

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Терапия рифаксимином у пациентов с синдромом раздраженного кишечника без запоров

Список авторов.

- Марк Пиментель [Mark Pimentel], M.D.,
- Энтони Лембо [Anthony Lembo], M.D.,
- Уильям Д. Чей [William D. Chey], M.D.,
- Салам Закко [Salam Zakko], M.D.,
- Иегуда Рингель [Yehuda Ringel], M.D.,
- Цзин Ю [Jing Yu], Ph.D.,
- Шадрек М. Марея [Shadreck M. Mareya], Ph.D.,
- Одри Л. Шоу [Audrey L. Shaw], Ph.D.,
- Енох Бортей [Enoch Bortey], Ph.D.,
- и Уильям П. Форбс [William P. Forbes], Pharm.D.
- для исследовательской группы TARGET*

Резюме

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что кишечная флора может играть важную роль в патофизиологических процессах развития синдрома раздраженного кишечника (СРК). Мы исследовали рифаксимин, минимально абсорбируемый антибиотик, для лечения СРК.

МЕТОДЫ

В двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях III фазы с идентичным дизайном (TARGET 1 и TARGET 2) пациенты с СРК без запоров были рандомизированы либо для приема рифаксимина в дозе 550 мг, либо для приема плацебо три раза в сутки в течение 2 недель, а затем за ними наблюдали еще в течение 10 недель. Еженедельно оценивали первичную конечную точку, представляющую собой долю пациентов, у которых наблюдалось достаточно эффективное облегчение основных симптомов СРК, и основную вторичную конечную точку, представляющую собой долю пациентов, у которых наблюдалось достаточно эффективное облегчение вздутия живота, связанного с СРК. Достаточно эффективное облегчение определялось как облегчение симптомов по крайней мере в течение 2 из

первых 4 недель после лечения по оценке пациента. Другие вторичные конечные точки включали долю пациентов, у которых наблюдался ответ на лечение, согласно ежедневной самостоятельной оценке самим пациентом основных симптомов СРК и индивидуальных симптомов вздутия живота, боли в животе и консистенции стула в течение 4 недель после лечения и в течение всех 3 месяцев в рамках исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У статистически значимо большего количества пациентов в группе рифаксимины по сравнению с группой плацебо наблюдалось достаточное облегчение основных симптомов СРК в течение первых 4 недель после лечения (40,8% по сравнению с 31,2%, $P=0,01$, в исследовании TARGET 1; 40,6% по сравнению с 32,2%, $P=0,03$, в исследовании TARGET 2; 40,7% по сравнению с 31,7%, $P<0,001$, в двух исследованиях вместе взятых). Аналогично, у большего количества пациентов в группе рифаксимины по сравнению с группой плацебо наблюдалось достаточное облегчение вздутия живота (39,5% по сравнению с 28,7%, $P=0,005$, в исследовании TARGET 1; 41,0% по сравнению с 31,9%, $P=0,02$, в исследовании TARGET 2; 40,2% по сравнению с 30,3%, $P<0,001$, в двух исследованиях вместе взятых). Кроме того, у статистически значимо большего количества пациентов в группе рифаксимины был достигнут ответ на лечение на основании ежедневных оценок симптомов СРК, вздутия живота, боли в животе и консистенции стула. Частота возникновения нежелательных явлений была одинаковой в обеих группах.

ВЫВОДЫ

Среди пациентов с СРК без запоров лечение рифаксимином в течение 2 недель обеспечивало значительное облегчение симптомов СРК, вздутия живота, боли в животе, а также жидкого или водянистого стула. (Финансируется компанией «Саликс фармасьютикалс» (Salix Pharmaceuticals); номера на ClinicalTrials.gov [NCT00731679](#), [открывается в новой вкладке](#), и [NCT00724126](#), [открывается в новой вкладке](#).)

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – это функциональное желудочно-кишечное расстройство, характеризующееся периодически возникающими симптомами боли в животе, вздутия живота и изменения функции кишечника при отсутствии структурных, воспалительных или биохимических нарушений.¹ СРК часто не поддается современным методам лечения, включая изменение рациона питания и образа жизни,

добавление в рацион клетчатки, психологическую терапию и фармакотерапию.^{2,3} Поскольку надежных биологических или структурных маркеров не установлено, эффекты фармакотерапии обычно оценивают путем опроса пациентов на предмет достаточного облегчения симптомов СРК (с двумя вариантами ответа: «да» или «нет»)⁴. Учитывая ограниченность доступных методов лечения, существует неудовлетворенная медицинская потребность в новых терапевтических подходах. У пациентов с СРК возможны изменения кишечной микробиоты,⁵⁻⁷ в результате исследователи могут рассматривать необходимость целенаправленного воздействия на кишечную микробиоту для лечения этого состояния. Хотя у некоторых пациентов наблюдалось улучшение при терапии неомицином, результаты клинических исследований показали, что он обладает слабой эффективностью, а побочные эффекты ограничивают применение препарата.⁸ Были получены неоднозначные данные о применении системных антибиотиков.⁹ Рифаксимин (Ксифаксан, «Саликс фармасьютикалс» (Salix Pharmaceuticals)) – пероральный несистемный антибиотик широкого спектра действия, действующий в кишечнике, и его применение связано с низким риском развития бактериальной резистентности.¹⁰⁻¹² Он показал свою эффективность при проведении небольших исследований СРК.^{13,14} Мы представляем результаты двух крупномасштабных многоцентровых исследований с идентичным дизайном, TARGET 1 и TARGET 2, продолжительностью 3 месяца, в которых изучалось облегчение симптомов СРК после 2-недельного курса терапии рифаксимином.

Методы

ПАЦИЕНТЫ, ПРИНЯВШИЕ УЧАСТИЕ В ИССЛЕДОВАНИИ

Пациенты, удовлетворяющие критериям включения, были не младше 18 лет; прошли колоноскопическое обследование в течение предыдущих 2 лет; им был поставлен диагноз, и на момент включения у них присутствовали симптомы СРК (в соответствии с Римскими диагностическими критериями II для СРК¹⁵), в частности симптомы боли и дискомфорта в животе; у них не наблюдалось достаточного облегчения основных симптомов СРК и связанного с СРК вздутия живота как во время скрининга, так и во время рандомизации. У пациентов, удовлетворяющих критериям включения, в течение по крайней мере 7 дней среднесуточная оценка количества приступов боли в

животе и вздутия живота составляла от 2 до 4,5 баллов по 7-балльной шкале Лайкерта (0 – отсутствие боли вообще; 1 - очень легкая; 2 - небольшая; 3 - умеренная; 4 - сильная; 5 - очень сильная; и 6 - чрезмерная боль), а среднесуточная оценка консистенции стула составляла от 3,5 баллов или более по 5-балльной шкале консистенции стула (1 – очень твердая консистенция стула; 2 - твердая; 3 - сформированная; 4 - жидкая; и 5 - водянистая консистенция стула).

Критериями невключения были СРК с преобладанием запоров (согласно определению по Римским критериям II [15](#)), воспалительные заболевания кишечника в анамнезе, диабет, нестабильное заболевание щитовидной железы, предшествующие хирургические вмешательства на органах брюшной полости (за исключением холецистэктомии или аппендэктомии), инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека, а также заболевания почек или печени. Пациентов не включали в исследование, если на тот момент они принимали алосетрон, тегасерод, любипростон, варфарин или антипсихотические, спазмолитические, противодиарейные, пробиотические или наркотические препараты, либо если они принимали антибиотики в течение предыдущих 14 дней или рифаксимин в течение 60 дней до подписания формы информированного согласия на участие в исследовании. Пациентам разрешалось принимать антидепрессанты класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и трициклических антидепрессантов при условии, что они принимали стабильную дозу этих препаратов не менее 6 недель. Все пациенты дали письменное информированное согласие до начала процедур, предусмотренных исследованием.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРОЦЕДУРЫ

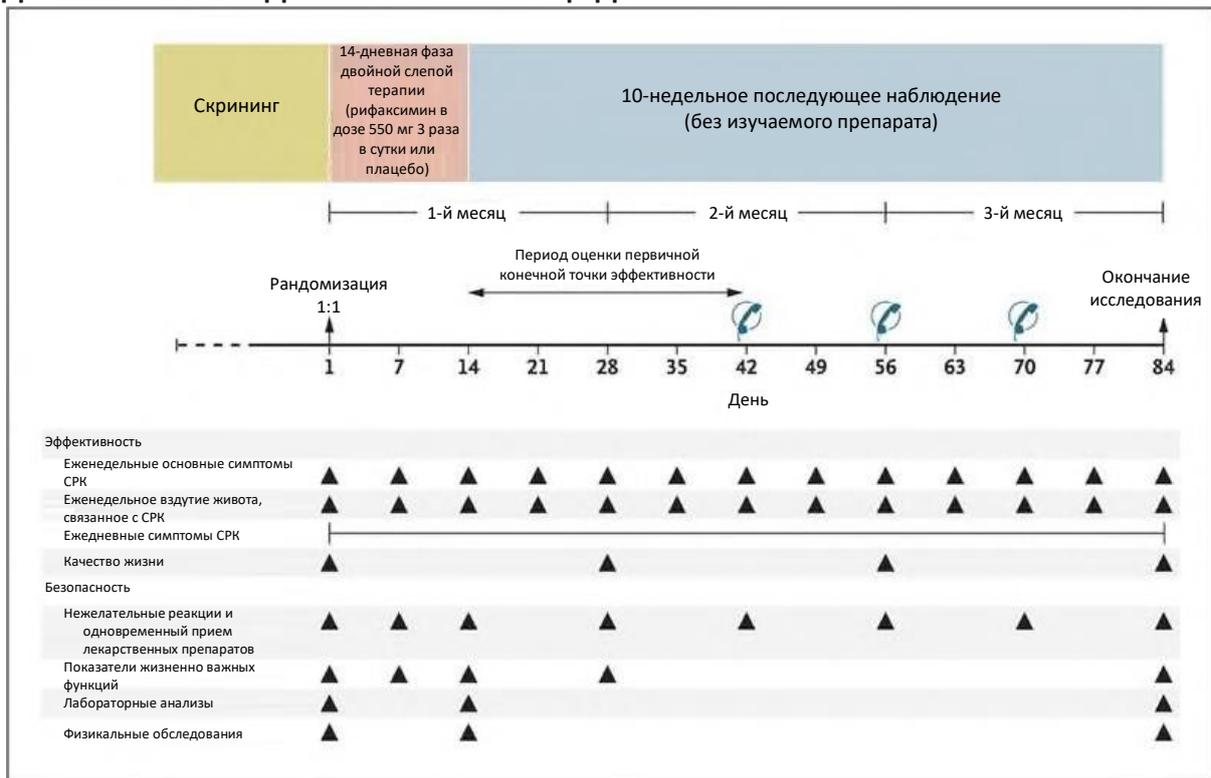


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Протоколы были утверждены институциональным наблюдательным советом или независимым комитетом по вопросам этики в каждом исследовательском центре, при этом исследования проводились в соответствии с применяемым законодательством и нормативными актами (см. [Дополнительное приложение](#), доступное вместе с полным текстом этой статьи по ссылке NEJM.org). После фазы скрининга, длившейся от 7 до 13 дней, пациенты, удовлетворяющие критериям включения, были рандомизированы с использованием системы интерактивного голосового ответа (IVRS, interactive voice-response system) либо для приема рифаксими́на, либо для приема плацебо в соотношении 1:1. Рандомизационный код был сгенерирован компьютером; рандомизация проводилась в блоках по четыре со стратификацией по исследовательским центрам. После завершения 14-дневного периода терапии в рамках исследования за состоянием пациентов наблюдали еще в течение 10 дополнительных недель. Визиты исследования проводились на 1-й, 7-й, 14-й, 28-й и 84-й дни, а также состояние пациентов контролировали по телефону путем звонков на 42-й, 56-й и 70-й дни. Оценка эффективности проводилась ежедневно в течение всего исследования с помощью системы интерактивного голосового ответа ([рисунок 1](#)).

Протокол был разработан компанией «Саликс Фармасьютикалс» (Salix Pharmaceuticals) в сотрудничестве с академическими авторами. Данные собирались исследователями в каждом центре (см. [Дополнительное приложение](#)) и контролировались контрактной исследовательской организацией «Квинтайлс» (Quintiles) под руководством компании «Саликс Фармасьютикалс» (Salix Pharmaceuticals). Эти данные были проанализированы сотрудниками компании «Саликс Фармасьютикалс» (Salix Pharmaceuticals) в сотрудничестве с академическими авторами. Все авторы принимали участие в интерпретации полученных данных и в подготовке исходной статьи. Первые два автора написали первый черновик статьи, и все авторы, за исключением сотрудника компании «Саликс Фармасьютикалс» (Salix Pharmaceuticals), принимали участие в доработке последующих черновиков. Все авторы приняли решение представить рукопись к публикации. Исследование, включая план статистического анализа, доступно по ссылке NEJM.org. Все авторы ручаются за полноту и достоверность данных и анализов, а также за соответствие настоящего отчета протоколу исследования.

КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

Первичной конечной точкой была доля пациентов, у которых наблюдалось достаточно эффективное облегчение основных симптомов СРК по крайней мере в течение 2 из 4 недель в течение периода первичной оценки (с 3-й по 6-ю неделю). Эту конечную точку определяли на основании ответа («да» или «нет») на следующий вопрос, который задавали пациентам еженедельно: «Если говорить обо всех, присутствующих у Вас, симптомах СРК, то по сравнению с Вашим самочувствием до начала исследования, отмечали ли Вы у себя за последние 7 дней достаточно эффективное облегчение симптомов СРК?» Порог клинической значимости – достаточно эффективное облегчение в течение не менее 2 недель в месяц - определяли проспективно. Кроме того, оценивали долю пациентов, отмечавших достаточно облегчение в течение по крайней мере 2 недель в месяц («ежемесячный ответ»), в течение 1, 2 и 3 месяцев, чтобы определить начало и продолжительность терапевтического эффекта. Пациенты, которые начали принимать антибиотики (кроме исследуемого препарата) или которые приняли более двух доз препарата, запрещенного к приему в соответствии с протоколом исследования, независимо от их ответа на лечение считались пациентами, не ответившими на лечение, начиная с момента начала приема препарата.

Основную вторичную конечную точку — долю пациентов, у которых наблюдалось достаточное облегчение вздутия живота, связанного с СРК, в течение периода первичной оценки — определяли, исходя из ответа («да» или «нет») на еженедельный вопрос: «Если говорить о беспокоящем Вас вздутии живота, по сравнению с Вашим самочувствием до начала исследования, отмечали ли Вы у себя за последние 7 дней достаточно эффективное облегчение симптома вздутия живота, связанного с СРК?» Начало и продолжительность облегчения вздутия живота также оценивались в анализе ежемесячного ответа, как описано выше для первичной конечной точки.

Что касается других вторичных конечных точек, долю пациентов с облегчением симптомов определяли на основе ежедневных самостоятельных оценок пациентами симптомов СРК, вздутия живота, боли и дискомфорта в животе (по 7-балльной шкале); облегчение определялось как 0 баллов (совсем отсутствует) или 1 балл (почти нет) по крайней мере в течение 50% дней на конкретной неделе или 0 баллов (совсем отсутствует), 1 балл (почти нет) или 2 балла (немного) в течение 100% дней на конкретной неделе по крайней мере в течение 2 из 4 недель в определенном месяце. Поисковой конечной точкой, включенной в исследование по просьбе Управления США по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA), была доля пациентов, у которых наблюдалось облегчение сочетания боли и дискомфорта в животе и жидкого или водянистого стула (на основании улучшения консистенции стула), исходя из ежедневных оценок. Облегчение определялось как снижение по крайней мере на 30% от исходного уровня еженедельного среднего балла оценки боли или дискомфорта в животе, связанных с СРК, и еженедельный средний балл консистенции стула менее 4 (оценка 4 балла указывала на рыхлый стул, а более низкий средний балл — на более сформированный стул) в течение по крайней мере 2 из 4 недель за определенный месяц. Эта поисковая конечная точка согласуется с рекомендуемой комбинированной конечной точкой для СРК с диареей в недавно опубликованном проекте руководств FDA.¹⁶ Оценки безопасности включали в себя мониторинг нежелательных явлений, результаты клинико-лабораторных исследований, результаты физикальных обследований и показатели жизненно важных функций.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Мы оценили размер выборки для каждого исследования, предполагая, что 40% пациентов в группе плацебо и 55% в группе рифаксимины будут соответствовать критериям первичной конечной точки (т.е. у них будет достигнуто достаточное облегчение основных симптомов СРК, оцениваемых еженедельно) по крайней мере в течение 2 из первых 4 недель после лечения. Исходя из этих предположений, размер выборки в каждой группе должен быть 300 пациентов для того, чтобы обеспечить мощность исследований равную 95% и выявить различия между группами в 15% при уровне значимости 0,05.

Все анализы эффективности и безопасности проводились в модифицированной популяции всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению (intention-to-treat), которая включала всех пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата. Отсутствующие данные были замещены с использованием метода переноса данных последнего наблюдения вперед, при котором отсутствующие значения замещали последним задокументированным значением; для исходных значений метод не использовали. Было проведено два анализа чувствительности: в одном считалось, что отсутствующие данные указывают на то, что у пациентов, преждевременно прекративших исследование, не было облегчения симптомов, а в другом отсутствующие данные были замещены с использованием метода множественного восстановления пропущенных данных.

Анализ бинарных данных (т.е. данных о доле пациентов, у которых наблюдалось или не наблюдалось достаточное облегчение симптомов) выполнялся с использованием метода логистической регрессии; параметры с фиксированным эффектом включали исследуемую группу и аналитический центр. Всего было пять аналитических центров, которые мы сформировали проспективно, сгруппировав исследовательские центры по географическим регионам, чтобы оценить влияние географического положения на конечные точки. Для анализа порядковых данных (т.е. данных о количестве месяцев, когда у пациентов наблюдалось облегчение в течение не менее 2 недель в месяц) мы использовали модель пропорциональных шансов для порядкового исхода. Число следующих друг за другом месяцев, в течение которых наблюдалось облегчение

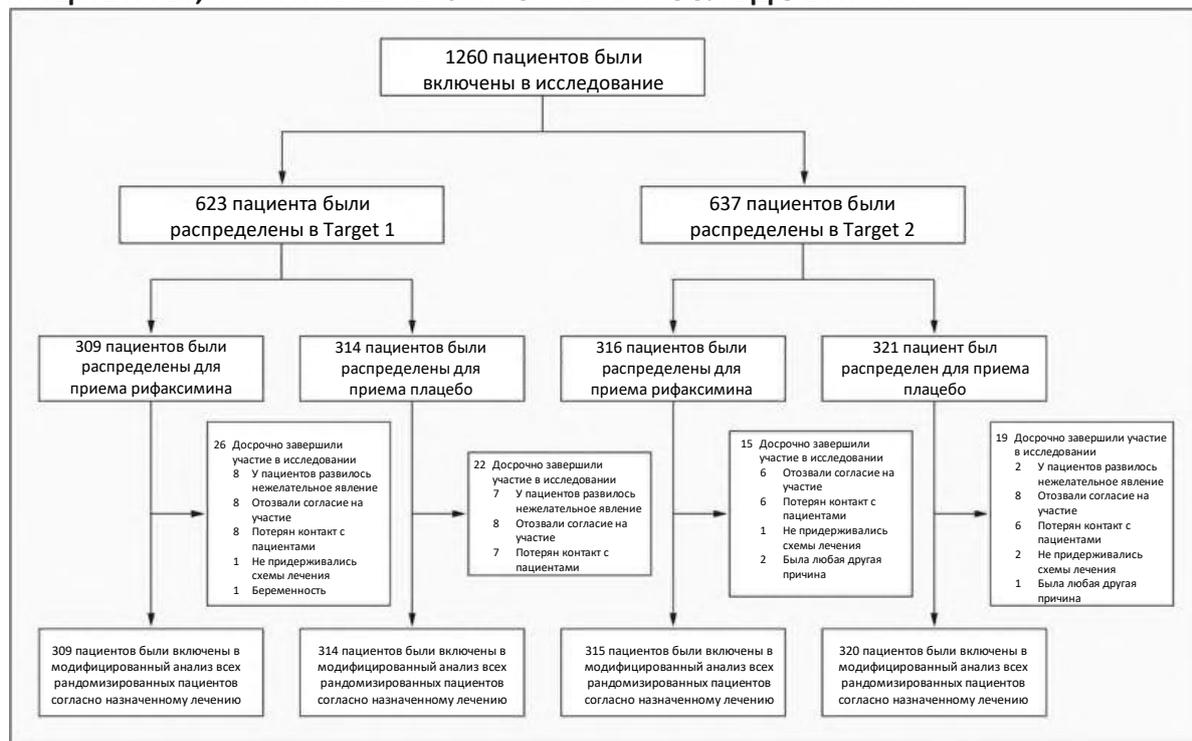
симптомов за первые 3 месяца после лечения, суммировалось для каждого пациента, в результате чего каждый пациент получал оценку 0, 1, 2 или 3.

Мы проанализировали изменения непрерывных исходов (т. е. балльных оценок для симптомов) относительно исходного уровня путем согласования линейных моделей фиксированных эффектов и данных. Была подобрана исходная модель с такими параметрами как сроки лечения, аналитический центр, исходные оценки переменной ответа и взаимодействие исходных оценок с лечением. Параметр взаимодействия анализировали при уровне 0,05. Несущественное взаимодействие было исключено из модели в последующих анализах.

Корреляционный анализ Спирмена использовали для среднего изменения ежедневных оценок достаточного облегчения симптомов СРК относительно исходного уровня («да» или «нет»), чтобы определить, совпадают ли еженедельные оценки достаточного облегчения с ежедневными оценками. Данные о безопасности были обобщены с использованием описательной статистики.

Результаты

ПАЦИЕНТЫ, ПРИНЯВШИЕ УЧАСТИЕ В ИССЛЕДОВАНИИ



Включение в исследование, рандомизация и последующее наблюдение в исследованиях TARGET 1 и TARGET 2.

Таблица 1. Демографические и исходные характеристики модифицированной популяции всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению в двух исследованиях.*						
Характеристика	TARGET 1			TARGET 2		
	Рифаксимин (N = 309)	Плацебо (N = 314)	P- значение†	Рифаксимин (N = 315)	Плацебо (N = 320)	P- значение†
Возраст — годы	46,2 ± 15,0	45,5 ± 14,6	0,55	45,9 ± 13,9	46,3 ± 14,6	0,72
Возрастная группа — кол-во (%)			0,71			0,44
< 65 лет	275 (89,0)	276 (87,9)		285 (90,5)	283 (88,4)	
≥ 65 лет	34 (11,0)	38 (12,1)		30 (9,5)	37 (11,6)	
Пол — кол-во (%)			0,15			0,66
Мужчины	74 (23,9)	92 (29,3)		88 (27,9)	95 (29,7)	
Женщины	235 (76,1)	222 (70,7)		227 (72,1)	225 (70,3)	
Раса — кол-во (%) ‡			0,50			0,08
Негроидная или африканского происхождения	24 (7,8)	30 (9,6)		21 (6,7)	14 (4,4)	
Европеоидная	281 (90,9)	280 (89,2)		282 (89,5)	302 (94,4)	
Прочие	4 (1,3)	4 (1,3)		12 (3,8)	4 (1,2)	
Среднесуточная балльная оценка						
Основные симптомы СРК §	3,4 ± 0,7	3,4 ± 0,7	0,47	3,4 ± 0,7	3,4 ± 0,7	0,53
Вздутие живота, связанное с СРК §	3,3 ± 0,8	3,3 ± 0,7	0,43	3,2 ± 0,7	3,3 ± 0,7	0,28
Боль и дискомфорт в животе §	3,3 ± 0,7	3,2 ± 0,7	0,75	3,3 ± 0,7	3,3 ± 0,7	0,69
Консистенция стула¶	3,9 ± 0,3	3,9 ± 0,3	0,18	3,9 ± 0,3	3,9 ± 0,3	0,80
Среднесуточная частота стула — кол-во	2,9 ± 1,3	3,0 ± 1,4	0,27	3,0 ± 1,6	3,0 ± 1,5	0,78
Дни с непреодолимыми позывами к дефекации — %	81,8 ± 22,3	82,9 ± 22,3	0,53	81,3 ± 22,8	82,2 ± 22,5	0,64
Продолжительность симптомов СРК — годы**	11,9 ± 10,5	11,4 ± 11,9	0,61	10,8 ± 10,2	11,8 ± 10,4	0,19

* Значения «плюс-минус» — это средние значения ±SD. СРК обозначает синдром раздраженного кишечника.

† P-значения рассчитывались с использованием t-критерия для непрерывных переменных и точного критерия Фишера для категориальных переменных.

‡ Расовая принадлежность указана со слов пациентов.

§ Пациентам предлагалось оценить по шкале от 0 до 6, насколько симптомы причиняли им беспокойство в этот день. Оценка 0 баллов указывала на то, что симптомы вообще не причиняли беспокойства; 1 - почти нет; 2 - немного; 3 - умеренно; 4 - сильно; 5 - очень сильно; и 6 - чрезмерно сильно.

¶ Пациентов просили оценить общую оформленность стула при опорожнении кишечника в этот день. Оценка 1 балл указывала на очень твердый стул; 2 - твердый; 3 - сформированный; 4 - жидкий; и 5 - водянистый.

|| Процент дней с непреодолимыми позывами к дефекации рассчитывали по следующей формуле: 100 x (кол-во дней с непреодолимыми позывами при любом опорожнении кишечника ÷ кол-во дней с опорожнением кишечника).

** Продолжительность симптомов СРК рассчитывалась по следующей формуле: (дата предоставления письменного информированного согласия - дата появления первого симптома СРК) + 365,25.

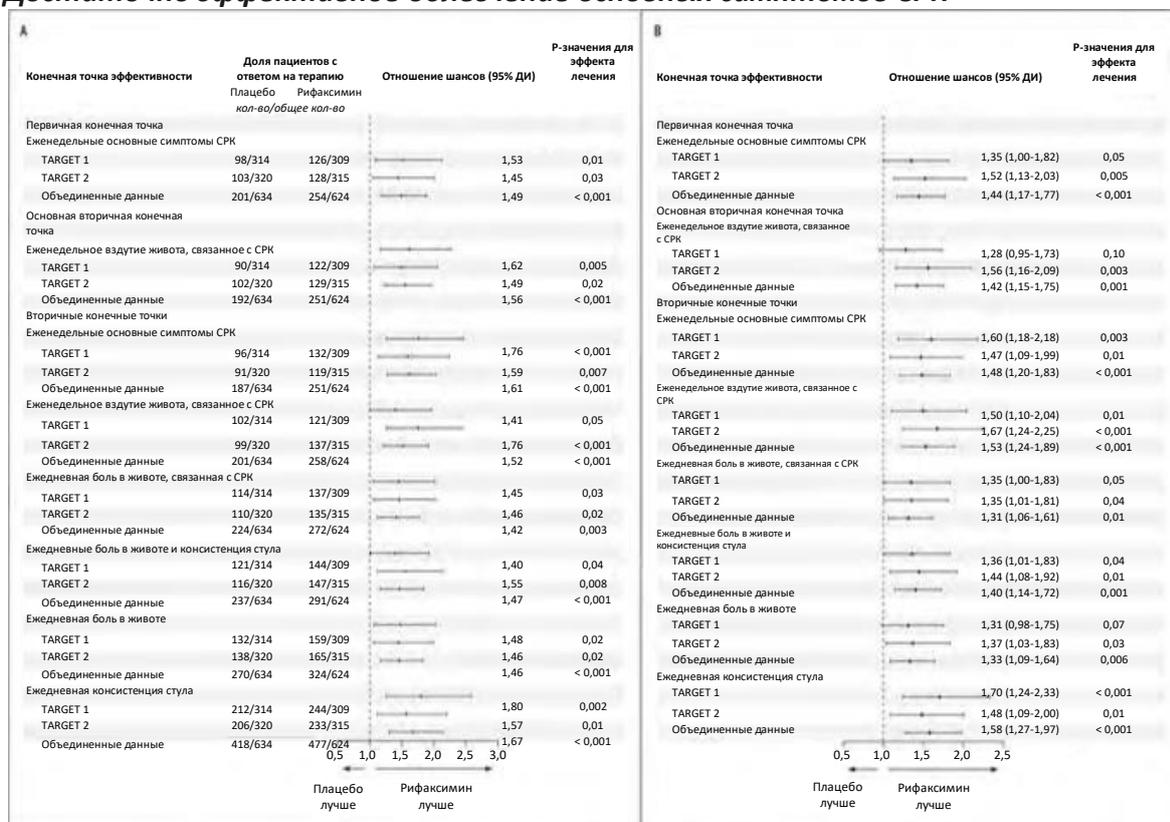
Демографические и исходные характеристики модифицированной популяции всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению в двух исследованиях.

В общей сложности 1260 пациентов с СРК без запоров были включены в исследования (623 пациента — в исследование TARGET 1, 637 пациента — в исследование TARGET 2) и были рандомизированы в одном из 179 исследовательских центров в США (1217 пациентов) и Канаде (43 пациента) ([рисунок 2](#)). Исследования проводились параллельно с июня 2008 года по август 2009 года. В исследовании TARGET 1 все рандомизированные пациенты принимали по крайней мере одну дозу исследуемого препарата. В исследовании TARGET 2 два пациента (по одному в каждой группе) были рандомизированы, но не получили исследуемый препарат. Таким образом, 1258 пациентов получили по крайней мере одну дозу исследуемого препарата и были включены в модифицированную популяцию всех рандомизированных пациентов

согласно назначенному лечению. Более 90% пациентов полностью завершили участие в 12-недельном исследовании. Исходные характеристики пациентов были аналогичны в двух исследованиях, в также в группах лечения ([таблица 1](#)). Уровень приверженности к терапии исследуемым препаратом, определяемый как применение не менее 70% выданных таблеток, составил не менее 97% в обеих исследуемых группах в обоих исследованиях.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ТЕЧЕНИЕ ПЕРИОДА ПЕРВИЧНОЙ ОЦЕНКИ (С 3-Й ПО 6-Ю НЕДЕЛЮ)

Достаточно эффективное облегчение основных симптомов СРК



Анализ первичных, основных вторичных и других вторичных конечных точек.

Статистически значимо большее количество пациентов в группе рифаксимины по сравнению с группой плацебо соответствовали критериям первичной конечной точки, т.е. у них наблюдалось достаточно эффективное облегчение основных симптомов СРК в течение по крайней мере 2 из первых 4 недель после лечения (40,8% по сравнению с 31,2%, $P=0,01$, в исследовании TARGET 1; 40,6% по сравнению с 32,2%, $P=0,03$, в исследовании TARGET 2; 40,7% по сравнению с 31,7%, $P<0,001$, в двух исследованиях вместе взятых) ([рисунок 3А](#)). Метод переноса данных последнего наблюдения вперед применялся у 5,8% пациентов в группе рифаксимины и 5,7% пациентов в группе

плацебо в исследовании TARGET 1 и у 5,4% пациентов в группе рифаксимины и 8,4% пациентов в группе плацебо в исследовании TARGET 2. В целом в анализе чувствительности, проведенном с целью исключения влияния отсутствующих значений, были получены результаты, соответствующие результатам первичного анализа эффективности (см. [Дополнительное приложение](#)). На основании ежедневных оценок симптомов СРК доля пациентов с ответом на лечение, согласно оценке по 7-балльной шкале в течение периода первичной оценки, была статистически значимо выше в группе рифаксимины по сравнению с группой плацебо (42,7% по сравнению с 30,6%, $P < 0,001$, в исследовании TARGET 1; 37,8% по сравнению с 28,4%, $P = 0,007$, в исследовании TARGET 2; 40,2% по сравнению с 29,5%, $P < 0,001$, в двух исследованиях вместе взятых) ([рисунок 3А](#)).

Достаточно эффективное облегчение вздутия живота, связанного с СРК

Статистически значимо большее количество пациентов в группе рифаксимины по сравнению с группой плацебо соответствовали критериям основной вторичной конечной точки, т.е. у них наблюдалось достаточно эффективное облегчение вздутия живота, связанного с СРК, по крайней мере в течение 2 из первых 4 недель после лечения (39,5% по сравнению с 28,7%, $P = 0,005$, в исследовании TARGET 1; 41,0% по сравнению с 31,9%, $P = 0,02$, в исследовании TARGET 2; 40,2% по сравнению с 30,3%, $P < 0,001$, в двух исследованиях вместе взятых) ([рисунок 3А](#)). В анализе чувствительности, проведенном для оценки влияния пропущенных значений, были получены аналогичные результаты (см. [Дополнительное приложение](#)). На основании ежедневных оценок вздутия живота, связанного с СРК, полученных при оценке по 7-балльной шкале в течение того же периода первичной оценки, доля пациентов с облегчением этого симптома в группе рифаксимины была статистически значимо больше по сравнению с группой плацебо (39,2% по сравнению с 32,5%, $P = 0,05$, в исследовании TARGET 1; 43,5% по сравнению с 30,9%, $P < 0,001$, в исследовании TARGET 2; 41,3% по сравнению с 31,7%, $P < 0,001$, в двух исследованиях вместе взятых) ([Рисунок 3А](#)).

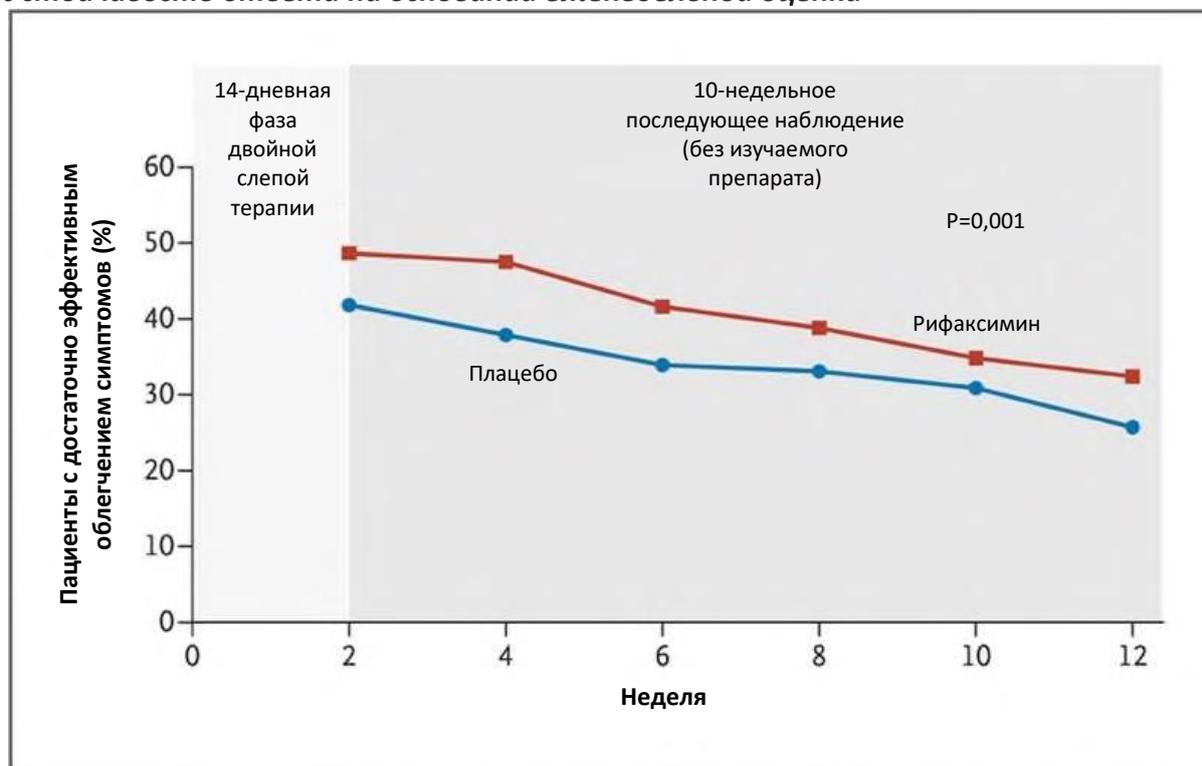
Облегчение связанных с СРК болей в животе и жидкого или водянистого стула

В группе рифаксимины доля пациентов с облегчением боли и дискомфорта в животе, связанных с СРК, в течение периода первичной оценки, была статистически значимо больше по сравнению с группой плацебо (44,3% по сравнению с 36,3%, $P = 0,03$, в исследовании TARGET 1; 42,9% по сравнению с 34,4%, $P = 0,02$, в исследовании TARGET

2) ([Рисунок 3А](#)). При оценке комбинированной конечной точки, включавшей боль или дискомфорт в животе и наличие жидкого или водянистого стула, у статистически значимо большего количества пациентов в группе рифаксими́на наблюдалось облегчение в течение периода первичной оценки по сравнению с группой плацебо (46,6% по сравнению с 38,5%, $P=0,04$, в исследовании TARGET 1; 46,7% по сравнению с 36,3%, $P=0,008$, в исследовании TARGET 2), и у статистически значимо большей доли пациентов в группе рифаксими́на наблюдалось облегчение в отношении отдельных компонентов этой конечной точки ([рисунок 3А](#)).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ТЕЧЕНИЕ ВСЕГО ПЕРИОДА ИССЛЕДОВАНИЯ (С 1-ГО ПО 3-Й МЕСЯЦ)

Устойчивость ответа на основании еженедельной оценки



Доля пациентов с достаточно эффективным облегчением основных симптомов СРК в исследованиях TARGET 1 и TARGET 2 вместе взятых.

В анализе ежемесячного ответа, определенного на основе еженедельных оценок, в группе рифаксими́на по сравнению с группой плацебо в обоих исследованиях у большего количества пациентов наблюдалось достаточно эффективное облегчение основных симптомов СРК в течение первого месяца, которое сохранялось в течение первых 2 месяцев и всех 3 месяцев в обоих исследованиях ($P=0,05$ в исследовании TARGET 1, $P=0,005$ в исследовании TARGET 2 и $P<0,001$ в двух исследованиях вместе

взятых, для облегчения симптомов в течение всех 3 месяцев) ([рисунок 3В](#)). Что касается вздутия живота, связанного с СРК, то в исследовании TARGET 1 у статистически значимо большего числа пациентов в группе рифаксимины по сравнению с пациентами в группе плацебо наблюдалось достаточно эффективное облегчение в течение первого месяца, которое сохранялось в течение первых 2 месяцев, однако никаких существенных различий между группами с точки зрения облегчения в течение всех 3 месяцев не было; в исследовании TARGET 2 наблюдались статистически значимые преимущества рифаксимины в отношении влияния на вздутие живота, связанного с СРК, в течение всех 3 месяцев ($P=0,10$ в исследовании TARGET 1, $P=0,003$ в исследовании TARGET 2 и $P=0,001$ в двух исследованиях вместе взятых, при оценке облегчения за все 3 месяца) ([рисунок 3В](#)). Доли пациентов в каждой группе с достаточно эффективным облегчением основных симптомов СРК в исследованиях TARGET 1 и TARGET 2 представлены на [рисунке 4](#), а также на рисунках 1А и 1В в [Дополнительном приложении](#).

Устойчивость ответа на лечение на основании ежедневной оценки

Результаты анализа ежемесячного ответа, определенного на основе ежедневных оценок, также подтверждают длительный ответ на терапию рифаксимином у пациентов с СРК в течение 3 месяцев. У пациентов, получавших рифаксимины, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, наблюдалось достаточно эффективное облегчение основных симптомов СРК в течение всех 3 месяцев исследования ($P=0,003$ в исследовании TARGET 1, $P=0,01$ в исследовании TARGET 2 и $P<0,001$ в двух исследованиях вместе взятых) и связанного с СРК вздутия живота ($P=0,01$ в исследовании TARGET 1, $P<0,001$ в исследовании TARGET 2 и $P<0,001$ в двух исследованиях вместе взятых) ([рисунок 3В](#)).

Результаты анализа ежемесячного ответа, определенного на основе ежедневных оценок боли и дискомфорта в животе, связанных с СРК, показали, что в группе рифаксимины у статистически значимо большего количества пациентов по сравнению с группой плацебо отмечалось облегчение в течение всех 3 месяцев ($P=0,05$ в исследовании TARGET 1, $P=0,04$ в исследовании TARGET 2 и $P=0,01$ в двух исследованиях вместе взятых) ([рисунок 3В](#)). В анализе ежемесячного ответа, определенного на основе оценки комбинированной конечной точки боли в животе и консистенции стула, также было показано значимое преимущество рифаксимины по

сравнению с плацебо (P=0,04 в исследовании TARGET 1, P=0,01 в исследовании TARGET 2 и P=0,001 в двух исследованиях вместе взятых) ([рисунок 3В](#)).

Среднее улучшение ежедневных балльных оценок симптомов по сравнению с исходным уровнем (основные симптомы СРК, вздутие живота, связанные с СРК боли в животе или дискомфорт, консистенция стула и процент дней с непреодолимыми позывами к дефекации) было более выраженным у пациентов, получавших рифаксимин, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (рисунки 2-6 в [Дополнительном приложении](#)).

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И КОНСТРУКТИВНАЯ ВАЛИДНОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПО ОЦЕНКЕ ПАЦИЕНТОВ

Ответ пациентов с точки зрения достаточно эффективного облегчения основных симптомов СРК и связанного с СРК вздутия живота соответствовал ответу в отношении других оценок, связанных с СРК. Кроме того, у пациентов с достаточно эффективным облегчением основных симптомов СРК и связанного с ним вздутия живота отмечалось более выраженное улучшение ежедневных показателей тяжести симптомов по сравнению с пациентами, у которых не было достигнуто достаточно эффективное облегчение, независимо от исследуемой группы, в течение каждой недели в каждом исследовании (P<0,001).

Мы проверили валидность использования оценок основных симптомов СРК для измерения изменений симптомов СРК, изучив корреляцию между этими показателями и изменениями ежедневных показателей тяжести и функции кишечника; полученные результаты подтверждают валидность и практическую значимость первичной конечной точки основных симптомов СРК. Доказательства конструктивной валидности (корреляция Спирмена составляла 0,40 или выше) наблюдались между еженедельным достаточно эффективным облегчением основных симптомов СРК и показателями суточной тяжести симптомов и функции кишечника.

БЕЗОПАСНОСТЬ

Таблица 2. Нежелательные явления, зарегистрированные в течение 12-недельного исследования.*		
Нежелательное явление	Рифаксимин (N = 624)	Плацебо (N = 634)
	<i>количество (доля)</i>	
Нежелательные явления †		
Головная боль	38 (6,1)	42 (6,6)
Инфекция верхних дыхательных путей	35 (5,6)	39 (6,2)

Боль в животе	29 (4,6)	35 (5,5)
Тошнота	27 (4,3)	24 (3,8)
Диарея	27 (4,3)	22 (3,5)
Назофарингит	19 (3,0)	34 (5,4)
Синусит	17 (2,7)	16 (2,5)
Рвота	15 (2,4)	9 (1,4)
Бронхит	13 (2,1)	17 (2,7)
Кашель	13 (2,1)	9 (1,4)
Метеоризм	10 (1,6)	14 (2,2)
Боль в спине	10 (1,6)	15 (2,4)
Боль в горле и гортани	9 (1,4)	15 (2,4)
Серьезные нежелательные явления ‡		
Боль в груди	1 (0,2)	2 (0,3)
Рак молочной железы	1 (0,2)	1 (0,2)
Холецистит или острый холецистит	0	2 (0,3)
Нежелательные явления, возможно связанные с инфекцией §		
Инфекция верхних дыхательных путей	35 (5,6)	39 (6,2)
Вирусный гастроэнтерит	7 (1,1)	8 (1,3)
Гастроэнтерит	6 (1,0)	3 (0,5)
Воспаление подкожной клетчатки	3 (0,5)	1 (0,2)
Пневмония	1 (0,2)	5 (0,8)
Вирусная инфекция	1 (0,2)	4 (0,6)

* Значения отражают объединенные данные из исследований TARGET 1 и TARGET 2. Нежелательные явления перечислены в порядке убывания частоты встречаемости в группе пациентов, получавших рифаксимин.

† Перечисленные нежелательные явления были зарегистрированы у 2% и более пациентов в обеих группах лечения.

‡ Перечисленные серьезные нежелательные явления были зарегистрированы по крайней мере у 2 пациентов в любой группе лечения.

§ Перечисленные нежелательные явления, возможно связанные с инфекциями, являются известными побочными эффектами применения системных антибиотиков как класса лекарственных средств, а также известными эффектами рифаксимины.

Нежелательные явления, зарегистрированные в течение 12-недельного исследования.

Профиль безопасности рифаксимины был аналогичен профилю безопасности плацебо ([таблица 2](#)). Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 10 пациентов в группе рифаксимины (1,6%) и у 15 пациентов в группе плацебо (2,4%). Не было случаев диареи или ишемического колита, ассоциированных с *Clostridium difficile*. Случаев смерти зарегистрировано не было.

Обсуждение

Лечение СРК является важным, поскольку симптомы значительно ухудшают качество жизни пациентов, связанное со здоровьем, что приводит к повышению использования ресурсов здравоохранения и снижению производительности труда.¹⁷⁻²⁰ Результаты этих двух исследований III фазы показали, что короткий курс терапии рифаксимином обеспечивает стойкое улучшение симптомов СРК без запоров в подгруппе пациентов с этим заболеванием.

Предполагается, что в основе устойчивого благоприятного воздействия рифаксимины у пациентов с СРК лежит его антибактериальный эффект. Было показано, что ответ на антибактериальную терапию у пациентов с СРК коррелирует с нормализацией результатов водородных дыхательных тестов с лактулозой.^{8,13} Однако остается открытым вопрос о том, какое антибактериальное действие является наиболее важным. Исходя из имеющихся данных, есть три рациональных объяснения:

рифаксимин воздействует на кишечные бактерии и снижает содержание бактериальных продуктов, которые негативно влияют на организм хозяина; воздействие на кишечную флору ослабляет местное влияние бактерий на процессы в слизистой оболочке, такие как иммунный ответ организма хозяина; или антибиотик изменяет ответ со стороны как бактерий, так и хозяина. Каким бы ни был итоговый путь, длительные эффекты позволяют предположить, что рифаксимин влияет на основную причину СРК, которая связана с изменением кишечной микробиоты.^{6,7,21,22} У некоторых пациентов в обоих наших исследованиях отсутствовал ответ на лечение, что согласуется с результатами других плацебо-контролируемых клинических исследований с участием пациентов с СРК ²³⁻²⁵ и может отражать различия между основными причинами симптомов.

Доля пациентов, у которых развились нежелательные явления, в группе рифаксими́на и в группе плацебо были одинаковы. В этом краткосрочном исследовании частота инфекций была одинаковой в обеих группах, при этом случаи диареи или ишемического колита, ассоциированные с наличием *C. difficile*, не наблюдались.

References (25)

- 1.Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, et al. An evidence-based systematic review on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009;104:Suppl 1:S1-S35
- 2.Cash BD, Chey WD. Advances in the management of irritable bowel syndrome. *Curr*
- 3.Schoenfeld P. Efficacy of current drug therapies in irritable bowel syndrome: what works and does not work. *Gastroenterol Clin North Am* 2005;34:319-335
- 4.Spiegel B, Camilleri M, Bolus R, et al. Psychometric evaluation of patient-reported outcomes in irritable bowel syndrome randomized controlled trials: a Rome Foundation report. *Gastroenterology* 2009;137:1944-1953
- 5.Ringel Y, Carroll IM. Alterations in the intestinal microbiota and functional bowel symptoms. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2009;19:141-150
- 6.Posserud I, Stotzer P, Bjornsson E, Abrahamsson H, Simren M. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2007;56:802-808
- 7.Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Makivuokko H, et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology* 2007;133:24-33

8. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:412-419
9. Attar A, Flourie B, Rambaud J-C, Franchisseur C, Ruszniewski P, Bouhnik Y. Antibiotic efficacy in small intestinal bacterial overgrowth-related chronic diarrhea: a crossover, randomized trial. *Gastroenterology* 1999;117:794-797
10. 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
11. Jiang ZD, DuPont HL. Rifaximin: in vitro and in vivo antibacterial activity -- a review. *Chemotherapy* 2005;51:Suppl:67-72
12. Debbia EA, Maioli E, Roveta S, Marchese A. Effects of rifaximin on bacterial virulence mechanisms at supra- and sub-inhibitory concentrations. *J Chemother* 2008;20:186-194
13. Sharara AI, Aoun E, Abdul-Baki H, Mounzer R, Sidani S, Elhadj I. A randomized double-blind placebo-controlled trial of rifaximin in patients with abdominal bloating and flatulence. *Am J Gastroenterol* 2006;101:326-333
14. Pimentel M, Park S, Mirocha J, Kane SV, Kong Y. 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
15. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Muller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999;45:Suppl 2:1143-1147
16. Guidance for industry: irritable bowel syndrome: clinical evaluation of products for treatment. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), March 2010.
17. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, et al. U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders: prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci* 1993;38:1569-1580
18. Camilleri M, Andresen V. Current and novel therapeutic options for irritable bowel
19. Hammerle CW, Surawicz CM. Updates on treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2008;14:2639-2649
20. El-Serag HB. Impact of irritable bowel syndrome: prevalence and effect on health-related quality of life. *Rev Gastroenterol Disord* 2003;3:Suppl 2:S3-S11
21. Pimentel M. Review of rifaximin as treatment for SIBO and IBS. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:349-358
22. Brigidi P, Swennen E, Rizzello F, Bozzolasco M, Matteuzzi D. Effects of rifaximin administration on the intestinal microbiota in patients with ulcerative colitis. *J Chemother* 2002;14:290-295

23. Lotronex (alosetron hydrochloride) tablets. San Diego, CA: Prometheus Laboratories,

24. Zelnorm (tegaserod maleate) tablets. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals, 2007 (package insert).

25. Amitiza (lubiprostone) capsules. Deerfield, IL: Takeda Pharmaceuticals America, 2008 (package insert).