолжительный ответ анализировали с помощью критерия Смирнова. Время до рецидива определяли по методу Каплана-Мейера и анализировали с использованием логарифмического рангового критерия. Для оценки ответа за исходные значения принималась та тяжесть симптомов, о которой пациенты сообщали в течение недели до включения в двойную слепую фазу (первую повторную фазу терапии). Изменения при оценке непрерывных исходов относительно исходных значений анализировали с помощью линейных моделей фиксированных эффектов, где фиксированными эффектами были группа пациентов, аналитический центр, а в качестве ковариат — исходные показатели.

Популяция для анализа безопасности совпадала с популяцией всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению (ITT-популяция). Безопасность оценивалась во время открытой фазы терапии (2-недельная открытая терапия рифаксимином, 4-недельное последующее наблюдение и до 18 недель наблюдения); во время двойной слепой фазы терапии (первая 2-недельная повторная терапия и вторая 2-недельная повторная терапия); и в целом во время двойной слепой терапии, наблюдения и последующего наблюдения (на протяжении всей двойной слепой фазы терапии и заключительной 4-недельной фазы последующего наблюдения). Данные анализировали с помощью программного обеспечения SAS, версии 9.3 (SAS Institute, Кэри, Северная Каролина).

Результаты

Открытая фаза терапии

Из 2579 пациентов с СРК-Д, получавших открытую терапию рифаксимином в дозе 550 мг 3 р/сут, оценка эффективности была возможна у 2438 пациентов. Из этих пациентов 1074 (44,1 %) отмечали снижение выраженности боли в животе и улучшении консистенции стула на одних и тех же неделях в течение ≥ 2 из 4 недель после окончания терапии. Они считались ответившими на терапию и были включены в фазу наблюдения (до 18 недель, см. [дополнительный рисунок 1](#)). При оценке этих 2 симптомов по отдельности у 56,8 % из 2438 участников наблюдался ответ на терапию со стороны симптома боли в животе, а у 60,1 % — со стороны консистенции стула. Во время фазы наблюдения у 692 (64,4 %) пациентов симптомы развились повторно, и 636 из них (медиана времени до рецидива составила 10,0 недель) были рандомизированы для терапии в двойной слепой фазе. Однако у 382 участников (35,6 %) не было рецидива во время фазы 18-недельного наблюдения до исключения из исследования по любой причине, и эти пациенты не были включены в фазу двойной слепой терапии.

Демографические и исходные характеристики 636 пациентов, рандомизированных на две группы, были

схожи между собой, а также с характеристиками общей популяции, включенной в начальную открытую фазу и популяции, не перешедшей в двойную слепую фазу (таблица 1). Однако исходные оценки тяжести симптомов были значительно ниже при рандомизации, чем при включении в начальную открытую фазу терапии ($P < 0,001$ для всех; парный t критерий) (рисунок 1B). Например, на момент рандомизации, пациенты отмечали снижение выраженности боли в животе в среднем на 20 % (то есть меньшая тяжесть боли в животе) по сравнению с тяжестью этого симптома до начала открытой терапии рифаксимином.

Таблица 1. Демографические и исходные характеристики пациентов на момент включения^a

Характеристика	Популяция открытой фазы терапии		Популяция двойной слепой фазы терапии	
	Рифаксимин, 550 мг 3 р/сут (n = 2579)	Популяция, не включенная в двойную слепую фазу (n = 1943)	Рифаксимин, 550 мг 3 р/сут (n = 328)	Плацебо (n = 308)
Возраст, годы; среднее (SD)	46,4 (13,7)	46,3 (13,5)	47,9 (14,2)	45,6 (13,8)
Пол, n (%)				
Мужчины	819 (31,8)	624 (32,1)	106 (32,3)	89 (28,9)
Женщины	1760 (68,2)	1319 (67,9)	222 (67,7)	219 (71,1)
Раса, n (%)				
Европеоидная	2155 (83,6)	1620 (83,4)	273 (83,2)	262 (85,1)
Негроидная	289 (11,2)	221 (11,4)	37 (11,3)	31 (10,1)
Прочие	135 (5,2)	102 (5,2)	18 (5,5)	15 (4,9)
Время с момента первого появления симптомов СРК, годы; среднее (SD)	10,9 (10,8)	10,8 (10,8)	11,4 (11,0)	11,2 (10,9)
Среднесуточная балльная оценка, среднее (SD)				
Боль в животе	5,5 (1,7)	5,5 (1,7)	5,7 (1,7)	5,5 (1,7)
Консистенция стула	5,6 (0,8)	5,6 (0,9)	5,6 (0,8)	5,6 (0,8)
Вздутие живота	4,1 (0,9)	4,1 (0,9)	4,2 (0,9)	4,1 (0,9)
Симптомы СРК	4,2 (0,9)	4,1 (0,9)	4,2 (0,9)	4,1 (0,9)
Среднесуточная частота стула, кол-во, среднее (SD)	3,9 (2,2)	3,9 (2,2)	3,8 (2,1)	3,7 (2,1)
Число дней в неделю со стулом 6- го или 7-го типа по шкале BSS, среднее (SD)	4,9 (1,8)	4,9 (1,9)	4,9 (1,8)	5,0 (1,7)
Число дней в неделю с непреодолимыми позывами к дефекации, среднее (SD)	5,9 (1,7)	5,9 (1,7)	5,9 (1,7)	5,8 (1,7)
Страна				
Соединенные Штаты Америки	2567 (99,5)	1931 (99,4)	328 (100)	308 (100)
Великобритания	12 (0,5)	12 (0,6)	0	0

BSS, Бристольская шкала формы кала

^aПопуляция для оценки безопасности и ИТТ-популяция совпадали во время фазы двойной слепой повторной терапии

Фаза двойной слепой повторной терапии

При повторной терапии 38,1 % пациентов, получавших рифаксимин, достигли первичной конечной точки по сравнению с 31,5 % в группе плацебо с учетом использования анализа наихудшего варианта (Δ 7 %; $P = 0,03$; таблица 2). В анализе чувствительности с множественной подстановкой пропущенных данных была получена аналогичная разница между группами лечения (Δ 8 %) при применении рифаксимином (40,2 %) по сравнению с плацебо (32,4 %; $P = 0,01$; доверительный интервал равен 95 %, 0,4 % – 15,3 %). Что касается отдельных компонентов первичной конечной точки эффективности, у значительно большей доли пациентов, получавших повторную терапию рифаксимином, отмечалось снижение выраженности боли в животе по сравнению с группой плацебо (50,6 % по сравнению с 42,2 %; Δ 9 %; $P = 0,18$). Однако при оценке консистенции стула такая тенденция не наблюдалась (51,8 % по сравнению с 50,0 %; Δ 2 %; $P = 0,42$). Что касается 3 основных вторичных конечных точек, у значительно большей доли пациентов, получавших повторную терапию рифаксимином, был достигнут ответ в отношении профилактики рецидивов, а также сохранялся эффект облегчения симптомов СРК (длительный ответ) по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо (таблица 2). При использовании анализа наихудшего варианта для отсутствующих данных, существенной разницы между долями участников, ответивших на терапию со стороны симптома вздутия живота, между группами выявлено не было (таблица 2). У значительно большей доли пациентов, получавших повторную терапию рифаксимином, наблюдалось снижение частоты неотложных позывов к дефекации по сравнению с группой плацебо (48,5 % по сравнению с 39,6 %, соответственно; Δ 9 %; $P = 0,03$ (с использованием метода переноса данных последнего наблюдения вперед)). Средние изменения оценок симптомов СРК (боли в животе, консистенции стула, вздутия живота, частоты дефекации и неотложности позывов

к дефекации) улучшились после первого курса повторной терапии рифаксимином с дальнейшим улучшением после второго курса повторной терапии рифаксимином по сравнению с плацебо (см. [рисунок 2](#), описывающий изменения боли в животе, и [дополнительные рисунки 2–6](#) для других симптомов).

Таблица 2. Первичная и основные вторичные конечные точки

Оценка результатов	Отвечившие на терапию, n/всего (%)		Р-значение (95 % ДИ)
	Рифаксимин, 550 мг 3 р/сут (n = 328)	Плацебо (n = 308)	
Первичная конечная точка			
Боль в животе и консистенция стула ^{a,b}	125/328 (38,1)	97/308 (31,5)	0,03 (от 0,9 до 16,9)
Основные вторичные конечные точки			
Профилактика рецидива ^{b,c}	39/295 (13,2)	20/283 (7,1)	0,007 (от 2,5 до 20,0)
Длительный ответ ^{b,d}	56/328 (17,1)	36/308 (11,7)	0,04 (от 1,4 до 16,6)
Вздутие живота ^{b,e}	153/328 (46,6)	127/308 (41,2)	0,14 (от -0,9 до 15,0)

^aДоля пациентов с ответом на повторную терапию рифаксимином, который определялся как облегчение боли в животе и улучшение консистенции стула на протяжении ≥ 2 недель в течение 4-недельного периода первичной оценки (т.е. первичная конечная точка).

^bОтсутствующие данные анализировали с использованием методологии анализа наихудшего варианта.

^cАнализ в популяции, получавшей второй курс повторной терапии. Профилактика рецидива определялась как достаточное облегчение болей в животе и улучшение консистенции стула в течение 4-недельного периода первичной оценки при отсутствии рецидива во время 6-недельной фазы наблюдения без применения препарата и второй 6-недельной фазы повторной терапии.

^dУстойчивое облегчение симптомов СРК (т.е. длительный ответ) определялось как достаточное облегчение боли в животе и улучшение консистенции стула во время 4-недельного периода первичной оценки при отсутствии рецидива во время 6-недельной фазы наблюдения без применения препарата.

^eДоля пациентов со снижением средней еженедельной оценки вздутия живота на ≥ 1 балл по сравнению с исходным уровнем в течение ≥ 2 недель во время 4-недельного периода первичной оценки.

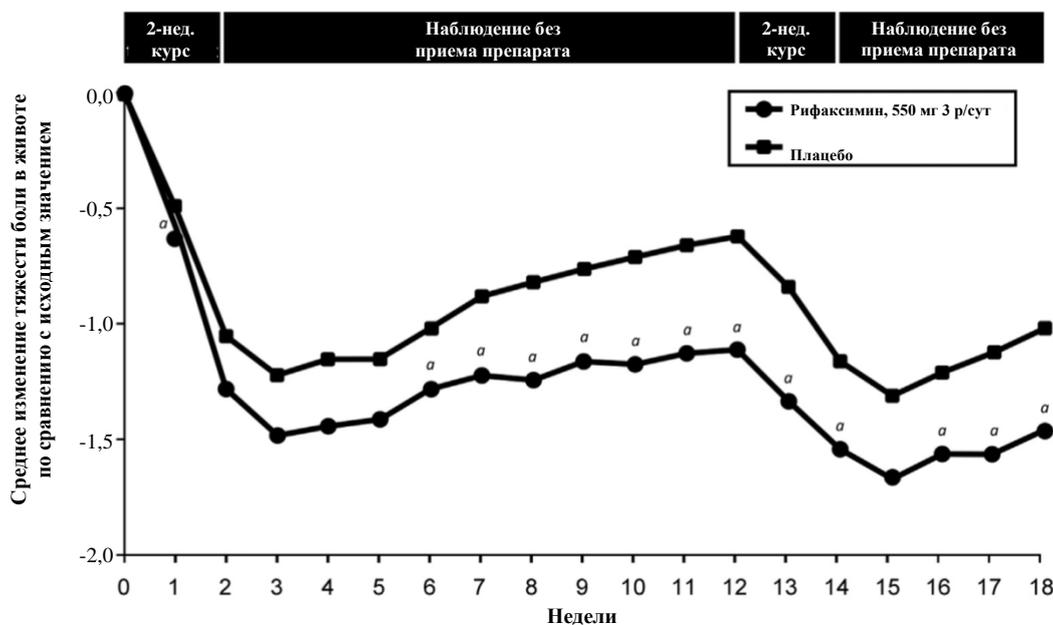


Рисунок 2. Изменение среднесуточной тяжести боли в животе относительно исходного значения во время фаз первой и второй повторной двойной слепой терапии. ^aСтатистически значимые различия по сравнению с плацебо. Анализ проводился с использованием метода переноса данных последнего наблюдения вперед.

Безопасность

Среди участников, включенных в фазу повторной терапии, НЯ были зарегистрированы у 140 пациентов из группы рифаксимины (42,7 %) и 140 пациентов из группы плацебо (45,5 %) ([таблица 3](#)). По мнению исследователей, только у 6 пациентов из группы рифаксимины (1,8 %) и 8 пациентов (2,6 %) из группы плацебо эти НЯ были связаны с применением препарата. Сообщения о НЯ, приведших к отмене исследуемого препарата во время двойной слепой фазы были редкими: у 1 пациента (0,3 %) в каждой группе терапии из 636 пациентов в общей сложности. Наиболее распространенные НЯ встречались с одинаковой частотой в разных группах терапии ([таблица 3](#)). Только 1 пациент (0,3 %) из группы рифаксимины и 3 пациента (1,0 %) из группы плацебо сообщали о запоре. Профиль и частота развития НЯ, зарегистрированных в фазе двойной слепой терапии были сопоставимы по сравнению с фазой открытой терапии. При оценке НЯ только во время фазы двойной слепой терапии (во время первого и второго 2-недельных повторных курсов терапии) наиболее частыми НЯ в группах рифаксимины и плацебо были повышение активности аланинаминотрансферазы (2,1 % по сравнению с 1,0 %) и тошнота (1,8 % по

сравнению с 1,3 %) (дополнительная таблица 2). Во время фазы двойной слепой терапии у 4 пациентов в каждой группе терапии были зарегистрированы серьезные НЯ, однако, по мнению исследователей, ни одно из них не было связано с применением препарата. У одного пациента через 37 дней после повторной терапии рифаксиминем развился колит, вызванный бактериями *C difficile*. При включении в исследование у него были отрицательные результаты анализов на токсины А и В *C difficile* и инфекция *C difficile* в анамнезе. Кроме того, незадолго до развития колита, вызванного бактериями *C difficile*, пациент прошел 10-дневный курс терапии цефдиниром для лечения инфекций мочевыводящих путей. В период повторной терапии ни в одном из случаев повышение уровня аланинаминотрансферазы (дополнительная таблица 2) не было расценено исследователями как связанное с приемом рифаксимины, ни одно из этих явлений не было расценено как серьезное НЯ, и ни одно не привело к отмене препарата и исключению из исследования.

Таблица 3. Сводный обзор нежелательных явлений во время фаз открытой (n = 2579) и двойной слепой (n = 636) терапии^a

НЯ, n (%)	Популяция открытой фазы терапии	Популяция двойной слепой фазы терапии	
	Рифаксимин, 550 мг 3 р/сут (n = 2579)	Рифаксимин, 550 мг 3 р/сут (n = 328)	Плацебо (n = 308)
Любые НЯ	822 (31,9)	140 (42,7)	140 (45,5)
НЯ, связанные с применением препарата	85 (3,3)	6 (1,8)	8 (2,6)
Серьезное НЯ	28 (1,1)	4 (1,2) ^b	4 (1,3) ^c
Наиболее частые НЯ ^d			
Тошнота	52 (2,0)	12 (3,7)	7 (2,3)
Инфекция верхних дыхательных путей	41 (1,6)	12 (3,7)	8 (2,6)
Инфекция мочевыводящих путей	35 (1,4)	11 (3,4)	15 (4,9)
Назофарингит	36 (1,4)	10 (3,0)	9 (2,9)
Повышение активности аланинаминотрансферазы	24 (0,9)	9 (2,7)	4 (1,3)
Повышение активности креатинфосфокиназы в крови	31 (1,2)	9 (2,7)	3 (1,0)
Бронхит	15 (0,6)	9 (2,7)	5 (1,6)
Повышение активности аспаратаминотрансферазы	24 (0,9)	7 (2,1)	4 (1,3)
Диарея	20 (0,8)	7 (2,1)	3 (1,0)
Грипп	33 (1,3)	7 (2,1)	2 (0,6)
Синусит	34 (1,3)	7 (2,1)	7 (2,3)
Головная боль	42 (1,6)	4 (1,2)	9 (2,9)
Артралгия	17 (0,7)	3 (0,9)	8 (2,6)

^aВ фазе двойной слепой терапии НЯ оценивались во время первой 6-недельной фазы повторной терапии, 6-недельной фазы наблюдения без применения препарата, второй 6-недельной фазы повторной терапии и заключительной 4-недельной фазы последующего наблюдения. ^bУ 4 пациентов были серьезные нежелательные явления: падение (n = 1), колит, вызванный бактериями *Clostridium difficile* (n = 1), одышка (n = 1) и рак груди (n = 1); ни одно из этих явлений, по мнению исследователей, не было связано с исследуемым препаратом. Все явления были расценены как средней степени выраженности.

^cУ 4 пациентов развились серьезные нежелательные явления: флегмона в тяжелой форме (n = 1), умеренно выраженная экстракардиальная боль в груди и тяжелая окклюзия коронарной артерии (n = 1), умеренно выраженная транзиторная ишемическая атака (n = 1), тяжелая артериальная гипертензия и тяжелая транзиторная ишемическая атака (n = 1); ни одно из этих явлений, по мнению исследователей, не было связано с исследуемым препаратом.

^d≥ 2,0 % пациентов в каждой группе в порядке убывания частоты наиболее распространенных НЯ в группе рифаксимины в фазе двойной слепой терапии.

Обсуждение

Результаты ранее проведенных исследований применения рифаксимина (TARGET 1 и TARGET 2) показали, что один 2-недельный курс терапии позволяет облегчить симптомы СРК-Д, в частности боль в животе¹⁵. В то время как ретроспективный анализ медицинских карт позволяет предположить безопасность и эффективность повторной терапии рифаксимином у пациентов с рецидивом^{19,20}, систематическая оценка продолжительности сохранения эффекта, эффективности и безопасности повторной терапии не выполнялась. В этом рандомизированном контролируемом исследовании пациенты, получавшие рифаксимин, у которых наблюдался ответ на начальную 2-недельную открытую терапию рифаксимином и затем развился рецидив во время последующего наблюдения (до 18 недель), гораздо чаще отвечали на терапию рифаксимином по сравнению с группой плацебо (38,1 % по сравнению с 31,5 %; $P = 0,03$). Важно отметить, что у 35,6 % пациентов не было рецидива симптомов СРК-Д в течение 18-недельного периода последующего наблюдения после достижения ответа на начальный курс открытой терапии рифаксимином.

Хотя доля пациентов, ответивших на лечение и достигших составной первичной конечной точки (боль в животе и консистенция стула), была значительно выше при повторной терапии рифаксимином по сравнению с плацебо, оценка отдельных компонентов первичной конечной точки показала статистически значимое различие в количестве ответивших по сравнению с плацебо при оценке боли в животе, однако не при оценке консистенции стула. Аналогично, в отличие от предыдущих исследований III фазы, в которых доля пациентов с улучшением еженедельной оценки вздутия живота была значительно выше по сравнению с плацебо (рифаксимин (40,2 %) по сравнению с плацебо (30,3 %; $P < 0,001$, суммарный анализ данных)¹⁵, в настоящем исследовании не было обнаружено статистически значимой разницы между группами рифаксимина и плацебо относительно облегчения симптома вздутия живота при повторной терапии.

Как и в предыдущих исследованиях применения рифаксимина для лечения СРК^{15, 24–26}, данный препарат так же хорошо переносился и в этом исследовании. Общее количество НЯ и серьезных НЯ в группах рифаксимина и плацебо было сопоставимым за исключением тошноты¹⁸. Кроме того, частота возникновения запоров во время лечения рифаксимином была схожа с результатами в группе плацебо, что дает основания предполагать недостаточное влияние рифаксимина на перистальтику кишечника. Важно отметить, что повторная терапия рифаксимином не привела к повышению частоты развития НЯ. В настоящем исследовании был зарегистрирован случай инфицирования *C. difficile*.

Было показано, что у пациентов с СРК наблюдается нарушение кишечной микробиоты по сравнению со здоровыми лицами^{6–14}, и некоторые из этих исследований указывают на возможные изменения микробиоты тонкого кишечника. С помощью количественной полимеразной цепной реакции было показано увеличение числа колиформных бактерий в двенадцатиперстной кишке у пациентов с СРК-Д¹⁴. Появляется все больше данных о том, что кишечные микробы влияют на перистальтику, целостность эпителия, метаболизм желчных кислот и на нервную регуляцию пищеварительной системы, тем самым играя важную роль для здоровья человека и в развитии заболеваний^{27,28}. Изменения в микрофлоре кишечника могут повлиять на какую-либо или на несколько вышеуказанных функций ЖКТ и потенциально привести к возникновению симптомов СРК.

Рифаксимин — это производное рифамицина с минимальной абсорбцией, что отчасти может объяснять такой профиль переносимости в этом и предыдущих исследованиях. Помимо СРК-Д, рифаксимин одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США для лечения диареи путешественников и для снижения риска рецидива печеночной энцефалопатии. В 2 крупных рандомизированных двойных слепых контролируемых исследованиях (TARGET 1 и 2) была показана эффективность одного 2-недельного курса терапии рифаксимином по сравнению с плацебо на основании результатов оценки в течение 4-недельного периода наблюдения после окончания терапии¹⁵. Кроме того, в этих исследованиях у многих пациентов, получавших рифаксимин, положительный эффект сохранялся на протяжении 10 недель последующего наблюдения.

В этом исследовании более чем у трети пациентов, ответивших на открытую терапию рифаксимином, не было рецидива симптомов СРК-Д при наблюдении в течение 18 недель после ответа на лечение. Учитывая то, что основной целью данного исследования была оценка эффекта повторной терапии рифаксимином, пациенты, у которых сохранялся ответ на открытую терапию рифаксимином, были исключены из исследования. Таким образом, продолжительность сохранения эффекта после одного курса рифаксимина у этой подгруппы пациентов неизвестна. Дополнительным ограничением исследования было то, что обнаружение редких нежелательных явлений в клинических исследованиях с таким объемом выборки может быть сложным. Кроме того, исследование включало не более 3 курсов терапии рифаксимином. Учитывая то, что многим пациентам может потребоваться долгосрочная терапия симптомов СРК-Д (например, в течение нескольких лет), потенциальный профиль соотношения риска и пользы при периодическом применении несистемного антибиотика после 3 курсов неизвестен.

Некоторые аспекты дизайна данного исследования заслуживают отдельного внимания. Относительно небольшое значение дельта ($\sim 7\%$), наблюдаемое после повторной терапии рифаксимином или плацебо, может потенциально объясняться тем, что пациенты, у которых развился рецидив симптомов СРК после ответа на открытую терапию рифаксимином, отмечали значительно меньшую выраженность этих симптомов, чем перед началом фазы открытой терапии. Меньшая выраженность симптомов в начале первой фазы двойной слепой

повторной терапии лечения могла привести к снижению статистической мощности исследования для выявления измеримого облегчения симптомов из-за «эффекта нижнего предела»²⁹. Более того, этот «эффект нижнего предела» гипотетически мог повлиять на возможность обнаружения статистически значимых различий у пациентов с ответом со стороны отдельных симптомов СРК: боли в животе или консистенции стула, формирующих в совокупности первичную конечную точку. Несмотря на это, на фоне повторной терапии рифаксимином наблюдалось дальнейшее улучшение симптомов в дополнение к эффекту, уже достигнутому при изначальной открытой терапии. Второй повторный курс терапии рифаксимином или плацебо проводился спустя 10 недель после первого повторного курса терапии, вне зависимости от наличия рецидива симптомов СРК, поскольку основной целью второго повторного курса была не оценка эффективности, а получение дополнительных данных о безопасности и переносимости повторной терапии рифаксимином. В заключение, определение «рецидива», предполагавшее повторное возникновение у пациентов таких симптомов как боль в животе и/или нарушение консистенции стула, привело к некоторой степени неоднородности среди рандомизированных участников. Тем не менее этот дизайн аналогичен общепринятой клинической практике и позволяет получить информацию, на основании которой можно сделать вывод об уместности повторного лечения.

Могут возникнуть опасения, что разница 7 % по сравнению с группой плацебо при оценке облегчения боли в животе и нормализации консистенции стула (первичная конечная точка) не указывает на статистически значимый клинический результат. Однако можно предположить, что дизайн исследования, вероятно, сыграл свою роль в этом. Пациенты с ответом на терапию рифаксимином, но без рецидива в течение 18-недельного периода последующего наблюдения без применения препарата, не были распределены в двойную слепую фазу для дальнейшего участия в исследовании. Таким образом, только пациенты с рецидивом симптоматики получали повторную терапию рифаксимином или плацебо. По сути исследование показало, что пациенты, у которых эффект рифаксимином был ниже (развился рецидив), ответили на повторную терапию. То есть для получения успешного результата в исследовании TARGET 3 пациенты должны были достичь критериев ответа по составной конечной точке (боль в животе и консистенция стула) при открытой терапии рифаксимином; затем у них должен был развиться рецидив в течение установленного периода времени; и далее они снова должны были достичь критериев ответа по составной конечной точке при повторной терапии в двойном слепом режиме. Более того, как отмечалось ранее, тяжесть симптомов при включении в фазу двойной слепой терапии была ниже, чем перед началом открытой терапии. Это говорит об остаточном положительном эффекте рифаксимином у пациентов с рецидивом после ответа на изначальную открытую терапию препаратом. И, наконец, поскольку это не исследование первичной эффективности, было бы неуместно использовать результаты данного исследования для определения числа пролеченных больных на одного излеченного (ЧБНЛ). В результате сводного анализа данных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований был сделан вывод о том, что ЧБНЛ для рифаксимином варьирует от 10,2 до 10,6^{30,31}.

Это проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование показывает, что повторная терапия (до 3 курсов) рифаксимином в дозе 550 мг 3 р/сут в течение 2 недель у пациентов с рецидивом симптомов СРК-Д позволяет добиться значимых клинических улучшений во время периода последующего наблюдения без применения препарата. Несмотря на положительные результаты этого исследования, остается вопрос о долгосрочном применении несистемных антибиотиков, особенно когда пациентам с СРК-Д необходима симптоматическая терапия на протяжении нескольких лет. Чтобы лучше понять алгоритм лечения у пациентов, которые могут утратить восприимчивость к терапии рифаксимином, необходимы дальнейшие исследования.

Дополнительные материалы

Примечание: Для получения других дополнительных материалов к этой статье обратитесь к электронной версии журнала *Gastroenterology* по адресу www.gastrojournal.org, а также <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.08.003>.

Список литературы

1. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130:1480–1491.
2. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, et al. Effect of antide-pressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:1350–1365.
3. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 2014;109:S2–S26.
4. Ford AC, Quigley EMM, Lacy BE, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:1547–1561.
5. Lembo AJ, Lacy BE, Zuckerman MJ, et al. Eluxadolone for irritable bowel syndrome with diarrhea. *N Engl J Med* 2016;374:242–253.
6. Shukla R, Ghoshal U, Dhole TN, et al. Fecal microbiota in patients with irritable bowel syndrome compared with healthy controls using real-time polymerase chain reaction: an evidence of dysbiosis. *Dig Dis Sci* 2015; 60:2953–2962.
7. Codling C, O'Mahony L, Shanahan F, et al. A molecular analysis of fecal and mucosal bacterial communities in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2010;55:392–397.
8. Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Mäkituokko H, et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology* 2007;133:24–33.

9. Carroll IM, Ringel-Kulka T, Keku TO, et al. Molecular analysis of the luminal- and mucosal-associated intestinal microbiota in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 301:G799–G807.
10. Carroll IM, Ringel-Kulka T, Siddle JP, et al. Alterations in composition and diversity of the intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24:521–530.
11. Carroll IM, Chang YH, Park J, et al. Luminal and mucosal-associated intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gut Pathog* 2010;2:19.
12. Rajilic-Stojanovic M, Biagi E, Heilig HG, et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011;141:1792–1801.
13. Jalanka-Tuovinen J, Salojärvi J, Salonen A, et al. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut* 2014;63:1737–1745.
14. Pimentel M, Funari V, Giamarellou-Bourboulis EJ, et al. The first large scale deep sequencing of the duodenal microbiome in irritable bowel syndrome reveals striking differences compared to healthy controls. *Gastroenterology* 2013;144(Suppl 1):S59.
15. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011;364:22–32.
16. Debbia EA, Maioli E, Roveta S, et al. Effects of rifaximin on bacterial virulence mechanisms at supra- and sub-inhibitory concentrations. *J Chemother* 2008;20: 186–194.
17. Jiang ZD, DuPont HL. Rifaximin: in vitro and in vivo antibacterial activity—a review. *Chemotherapy* 2005; 51:67–72.
18. Gerard L, Garey KW, DuPont HL. Rifaximin: a nonabsorbable rifamycin antibiotic for use in nonsystemic gastrointestinal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005;3:201–211.
19. Weinstock LB. Long-term outcome of rifaximin therapy in non-constipation irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2011;56:3389–3390.
20. Pimentel M, Morales W, Chua K, et al. Effects of rifaximin treatment and retreatment in nonconstipated IBS subjects. *Dig Dis Sci* 2011;56:2067–2072.
21. Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: irritable bowel syndrome—clinical evaluation of products for treatment, 2010. <https://www.regulations.gov/document?D=FDA-2010-D-0146-0002>.
22. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome: European Medicines Agency, 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/09/WC500173457.pdf.
23. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: irritable bowel syndrome—clinical evaluation of drugs for treatment, 2012. Silver Spring, MD: Center for Drug Evaluation and Research, 2012. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM205269.pdf>.
24. Pimentel M, Park S, Mirocha J, et al. The effect of a nonabsorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:557–563.
25. Sharara AI, Aoun E, Abdul-Baki H, et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of rifaximin in patients with abdominal bloating and flatulence. *Am J Gastroenterol* 2006;101:326–333.
26. Schoenfeld P, Pimentel M, Chang L, et al. Safety and tolerability of rifaximin for the treatment of irritable bowel syndrome without constipation: a pooled analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1161–1168.
27. Quigley EMM. Gut bacteria in health and disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2013;9:560–569.
28. Shreiner AB, Kao JY, Young VB. The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31:69–75.
29. Leber PD, Davis CS. Threats to the validity of clinical trials employing enrichment strategies for sample selection. *Control Clin Trials* 1998;19:178–187.
30. Shah E, Kim S, Chong K, et al. Evaluation of harm in the pharmacotherapy of irritable bowel syndrome. *Am J Med* 2012;125:381–393.
31. Menees SB, Maneerattannaporn M, Kim HM, et al. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:28–35.

Имена авторов, выделенные жирным, обозначают первичное соавторство.

Получено: 19 мая 2016 года. Принято: 5 августа, 2016 года.

Запросы на перепечатку

Запросы на перепечатку направлять по адресу: Д-р Энтони Лембо (Anthony Lembo), Медицинский центр Бет-Изрейел, 02215, Массачусетс, Бостон, Бруклин-авеню, д. 330 (Beth Israel Deaconess Medical Center, 330 Brookline Avenue, Boston, Massachusetts 02215) Электронная почта: alembo@bidmc.harvard.edu; факс: (617) 667-1171.

Благодарности

Это исследование было проведено при поддержке компании «Саликс Фармасьютикалз» (Salix Pharmaceuticals), Роли, штат Северная Каролина. Услуги по техническому и научному медицинскому редактированию под руководством авторов предоставлены Мэри Бет Монкреф (Mary Beth Moncrief), Ph.D. из компании Synchrony Medical Communications, LLC (Уэст-Честер, штат Пенсильвания, США). Данная работа финансировалась компанией «Саликс Фармасьютикалз». Авторы выражают благодарность Эндрю С. Барретт (Andrew C. Barrett), Ph.D (ранее сотрудничавшему с компанией «Саликс Фармасьютикалз») за помощь в подготовке черновика статьи.

Результаты были частично представлены на 79-й ежегодном научном заседании Американской коллегии гастроэнтерологов и в рамках курсов повышения квалификации (17–22 октября 2014 года, Филадельфия, штат Пенсильвания) и на конференции «Неделя заболеваний пищеварительного тракта» (Digestive Disease Week) (16–19 мая 2015 года, Вашингтон, округ Колумбия).

Идентификационный номер на сайте ClinicalTrials.gov: NCT01543178.

Конфликт интересов

Авторы сообщили о следующих конфликтах интересов: Энтони Лембо занимает должность консультанта в компании «Саликс Фармасьютикалз». Марк Пиментел занимает должность консультанта в компании «Саликс Фармасьютикалз» и получил от нее гранты на проведение исследования. Кроме того, он заявляет, что Медицинский центр Седарс Синай заключил лицензионное соглашение с компанией «Саликс Фармасьютикалз». Сатиш С. Рао получил от компании «Саликс Фармасьютикалз» грант на проведение исследования применения рифаксимины для лечения синдром раздраженного кишечника. Филип Шенфелд занимает должность консультанта и ранее являлся членом бюро докладчиков в компании «Саликс Фармасьютикалз». Также он является партнером компании MD-Evidence, LLC, оказывающей образовательные и консультационные услуги в области медицины. Брукс Кэш занимает должность консультанта и ранее являлся членом бюро докладчиков в компании «Саликс Фармасьютикалз». Леонард Б. Уэйнсток являлся членом бюро докладчиков в компании «Саликс Фармасьютикалз», а также является главным исследователем в исследовании применения рифаксимины для лечения синдрома раздраженного кишечника, проводимого компанией «Саликс Фармасьютикалз». Крейг Патерсон является бывшим сотрудником компании «Саликс Фармасьютикалз». Энох Борти является бывшим сотрудником компании «Саликс Фармасьютикалз». Уильям П. Форбс является бывшим сотрудником компании «Саликс Фармасьютикалз».

Финансирование

Это исследование было разработано компанией-спонсором «Саликс Фармасьютикалз» (Роли, Северная Каролина) совместно с учеными-исследователями и Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США. Компания-спонсор и исследователи совместно участвовали в проведении исследования и сборе данных, а анализ данных проводился спонсором. Услуги редактора-консультанта финансировались компанией «Саликс Фармасьютикалз» с целью оказания поддержки при проверке и редакции статьи. Все авторы имеют полный доступ к данным, одобрили финальный опубликованный вариант статьи и подтвердили целостность данных и анализа.