

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **039096**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- (45) Дата публикации и выдачи патента  
**2021.12.03**
- (21) Номер заявки  
**201790097**
- (22) Дата подачи заявки  
**2015.05.04**
- (51) Int. Cl. *A61K 31/437* (2006.01)  
*A61K 36/47* (2006.01)  
*A61P 1/00* (2006.01)  
*A61P 1/12* (2006.01)

---

(54) **СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА (СРК)**

---

- (31) **62/019,388; 62/036,097**
- (32) **2014.06.30; 2014.08.11**
- (33) **US**
- (43) **2017.06.30**
- (86) **PCT/US2015/029083**
- (87) **WO 2016/003536 2016.01.07**
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**САЛИКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,  
ИНК. (US)**
- (72) Изобретатель:  
**Голден Пэм, Борти Энох, Форбз  
Уилльям, Патерсон Крэйг (US)**
- (74) Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**
- (56) **US-A1-20130184302  
WO-A1-2014043432  
US-A1-20110118295**

- 
- (57) В изобретении предлагается новый способ для лечения заболевания кишечника, включающий введение терапевтической дозы рифаксимины и ингибитора Р-гликопротеина (PGP), представляющего собой циклоспорин, субъекту, которому это необходимо. Также предложено применение рифаксимины для лечения заболевания кишечника у субъекта, которому вводят ингибитор Р-гликопротеина (PGP), представляющий собой циклоспорин. Изобретение обеспечивает ослабление симптомов или поддержание ремиссии СРК.

**039096**

**B1**

**039096**  
**B1**

### Перекрестные ссылки на родственные заявки

В данной заявке заявляется приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/019388, поданной 30 июня 2014 года, и предварительной заявке США № 62/036097, поданной 11 августа 2014 года. Эта заявка также имеет отношение к предварительной заявке на патент США № 61/554662 под названием "Способы и композиции для лечения СРК", поданной 2 ноября 2011 года; предварительной заявке на патент США № 61/559686 под названием "Способы и композиции для лечения СРК", поданной 14 ноября, 2011 года; предварительной заявке на патент США № 61/560133 под названием "Способы и композиции для лечения синдрома раздраженного кишечника (СРК)", поданной 15 ноября 2011 года; предварительной заявке на патент США № 61/560267 под названием "Способы и композиции для лечения синдрома раздраженного кишечника (СРК)", поданной 15 ноября 2011 года; предварительной заявке на патент США № 61/560788 под названием "Способы и композиции для лечения синдрома раздраженного кишечника (СРК)", поданной на 16 ноября 2011 года; предварительной заявке на патент США № 61/560128 под названием "Способы лечения инфекции, вызванной *S. DIFFICILE* (CDI)", поданной 15 ноября 2011 года; предварительной заявке на патент США № 61/560273 под названием "Способы лечения инфекции, вызванной *S. DIFFICILE* (CDI)", поданной 15 ноября 2011 года; предварительной заявке на патент США № 61/564270 под названием "Способы лечения инфекции, вызванной *S. DIFFICILE* (CDI)", поданной 28 ноября 2011 года; предварительной заявке на патент США № 61/563033 под названием "Способы снижения частоты возникновения инфекций, распространенных при печеночной энцефалопатии", поданной 22 ноября 2011 года; и предварительной заявке на патент США № 61/600635 под названием "Способы лечения СРК-D", поданной 18 февраля 2012 года и предварительной заявке на патент США № 13/667585 под названием "Способы лечения синдрома раздраженного кишечника (СРК) и инфекций", поданной 2 ноября 2012 года. Полное содержание вышеупомянутых заявок включено в настоящее описание посредством ссылки во всей их полноте.

### Уровень техники

Рифаксимин (МНН, см. The Merck Index, XIII Ed., 8304) представляет собой антибиотик, относящийся к рифамициновому классу антибиотиков, например, пиридоимидазорифамицин.

Рифаксимин проявляет свою широкую антибактериальную активность, например, в желудочно-кишечном тракте, против локальных желудочно-кишечных бактерий, вызывающих инфекционную диарею, синдром раздраженного кишечника, избыточный бактериальный рост в тонком кишечнике, болезнь Крона и/или недостаточность поджелудочной железы. Сообщалось, что рифаксимин характеризуется незначительной системной абсорбцией из-за его химических и физических характеристик (Descombe J.J. et al., "Pharmacokinetic study of rifaximin after oral administration in healthy volunteers." Int J Clin Pharmacol Res, 14 (2), 51-56, (1994)).

### Сущность изобретения

В настоящем документе предлагается способ лечения заболевания кишечника, включающий введение терапевтической дозы рифаксими́на и ингибитора Р-гликопротеина (PGP), представляющего собой циклоспорин, субъекту, которому это необходимо.

Указанную терапевтическую дозу рифаксими́на для субъекта определяют по меньшей мере на основании одного из следующих: уровень рифаксими́на в плазме крови, скорость клиренса рифаксими́на в конечной и распределительной фазах, период полувыведения рифаксими́на в конечной и распределительной фазах, и время, необходимое для достижения максимальной концентрации рифаксими́на в плазме крови.

Согласно изобретению, рифаксимин вводят в дозе от около 50 мг до около 6000 мг в сутки; в дозе 550 мг, 600 мг или 1650 мг три раза в сутки, один раз в сутки или два раза в сутки; в дозе от около 100 мг до около 6000 мг; от около 50 мг до около 2500 мг два раза в сутки; от около 50 мг до около 2000 мг три раза в сутки; 200 мг три раза в сутки; 200 мг два раза в сутки или 200 мг один раз в сутки.

Предпочтительно, рифаксимин вводят в течение от около 1 недели до около 24 месяцев; или в течение от около 2 недель до около 24 недель.

Заболевание кишечника может быть выбрано из: воспалительного заболевания кишечника (ВЗК), энтерита, колита, синдрома раздраженного кишечника (СРК), синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи (д-СРК), синдрома раздраженного кишечника без преобладания запора (СРК-безЗ), диареи путешественников (ДП), дивертикулярной болезни и избыточного бактериального роста в тонком кишечнике.

Предпочтительно, воспалительное заболевание кишечника выбрано из болезни Крона и неспецифического язвенного колита.

Изобретение также относится к применению рифаксими́на для лечения заболевания кишечника у субъекта, которому вводят ингибитор Р-гликопротеина (PGP), представляющий собой циклоспорин.

Другие варианты реализации изобретения описаны ниже.

### Описание графических материалов

На фиг. 1 приведен график непрерывного эффективного купирования симптомов СРК в течение периода последующего наблюдения без лечения.

На фиг. 2 приведен график непрерывного эффективного купирования симптомов вздутия живота в

течение периода последующего наблюдения без лечения.

На фиг. 3 приведен дизайн исследования по изучению эффективности лечения рифаксимином с целью демонстрации устойчивости ответа на терапию.

На фиг. 4 приведены графические результаты эффективного купирования симптомов СРК.

На фиг. 5 приведены результаты эффективного купирования симптомов вздутия живота.

На фиг. 6 приведены результаты изменения симптомов вздутия живота после лечения рифаксимином по сравнению с исходным уровнем.

На фиг. 7 приведен анализ СРК от недели 3 по неделю 6 включительно.

На фиг. 8 приведены данные вздутия живота при СРК от недели 3 по неделю 6 включительно.

Фиг. 9 демонстрирует согласованность данных при СРК от недели 3 по неделю 6 включительно.

На фиг. 10 приведены данные при СРК в течение всего исследования длительностью 3 месяца.

На фиг. 11 приведены результаты купирования симптомов СРК в течение первых 4 недель.

На фиг. 12 приведены результаты купирования симптомов СРК в течение первых двух месяцев.

На фиг. 13 приведены ежедневные симптомы СРК от недели 1 по неделю 12 включительно.

На фиг. 14 приведен дизайн исследования по изучению эффективности повторного лечения СРК.

Фиг. 15 представляет собой график, демонстрирующий, что системное воздействие рифаксимином достоверно ниже по сравнению с показателями других антибиотиков, обычно используемых для лечения СРК и/или избыточного бактериального роста в тонком кишечнике (ИБРТК).

Фиг. 16 представляет собой график времени до последнего неоформленного стула при лечении СДІ рифаксимином у пациентов с д-СРК.

Фиг. 17 представляет собой график времени до прекращения диареи у пациентов с д-СРК при лечении рифаксимином.

Фиг. 18 представляет собой график, демонстрирующий среднее количество актов дефекации с неоформленным калом в день при лечении СДІ рифаксимином у пациентов с d-IBS.

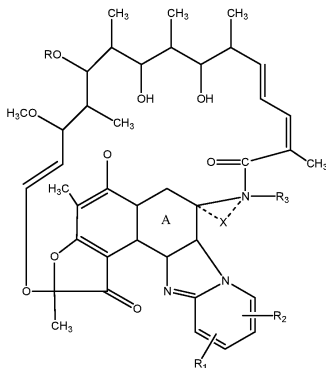
На фиг. 19 приведен дизайн исследования по изучению эффективности повторного лечения СРК.

#### Подробное описание изобретения

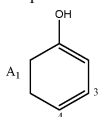
Рифаксимин (USAN, МНН, см. The Merck Index, XIII Ed., 8304, CAS No. 80621-81-4), (2S,16Z,18E,20S,21S,22R,23R,24R,25S,26S,27S,28E)-5,6,21,23,25-пентагидрокси-27-метокси-2,4,11,16,20,22,24,26-октаметил-2,7-(эпоксипентадека-(1,11,13)триенимино)бензофуоро(4,5-е)пиридо (1,2-а)бензимидазол-1,15(2H)-дион, 25-ацетат), представляет собой полусинтетический антибиотик, продуцируемый из рифамицина О. Рифаксимин является молекулой, принадлежащей к рифамициновому классу антибиотиков, например, пиридо-имидазо рифамицин. Рифаксимин проявляет широкую антибактериальную активность, например, в желудочно-кишечном тракте, против локальных желудочно-кишечных бактерий, вызывающих инфекционную диарею, синдром раздраженного кишечника, избыточный бактериальный рост в тонком кишечнике, болезнь Крона и/или недостаточность поджелудочной железы.

Рифаксимин также описан в патенте Италии IT 1154655 и EP 0161534. В патенте EP 0161534 описан способ получения рифаксимином с использованием рифамицина О в качестве исходного вещества (The Merck Index, XIII Ed., 8301). Полиморфные формы рифаксимином описаны в патенте США 7045620 B1, также как и в USSN 11/658702; USSN 61/031329; USSN 12/119622; USSN 12/119630; USSN 12/119612; USSN 12/119600; USSN 11/873841; публикации WO 2006/094662; и USSN 12/393012. Заявки и патенты, упомянутые в настоящем документе, включены в данное описание посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

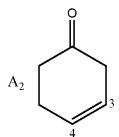
Антибиотик из класса рифамицина представляет собой, например, соединение, имеющее структуру согласно формуле I



где А может представлять собой структуру А<sub>1</sub>



или структуру A<sub>2</sub>



где -x- представляет собой ковалентную химическую связь или отсутствует;

R представляет собой водород или ацетил;

R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> независимо друг от друга представляют собой водород, (C<sub>1-4</sub>)алкил, бензилокси, моно- и ди-(C<sub>1-3</sub>)алкиламино-(C<sub>1-4</sub>)алкил (C<sub>1-3</sub>)алкокси-(C<sub>1-4</sub>)алкил, гидроксиметил, гидрокси-(C<sub>2-4</sub>)алкил, нитро или R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> взятые вместе с двумя последовательными атомами углерода пиридинового ядра образуют бензольное кольцо, незамещенное или замещенное одним или двумя метильными или этильными группами;

R<sub>3</sub> представляет собой атом водорода или отсутствует; при условии, что A представляет собой A<sub>1</sub>, -x- отсутствует, а R<sub>3</sub> представляет собой атом водорода; при дополнительном условии, что A представляет собой A<sub>2</sub>, -x- представляет собой ковалентную химическую связь, а R<sub>3</sub> отсутствует.

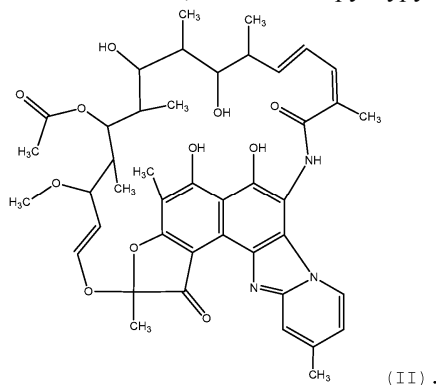
В настоящем документе также описано соединение, как определено выше, в котором A представляет собой A<sub>1</sub> или A<sub>2</sub>, как было указано выше, -x- представляет собой ковалентную химическую связь или отсутствует, R представляет собой водород или ацетил, R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> независимо друг от друга представляют собой водород (C<sub>1-4</sub>)алкил, бензилокси, гидрокси-(C<sub>2-4</sub>)алкил, ди-(C<sub>1-3</sub>)алкиламино-(C<sub>1-4</sub>)алкил, нитро или R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> взятые вместе с двумя последовательными атомами углерода пиридинового ядра образуют бензольное кольцо, и R<sub>3</sub> представляет собой атом водорода или отсутствует; при условии, что A представляет собой A<sub>1</sub>, -x- отсутствует, а R<sub>3</sub> представляет собой атом водорода; при дополнительном условии, что A представляет собой A<sub>2</sub>, -x- представляет собой ковалентную химическую связь, а R<sub>3</sub> отсутствует.

В настоящем документе также описано соединение, как определено выше, в котором A представляет собой A<sub>1</sub> или A<sub>2</sub>, как было указано выше, -x- представляет собой ковалентную химическую связь или отсутствует, R представляет собой ацетил, R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> независимо друг от друга представляют собой водород, (C<sub>1-4</sub>) алкил или R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> взятые вместе с двумя последовательными атомами углерода пиридинового ядра образуют бензольное кольцо, и R<sub>3</sub> представляет собой атом водорода или отсутствует; при условии, что A представляет собой A<sub>1</sub>, -x- отсутствует, а R<sub>3</sub> представляет собой атом водорода; при дополнительном условии, что A представляет собой A<sub>2</sub>, -x- представляет собой ковалентную химическую связь, а R<sub>3</sub> отсутствует.

В настоящем документе также описано соединение, как определено выше, которое представляет собой 4-дезоксипиридо[1',2':1,2]имидазо[5,4-с]рифамидин SV. В настоящем документе также описано соединение, как определено выше, которое представляет собой 4-дезоксипиридо[1',2':1,2]имидазо[5,4-с]рифамидин SV.

В настоящем документе также описано соединение, как определено выше, в котором A соответствует описанию выше, -x- представляет собой ковалентную химическую связь или отсутствует; R представляет собой водород или ацетил; R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> независимо друг от друга представляют собой водород, (C<sub>1-4</sub>) алкил, бензилокси, моно- и ди-(C<sub>1-3</sub>)алкиламино-(C<sub>1-4</sub>)алкил (C<sub>1-3</sub>)алкокси-(C<sub>1-4</sub>)алкил, гидроксиметил, гидрокси-(C<sub>2-4</sub>)алкил, нитро или R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> взятые вместе с двумя последовательными атомами углерода пиридинового ядра образуют бензольное кольцо, незамещенное или замещенное одним или двумя метильными или этильными группами; R<sub>3</sub> представляет собой атом водорода или отсутствует; при условии, что A представляет собой A<sub>1</sub>, -x- отсутствует, а R<sub>3</sub> представляет собой атом водорода; при дополнительном условии, что A представляет собой A<sub>2</sub>, -x- представляет собой ковалентную химическую связь, а R<sub>3</sub> отсутствует.

Рифаксимин представляет собой соединение, имеющее структуру по формуле II



(II).

В некоторых вариантах реализации изобретения антибиотик включает один или более из агентов: рифамидин, аминогликозид, амфеникол, ансамицин, β-лактам, карбапенем, цефалоспорин, цефамидин, монобактам, оксацефем, линкозамид, макролид, полипептид, тетрациклин или антибиотик из класса 2,4-

диаминопиримидина. Типичные антибиотики этих классов известны специалистам в данной области техники. Также включены антибиотики и антибактериальные агенты, которые разработаны после подачи этой заявки.

В данном контексте "рифаксимин" включает сольваты и полиморфные формы молекулы, в том числе, например, форму  $\alpha$ , форму  $\beta$ , форму  $\gamma$ , форму  $\delta$ , форму  $\epsilon$ , форму  $\zeta$ , форму  $\eta$ , форму  $\iota$ , форму  $\kappa$ , форму  $\theta$ , форму  $\mu$ , форму  $\omicron$ , форму  $\pi$ , форму  $\lambda$ , форму  $\chi$ , форму мезилата или аморфные формы рифаксимины. Эти формы описаны более подробно, например, в EP 05 004635.2, поданной 3 марта 2005 года; патенте США № 7045620; патенте США № 7612199; патенте США № 7709634; патенте США № 7915275; патенте США № 8067429; патенте США № 8193196; патенте США № 8227482; G. C. Viscomi, et al., CrystEngComm, 2008, 10, 1074-1081 (April 2008), в публикации патента США № 2010/0174064, в публикации патента США № 2009/0028940, в публикации патента США № 2005/0272754 и в публикации патента США № 2012/0108620. Каждая из этих ссылок включена в данное описание посредством ссылки во всей полноте.

Лекарственные препараты могут содержать желудочно-кишечные специфические антибиотики вместе с обычными вспомогательными веществами, обсуждаемыми ниже.

В данном контексте "полиморфы" или "полиморфные формы" относятся к образованию различных кристаллических форм одного соединения в четко выраженном гидратном состоянии, например, что является свойством некоторых соединений и комплексов. Таким образом, полиморфы представляют собой определенные твердые вещества с аналогичной молекулярной формулой, но каждый полиморф может иметь различные четко выраженные физические свойства. Таким образом, одно соединение может образовывать различные полиморфные формы, когда каждая форма имеет различные и четко выраженные физические свойства, такие как профили растворимости, температура плавления, гигроскопичность, форма частиц, плотность, сыпучесть, совместимость и/или рентгенодифракционные пики. Растворимость каждого полиморфа может изменяться, поэтому выявление существования фармацевтических полиморфов имеет важное значение для разработки фармацевтических препаратов с предполагаемыми профилями растворимости. Желательно анализировать все твердые формы лекарственного препарата, включая все полиморфные формы, а также определять характеристики стабильности, растворимости и текучести каждой полиморфной формы. Полиморфные формы соединения могут быть выделены в лаборатории с помощью рентгенодифракционной спектроскопии и других способов, таких как инфракрасная спектроскопия. Для общего обзора полиморфов и фармацевтических применений полиморфов см. G. M. Wall, Pharm Manuf. 3, 33 (1986); J. K. Haleblan и W. McCrone, J Pharm. Sci., 58, 911 (1969); и J. K. Haleblan, J. Pharm. Sci., 64, 1269 (1975), все из которых включены в настоящее описание посредством ссылки. В данном контексте термин "полиморф" иногда используется как общий термин в отношении форм рифаксимины и включает по смыслу соль, гидрат, полиморфные и аморфные формы рифаксимины, описанные в настоящем документе. Это использование зависит от контекста и будет понятно специалисту в данной области техники. Типовые полиморфные формы рифаксимины, используемые в способах и наборах, описанных в настоящем документе, изложены в опубликованных патентных заявках, указанных выше.

В данном контексте термины "ЖКТ-специфический антибиотик" и "ЖКТ-антибиотик" включают антибиотик, известный своим влиянием на течение заболевания ЖКТ. Например, антибиотик из класса рифамицина (например, рифаксимин), неомицин, метронидазол, тейкопланин, ципрофлоксацин, доксициклин, тетрациклин, аугментин, цефалексин, пенициллин, ампициллин, канамицин, рифамицин, ванкомицин, а также их комбинации являются пригодными "ЖКТ-специфическими антибиотиками". Еще более предпочтительными являются ЖКТ-специфические антибиотики с низкой системной абсорбцией, например, рифаксимин. Низкая системная абсорбция включает, например, абсорбцию менее 10%, абсорбцию менее 5%, абсорбцию менее 1% и абсорбцию менее 0,5%. Низкая системная абсорбция также включает, например, абсорбцию от около 0,01 до 1%, абсорбцию от около 0,05 до 1%, абсорбцию от около 0,1 до 1%, абсорбцию от около 1 до 10%, или абсорбцию от около 5 до 20%.

Термины "улучшать", "улучшение", "положительная динамика" или тому подобные, относятся, например, к обнаруживаемому улучшению или обнаруживаемому изменению состояния в сопоставлении с улучшением, которое определяется у субъекта или по крайней мере меньшинства субъектов, например, по меньшей мере в около 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 98, 100% или в диапазоне между около любыми двумя этими значениями. Такое улучшение или изменение может наблюдаться у пролеченных субъектов по сравнению с субъектами, не получающими лечение рифаксимином, когда нелеченные субъекты имеют аналогичное или подобное заболевание, состояние, симптом или т.п. или подвержены их развитию. Положительная динамика заболевания, состояния, симптома или параметра анализа может быть определена субъективно или объективно, например, при самооценке субъекта(ов), при оценке врача-клинициста или путем проведения соответствующего анализа или измерения, включая, например, оценку качества жизни, замедления прогрессирования заболевания (заболеваний) или состояния (состояний), снижения тяжести заболевания (заболеваний) или состояния (состояний), или с помощью соответствующего анализа (анализов) для определения уровня или активности (активностей) биомолекулы (биомолекул), клетки (клеток) или с помощью выявления эпизодов ЗК или инфекции у субъекта.

Улучшение может быть кратковременным, длительным или постоянным или может быть переменным в соответствующие моменты времени в течение или после введения субъекту ЖКТ-специфического антибиотика или при использовании в анализе или другом способе, описанном в настоящем документе или цитируемой ссылке, например, в пределах временных рамок, описанных ниже, или от около 1 ч после введения или использования ЖКТ-специфического антибиотика до около 7 дней, 2 недель, 28 дней или 1, 3, 6, 9 или более месяцев после того, как субъект (ы) получил такое лечение.

Термин "модуляция" относительно, например, симптома, уровня или биологической активности молекулы или т.п., означает, например, то, что обнаруживаемый симптом или активность или т.п. повышается или снижается. Такое повышение или снижение может наблюдаться у пролеченных субъектов по сравнению с субъектами, не получающими лечение ЖКТ-специфическим антибиотиком, когда не получающие лечения субъекты имеют аналогичное или подобное заболевание, состояние, симптом или т.п. или подвержены их развитию. Такое повышение или снижение может быть по меньшей мере около 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 98, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 1000% или более, или в любом диапазоне между любыми двумя из этих значений. Модуляция может быть определена субъективно или объективно, например при самооценке субъекта, при оценке врача-клинициста или путем проведения соответствующего анализа или измерения, включая, например, оценку качества жизни или проведение соответствующих анализов для определения уровня или активности молекул в организме субъекта. Модуляция может быть кратковременной, длительной или постоянной или может быть переменной в соответствующие моменты времени в течение или после введения субъекту ЖКТ-специфического антибиотика или при использовании в анализе или другом способе, описанном в настоящем документе или цитируемой ссылке, например, в пределах временных рамок, описанных ниже, или от около 1 ч после введения или использования ЖКТ-специфического антибиотика до около 2 недель, 28 дней, 3, 6, 9 или более месяцев после того, как субъект(ы) получил ЖКТ-специфический антибиотик.

Термин "модулировать" может также означать повышение или снижение активности клетки в ответ на воздействие ЖКТ-специфического антибиотика, например, ингибирование пролиферации и/или индуцирование дифференциации по меньшей мере субпопуляции клеток у животного, вследствие чего достигается желаемый конечный результат, например, терапевтический результат лечения ЖКТ-специфическим антибиотиком может увеличиваться или уменьшаться в течение курса определенного лечения.

Термин "эффективное количество" включает количество, эффективное при дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого результата, например, достаточное количество для лечения или профилактики заболевания, нарушения или инфекции, как описано в настоящем документе. Эффективное количество ЖКТ-специфического антибиотика может изменяться в зависимости от таких факторов, как патологическое состояние, возраст и вес субъекта, а также способности ЖКТ-специфического антибиотика вызвать желаемый ответ у субъекта. Схемы приема можно регулировать для обеспечения оптимального терапевтического ответа. Эффективное количество также является таким, при котором терапевтически благоприятные эффекты ЖКТ-специфического антибиотика превосходят любые токсические или вредные эффекты (например, побочные эффекты).

Аналогичным образом, фраза "профилактически эффективное количество" соединения относится к количеству соединения согласно формулы I, формулы II, или иным образом описанного в настоящем документе, которое является эффективным при однократном или многократном введении дозы субъекту для предотвращения или лечения заболевания, нарушения или инфекции, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание, нарушение или инфекция может представлять собой, например, синдром раздраженного кишечника (СРК), синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи (д-СРК, также упоминаемый как СРК-Д), синдром раздраженного кишечника без преобладания запора (СРК-безЗ), печеночную энцефалопатию или инфекцию, вызванную *S. difficile*.

В данном контексте термин "субъект" включает организмы, такие как человек и животные, не принадлежащие к человеческому роду, у которых может развиваться заболевание, нарушение или инфекция, поддающиеся лечению антибиотиком из класса рифамицина (например, рифаксимин), как описано в настоящем документе, или которые могли бы получить положительный результат от введения антибиотика из класса рифамицина (например, рифаксимины), как описано в настоящем документе. Предпочтительные организмы человеческого рода включают человеческих субъектов. Термин "животные, не принадлежащие к человеческому роду" включает всех позвоночных, например, млекопитающих, например, грызунов, например, мышей, и не-млекопитающих, таких как нечеловекообразные приматы, например, овцы, собаки, коровы, куры, амфибии, рептилии и т.д. Термин "предрасположенный к заболеванию кишечника" включает субъекта с риском развития заболевания кишечника или пациента, который находится в стадии ремиссии ЗК, или пациента, у которого может проявляться рецидив ЗК, например, субъекта с иммуносупрессией, субъекта, у которого была бактериальная инфекция, врачей, медицинских сестер, субъекта, путешествующего в отдаленные районы, известные наличием природных резервуаров бактерий, вызывающих диарею путешественников; человека с семейным анамнезом ЗК, человека пожилого

возраста, человека с поражением печени, субъекта с ремиссией СРК, субъекта, который имел эпизоды ПЭ в прошлом, пациента с ПЭ, субъекта с неконтролируемой диарей, субъекта с д-СРК и т.д.

Термин "введение" или "применение" включает пути введения субъекту ЖКТ-специфического антибиотика для выполнения их предназначенной функции. Примеры путей введения, которые могут быть использованы, включают инъекции, оральный, ингаляционный, вагинальный, ректальный и трансдермальный путь.

Фармацевтические препараты могут быть назначены в формах, пригодных для каждого способа введения. Например, эти препараты вводятся в таблетированных или капсульных формах, путем инъекции, ингаляции, в форме глазных примочек, глазных капель, мази, суппозитория и т.п., путем инъекции, инфузии или ингаляции; местно - в форме примочек или мази; и ректально - в форме суппозитория. Пероральное введение является предпочтительным. Введение может быть болюсным или может быть в виде непрерывной инфузии. В зависимости от пути введения, ЖКТ-специфический антибиотик может быть покрыт выбранным материалом или помещен на него с целью защиты препарата от природных условий, которые могут негативно влиять на его способность выполнять свои функции. ЖКТ-специфический антибиотик может вводиться в качестве монотерапии или в сочетании либо с дополнительным агентом или агентами, как описано выше, либо с фармацевтически приемлемым носителем, или обоими способами. ЖКТ-специфический антибиотик может вводиться до введения дополнительного агента, одновременно с агентом, или после введения агента. Кроме того, ЖКТ-специфический антибиотик также может вводиться в виде проформы, которая превращается в свой активный метаболит, или более активный метаболит *in vivo*.

Введение "в комбинации с" одним или более дополнительными терапевтическими агентами включает одновременное (параллельное) и последовательное введение в любом порядке. Введение "в комбинации с" одним или более дополнительными терапевтическими агентами включает одновременное (параллельное) и последовательное введение в любом порядке. Например, рифаксимин в комбинации с ингибитором Р-гликопротеина, может вводиться до введения ингибитора Р-гликопротеина, одновременно с ингибитором Р-гликопротеина, или после введения ингибитора Р-гликопротеина.

Как будет очевидно для специалиста в данной области техники, пригодные дозы для введения *in vivo* и конкретный способ введения будут изменяться в зависимости от возраста, веса и видов млекопитающих, подлежащих лечению, конкретных используемых соединений, и/или конкретного применения, при котором назначаются эти соединения. Определение эффективных уровней дозы, то есть уровней дозы, необходимых для достижения желаемого результата, может быть осуществлено специалистом в данной области техники с использованием общепринятых фармакологических способов. Как правило, клиническое применение препаратов у человека начинают с более низких уровней дозы, с постепенным повышением уровня дозы до получения желаемого эффекта.

Термин "получение", как в словосочетании "получение ЖКТ-специфического антибиотика", предназначен для обозначения закупки, синтеза или приобретения ЖКТ-специфического антибиотика иным образом. Например, получение рифаксимины может включать закупку, синтезирование или приобретение рифаксимины иным образом.

В данном контексте термин "композиция фармацевтического агента" (или агента или лекарственного препарата) относится к химическому соединению, композиции, агенту или лекарственному препарату, способному индуцировать желаемый терапевтический эффект при соответствующем введении пациенту. Для композиции не обязательно требуется более одного типа ингредиента.

В данном контексте термин "устойчивость ответа" включает, например, эффективное купирование симптомов после отмены лечения, непрерывное эффективное купирование симптомов после отмены лечения или ответ, который сильнее или превосходит ответ на плацебо. Ответ субъекта можно считать устойчивым, например, если у пациента наблюдается ответ на антибиотик из класса рифамицина (например, рифаксимин) после отмены лечения. Продолжительность ответа может составлять, например, 2 дня, 7 дней, две недели, 3 недели, 4 недели, 12 недель, от около 1 недели до около 24 недель или больше. В некоторых вариантах реализации изобретения устойчивость ответа представляет собой терапевтический эффект, который наблюдается в течение по меньшей мере двух месяцев трехмесячного периода. Ответ может быть оценен, например, с использованием одного или более способов, описанных ниже, включая, например, субъективную оценку симптомов самими субъектами или оценку симптомов у субъектов медицинским персоналом или оценку лицами, осуществляющими уход.

В данном контексте "выбор субъектов, которые отвечают на лечение", "отбор субъектов, которые отвечают на лечение" или тому подобное, включают, например, определение того, что субъект ответил на лечение с применением фармацевтического продукта (например, антибиотика из класса рифамицина) в течение определенного периода времени, или тому подобное, на основании снижения тяжести заболевания кишечника (ЗК) или симптомов СРК и/или в соответствии с информацией о лекарственном препарате. Определение или выбор может основываться на информации о лекарственном препарате (например, на упаковке или в листке-вкладыше в упаковку) или на субъективной оценке симптомов самими субъектами или оценке симптомов у субъектов медицинским персоналом или оценке лицами, осуществляющими уход.

В данном контексте термин "субъект, отвечающий на лечение" означает субъекта, получающего рифаксимин для лечения заболевания, нарушения или инфекции, как описано в настоящем документе, и который отвечает на лечение купированием симптомов, облегчением дискомфорта или боли, или общим улучшением состояния здоровья по сравнению с исходным уровнем. Например, субъект, отвечающий на лечение, может быть субъектом, который получает рифаксимин для лечения СРК и имеет положительный ответ в течение по меньшей мере 2 из 4 недель на основании ежедневных опросов с последующей еженедельной оценкой эффективности купирования как боли в животе, так и нарушений консистенции стула. В одном варианте изобретения у субъекта, отвечающего на лечение, отмечается снижение балла еженедельной оценки боли в животе и сокращение количества дней в неделю, в течение которых наблюдалось по меньшей мере 1 испражнение с консистенцией стула, оцененной в 6 или больше баллов (согласно Бристольской шкале формы стула), как определено Римскими критериями III.

В некоторых вариантах реализации изобретения субъект, отвечающий на лечение, может быть определен как субъект с СРК-Д, имеющий один или более из следующих признаков: субъекты с умеренным вздутием живота и болью в животе, жидким стулом и/или причиняющими беспокойство императивными позывами на дефекацию. Например, для определения субъекта, который с большой вероятностью будет отвечать на лечение рифаксимином, может быть использован любой из следующих критериев: боль в животе больше или равна, например, 2; 2,5; 3 или 3,5; вздутие живота больше, чем, например, 2; 2,5; 3 или 3,5; жидкий стул со средней балльной оценкой консистенции больше или равной 3; 3,5; 4; 4,5; или причиняющие беспокойство императивные позывы на дефекацию, длящиеся, например, 3,0; 3,5; 4,0 или 4,5 дня или дольше. В альтернативном варианте, два или более из указанных выше критериев, могут быть использованы для определения субъектов, которые с большой вероятностью будут отвечать на лечение рифаксимином. Например, боль в животе и вздутие живота; боль в животе и жидкий стул, боль в животе и причиняющие беспокойство императивные позывы на дефекацию; боль в животе, вздутие живота и жидкий стул и т.д.

Субъект, отвечающий на лечение, также может быть определен следующим образом: 1) снижение интенсивности боли в животе на  $\geq 30\%$ , консистенция стула  $< 4$  баллов и положительная динамика ежедневных симптомов СРК  $\geq 1$  балла; 2) снижение интенсивности боли в животе  $\geq 30\%$  и уменьшение количества актов дефекации с жидким/водянистым стулом на  $\geq 50\%$  в течение данной недели по сравнению с исходным уровнем; 3) снижение среднего балла боли в животе на  $\geq 30\%$  от исходного уровня с использованием худших 3 ежедневных результатов в течение данной недели; 4) снижение количества дней с императивными позывами на дефекацию на  $\geq 30\%$  в течение данной недели по сравнению с исходным уровнем; 5) положительная динамика выбранного исходного самого тяжелого симптома на  $\geq 30\%$ ; или 6) в результате лечения ежедневная балльная оценка выбранного самого тяжелого исходного симптома составляет 0 (совсем не беспокоит) или 1 (беспокоит крайне незначительно) по меньшей мере 50% дней данной недели; ИЛИ 0 (совсем не беспокоит), 1 (беспокоит крайне незначительно) или 2 (немного беспокоит) 100% дней данной недели.

В конкретном варианте реализации изобретения субъект определяется как "субъект, отвечающий на лечение в течение одного месяца", если после прекращения лечения рифаксимином положительный эффект сохраняется еще в течение 2 недель, причем лечение включает введение рифаксимины в течение 14 дней.

В данном контексте субъект расценивается как имеющий "рецидив", если критерии ответа отсутствуют в течение по меньшей мере 3 недель, в течение 4-недельного периода. В альтернативном варианте "рецидив" может быть определен как отрицательная динамика одного или более симптомов: консистенции стула, боли в животе или консистенции стула и боли в животе.

#### Способы лечения

В настоящем описании предлагаются способы лечения, профилактики или облегчения заболевания, нарушения или инфекции, включающие введение эффективного количества рифаксимины субъекту, имеющего для этого показания. Инфекция может представлять собой, например, инфекцию, вызванную *C. difficile*. Заболевание или нарушение может представлять собой, например, нарушение, связанное с патологией кишечника. Нарушения, связанные с патологией кишечника (например, заболевания кишечника) включают одно или более из следующих патологических состояний: синдром раздраженного кишечника (СРК), СРК с чередованием диареи и запоров, синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи (д-СРК, СРК-Д), болезнь Крона, диарею путешественников, неспецифический язвенный колит, энтерит, избыточный бактериальный рост в тонком кишечнике, хронический панкреатит, недостаточность поджелудочной железы, колит, дивертикулярную болезнь, печеночную энцефалопатию, боли в животе, связанные с СРК и/или воспалением в области илеоанального резервуара. В некоторых вариантах реализации изобретения нарушение, связанное с патологией кишечника, представляет собой печеночную энцефалопатию. В некоторых вариантах реализации изобретения нарушение, связанное с патологией кишечника, представляет собой СРК. В одном из вариантов реализации изобретения СРК, по поводу которого назначают лечение с помощью способов, описанных в настоящем документе, может быть легкой, умеренной или тяжелой степени тяжести. В конкретном варианте реализации изобретения СРК



характеризуется тяжелой степенью тяжести. В другом конкретном варианте реализации изобретения СРК представляет собой СРК-Д.

### **Инфекция, вызванная *C. difficile***

*Clostridium difficile* представляет собой грамположительную анаэробную бактерию и рассматривается как сильный патоген для человека, вызывая ряд заболеваний: от легкой диареи до фульминантного псевдомембранозного колита (ПМК). Эта бактериальная инфекция характеризуется эндемическим распространением в клиниках, причем исследования показали, что около одной трети пациентов, получающих лечение антибиотиками в отделениях неотложной медицинской помощи, были колонизированы *C. difficile* во время пребывания в стационаре (Купе, L., et al., 2002, Clin. Infect. Dis. 34(3), pp346-53, PMID: 11774082). У пациентов с CDI отмечается хороший ответ на лечение ванкомицином. Тем не менее, использование ванкомицина является одним из последних вариантов лечебной тактики, поскольку оно связано с некоторыми проблемами. Мало того, что ванкомицин может вызвать нефротоксичность, ототоксичность, синдром покраснения верхней части туловища и характеризоваться токсическим воздействием на костный мозг человека, часто лечение ванкомицином при CDI не эффективно. Также существуют доказательства того, что *C. difficile* становится по меньшей мере частично устойчивой к ванкомицину, что свидетельствует о необходимости разработки новых альтернативных подходов к лечению CDI.

Соответственно, в настоящем изобретении предлагаются способы лечения, профилактики или облегчения инфекции, вызванной *C. difficile* (CDI) у субъекта, причем способ включает введение субъекту эффективного количества рифаксими́на. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект является таким, который не отвечает на другие виды терапии или на лечение антибиотиками за исключением рифаксими́на. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект является таким, который не отвечает на лечение ванкомицином.

В настоящем изобретении также предлагаются способы лечения, профилактики или облегчения антибиотикорезистентной инфекции *C. difficile*, включающие введение рифаксими́на субъекту, имеющего для этого показания, причем введение рифаксими́на является эффективным при лечении антибиотикорезистентной CDI. В вариантах реализации изобретения предлагается способ профилактики CDI, причем способ включает введение несистемного антибиотика субъекту, имеющего показания для такого лечения антибиотиками по поводу патологического состояния. В некоторых вариантах реализации изобретения патологическое состояние представляет собой патологическое состояние, выбранное из группы, включающей: болезнь Крона, диарею путешественников, печеночную энцефалопатию, минимальную печеночную энцефалопатию, синдром раздраженного кишечника, синдром беспокойных ног, инфекции дермы, избыточный бактериальный рост в тонком кишечнике, хронический панкреатит, недостаточность поджелудочной железы, дивертикулярную болезнь, энтерит и колит, инфекции кожи, патологии слизистых оболочек, воспаление в области илеоанального резервуара, вагинальные инфекции, анальные трещины, инфекции уха, инфекции легких, патологические состояния пародонта, розацеа и другие инфекции кожи и/или другие связанные с ними патологические состояния. В некоторых вариантах реализации изобретения несистемный антибиотик представляет собой рифаксими́н.

Фиг. 16 и табл. 40-41 демонстрируют эффективность рифаксими́на при лечении CDI. Неожиданно было продемонстрировано, что антибиотик из класса рифамицина (например, рифаксими́н) является особенно эффективным при лечении CDI, например, диареи, связанной с CDI.

Кроме того, лечение всеми антибиотиками может способствовать развитию CDI у субъекта. Применение рифаксими́на сохраняет флору толстого кишечника и с меньшей вероятностью способствует развитию CDI. Установлено, что в ситуациях, когда CDI развивается при применении рифаксими́на, лечение рифаксими́ном у пациентов с CDI продолжает проявлять эффективность.

В некоторых вариантах реализации изобретения предлагаются способы лечения CDI, с помощью которых уменьшается интенсивность боли в животе и дискомфорта, связанных с CDI, например, по меньшей мере на 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90% или более. Кроме того, предлагаются способы лечения CDI у субъекта с помощью которых улучшается консистенция стула.

Рифаксими́н может использоваться в различных схемах лечения. Эти схемы могут изменяться в зависимости от состояния субъекта и вида лечения. Например, рифаксими́н можно вводить, например, два раза в сутки, три раза в сутки или в четыре раза в сутки или чаще по мере необходимости. Рифаксими́н можно вводить в дозах, например, от около 25 мг один раз в сутки до около 3000 мг три раза в сутки. Например, рифаксими́н можно вводить в суточных дозах, составляющих около 25 мг, около 30 мг, около 35 мг, около 40 мг, около 45 мг, около 50 мг, около 55 мг, около 60 мг, около 65 мг, около 70 мг, около 75 мг, около 80 мг, около 85 мг, около 90 мг, около 95 мг или около 100 мг. В некоторых вариантах реализации изобретения рифаксими́н можно вводить в суточных дозах, составляющих около 125 мг, около 150 мг, около 175 мг, около 200 мг, около 225 мг, около 250 мг, около 275 мг, около 300 мг, около 325 мг, около 350 мг, около 375 мг, около 400 мг, около 425 мг, около 450 мг, около 475 мг или около 500 мг. В некоторых вариантах реализации изобретения рифаксими́н можно вводить в суточных дозах, составляющих около 550 мг, около 600 мг, около 650 мг, около 700 мг, около 750 мг, около 800 мг, около 850 мг, около 900 мг, около 950 мг или около 1000 мг. В некоторых вариантах реализации изобретения рифаксими́н можно вводить в суточных дозах, составляющих около 1100 мг, около 1200 мг, около 1300 мг,

около 1400 мг, около 1500 мг, около 1600 мг, около 1700 мг, около 1800 мг, около 1900 мг, 2000 мг, около 2100 мг, около 2200 мг, около 2300 мг, около 2400 мг, около 2500 мг, около 2600 мг, около 2700 мг, около 2800 мг, около 2900 мг или около 3000 мг. В некоторых вариантах реализации изобретения рифаксимин можно вводить в дозах, составляющих около 25 мг два раза в сутки, около 30 мг два раза в сутки, около 35 мг два раза в сутки, около 40 мг два раза в сутки, около 45 мг два раза в сутки, около 50 мг два раза в сутки, около 55 мг два раза в сутки, около 60 мг два раза в сутки, около 65 мг два раза в сутки, около 70 мг два раза в сутки, около 75 мг два раза в сутки, около 80 мг два раза в сутки, около 85 мг два раза в сутки, около 90 мг два раза в сутки, около 95 мг два раза в сутки или около 100 мг два раза в сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения рифаксимин можно вводить в дозах, составляющих около 125 мг два раза в сутки, около 150 мг два раза в сутки, около 175 мг два раза в сутки, около 200 мг два раза в сутки, около 225 мг два раза в сутки, около 250 мг два раза в сутки, около 275 мг два раза в сутки, около 300 мг два раза в сутки, около 325 мг два раза в сутки, около 350 мг два раза в сутки, около 375 мг два раза в сутки, около 400 мг два раза в сутки, около 425 мг два раза в сутки, около 450 мг два раза в сутки, около 475 мг два раза в сутки или около 500 мг два раза в сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения рифаксимин можно вводить в дозах, составляющих около 550 мг два раза в сутки, около 600 мг два раза в сутки, около 650 мг два раза в сутки, около 700 мг два раза в сутки, около 750 мг два раза в сутки, около 800 мг два раза в сутки, около 850 мг два раза в сутки, около 900 мг два раза в сутки, около 950 мг два раза в сутки или около 1000 мг два раза в сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения рифаксимин можно вводить в дозах, составляющих около 1100 мг два раза в сутки, около 1200 мг два раза в сутки, около 1300 мг два раза в сутки, около 1400 мг два раза в сутки, около 1500 мг два раза в сутки, около 1600 мг два раза в сутки, около 1700 мг два раза в сутки, около 1800 мг два раза в сутки, около 1900 мг два раза в сутки, 2000 мг два раза в сутки, около 2100 мг два раза в сутки, около 2200 мг два раза в сутки, около 2300 мг, около 2400 мг два раза в сутки, около 2500 мг два раза в сутки, около 2600 мг два раза в сутки, около 2700 мг два раза в сутки, около 2800 мг два раза в сутки, около 2900 мг два раза в сутки или около 3000 мг два раза в сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения рифаксимин можно вводить в дозах, составляющих около 25 мг три раза в сутки, около 30 мг три раза в сутки, около 35 мг три раза в сутки, около 40 мг три раза в сутки, около 45 мг три раза в сутки, около 50 мг три раза в сутки, около 55 мг три раза в сутки, около 60 мг три раза в сутки, около 65 мг три раза в сутки, около 70 мг три раза в сутки, около 75 мг три раза в сутки, около 80 мг три раза в сутки, около 85 мг три раза в сутки, около 90 мг три раза в сутки, около 95 мг три раза в сутки или около 100 мг три раза в сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения рифаксимин можно вводить в дозах, составляющих около 125 мг три раза в сутки, около 150 мг три раза в сутки, около 175 мг три раза в сутки, около 200 мг три раза в сутки, около 225 мг три раза в сутки, около 250 мг три раза в сутки, около 275 мг три раза в сутки, около 300 мг три раза в сутки, около 325 мг три раза в сутки, около 350 мг три раза в сутки, около 375 мг три раза в сутки, около 400 мг три раза в сутки, около 425 мг три раза в сутки, около 450 мг три раза в сутки, около 475 мг три раза в сутки или 500 мг три раза в сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения рифаксимин можно вводить в дозах, составляющих около 550 мг три раза в сутки, около 600 мг три раза в сутки, около 650 мг три раза в сутки, около 700 мг три раза в сутки, около 750 мг три раза в сутки, около 800 мг три раза в сутки, около 850 мг три раза в сутки, около 900 мг три раза в сутки, около 950 мг три раза в сутки, или около 1000 мг три раза в сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения рифаксимин можно вводить в дозах, составляющих около 1100 мг три раза в сутки, около 1200 мг три раза в сутки, около 1300 мг три раза в сутки, около 1400 мг три раза в сутки, около 1500 мг три раза в сутки, около 1600 мг три раза в сутки, около 1700 мг три раза в сутки, около 1800 мг три раза в сутки, около 1900 мг три раза в сутки, около 2000 мг три раза в сутки, около 2100 мг три раза в сутки, около 2200 мг три раза в сутки, около 2300 мг три раза в сутки, около 2400 мг три раза в сутки, около 2500 мг три раза в сутки, около 2600 мг три раза в сутки, около 2700 мг три раза в сутки, около 2800 мг три раза в сутки, около 2900 мг три раза в сутки или около 3000 мг три раза в сутки. Рифаксимин можно вводить, например, в таблетированной форме, порошкообразной форме, жидкой форме или в капсулах. В некоторых вариантах реализации изобретения рифаксимин можно вводить в составе препарата с медленным высвобождением.

В некоторых вариантах реализации изобретения рифаксимин вводят в виде растворимой твердой дисперсии. Например, рифаксимин можно вводить в дозе от около 5 до 550 мг растворимой твердой дисперсии рифаксимины.

В некоторых вариантах реализации изобретения рифаксимин вводят субъекту в течение от около 1 недели до около 6 недель, в течение от около 8 недель до около 12 недель или в течение от около 1 дня до около 21 дня. В одном варианте реализации изобретения рифаксимин вводят в течение 10 дней. Рифаксимин можно вводить от около 1 дня до около 1 года, или от 1 недели до около 52 недель. Рифаксимин можно вводить периодически или непрерывно в течение курса лечения. Продолжительность лечения может варьироваться в зависимости от типа и длительности заболевания, а надлежащая продолжительность лечения может быть легко определена специалистом в данной области техники с помощью этого описания.

В любом из вариантов реализации изобретения рифаксимин можно вводить субъекту, например,

один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки или четыре раза в сутки (или чаще, по мере необходимости для конкретного субъекта). В некоторых вариантах реализации изобретения способы включают введение субъекту рифаксими́на один раз в сутки, поскольку это может, например, минимизировать побочные эффекты и повысить приверженность пациента к терапии. В некоторых вариантах реализации изобретения рифаксимин вводят два раза и/или три раза в сутки.

Дозы, согласно некоторым предпочтительным вариантам реализации изобретения, находятся в диапазоне от около 50 до около 6000 мг рифаксими́на, вводимого за сутки. Например, дозу 400 мг можно вводить субъекту три раза в сутки или дозу 550 мг можно вводить субъекту два раза в сутки. Другие пригодные дозы для способов, описанных в настоящем документе, могут быть определены специалистами в области здравоохранения или самим субъектом. Количество рифаксими́на, вводимого за сутки, может быть увеличено или уменьшено с учетом веса, возраста, состояния здоровья, пола и медицинских показаний субъекта. Специалист в данной области техники сможет определить надлежащую дозу для субъекта на основании этого описания.

В некоторых вариантах реализации изобретения рифаксимин можно вводить в комбинации с другими соединениями, включая, например, химиотерапевтические агенты, противовоспалительные агенты, жаропонижающие агенты, радиосенсибилизирующие агенты, радиопротекторные агенты, урологические средства, противорвотные агенты и/или противодиарейные агенты. Например, цисплатин, карбоплатин, доцетаксел, паклитаксел, флуороурацил, капецитабин, гемцитабин, иринотекан, топотекан, этопозид, митомицин, гефитиниб, винкристин, винбластин, доксорубин, циклофосфамид, целекоксиб, рофекококсиб, валдекоксиб, ибупрофен, напроксен, кетопрофен, дексаметазон, преднизолон, гидрокортизон, ацетаминофен, мизонидазол, амифостин, тамсулозин, феназопиридин, ондансетрон, гранисетрон, алосетрон, палонсетрон, прометазин, прохлорперазин, триметобензамид, апрепитант дифеноксилат с атропином и/или лоперамид.

#### **Печеночная энцефалопатия**

Печеночная энцефалопатия (ПЭ), также известная как печеночная кома или портально-системная энцефалопатия (ПСЭ), является тяжелым, редким, комплексным, эпизодическим, психоневрологическим синдромом, связанным с прогрессирующим заболеванием печени. Печеночная энцефалопатия оказывает существенную нагрузку на пациента, его/ее семью и систему здравоохранения, стандарт лечения которой в настоящее время является ненадлежащим. Явная эпизодическая ПЭ часто встречается у больных с циррозом печени. В целом, в общей популяции это патологическое состояние наблюдается редко. Явная эпизодическая ПЭ представляет собой изнурительное состояние, которое может возникать без предвестников, обуславливать неспособность пациента к самообслуживанию и часто приводит к госпитализации. Частота госпитализаций в связи с ПЭ увеличилась с 1993 года до более чем 40000 пациентов в 2003 году; и 50962 пациентов в 2004 году были госпитализированы с основным диагнозом ПЭ. В данном контексте ПЭ включает, например, эпизодическую, персистирующую и минимальную ПЭ.

ПЭ проявляется наличием психомоторной дисфункции, нарушением памяти, увеличением времени реакции, сенсорными нарушениями, плохой концентрацией и при тяжелых формах - комой. Могут наблюдаться изменения в личности, сознании, поведении и нервно-мышечной функции. Неврологические признаки могут включать гиперрефлексию, ригидность, миоклонус и астериксис (грубый "хлопающий" тремор мышц). Задания познавательного характера, такие как соединение номером линиями, могут выполняться с ошибками. Может присутствовать печеночный запах изо рта (сладковатый запах изо рта). Рисунок электроэнцефалограммы (ЭЭГ) демонстрирует неспецифическую медленную трехфазную волновую активность в основном над лобными областями. Протромбиновое время может удлиниться и не корректироваться витамином К. Результаты компьютерной томография головы могут быть нормальными или демонстрировать общую атрофию. Наконец, могут наблюдаться такие признаки заболевания печени, как желтуха и асцит.

Установлено, что рифаксимин является предпочтительным препаратом в лечении ПЭ по отношению к ранее используемым антибиотикам; благодаря, например, несущественной системной абсорбции (<0,4%) независимо от приема пищи или наличия заболевания желудочно-кишечного тракта и отсутствию накопления в плазме при приеме высоких или повторных доз. Отсутствие системной абсорбции обуславливает безопасность и хорошую переносимость рифаксими́на, тем самым улучшая приверженность пациента к лечению и снижая проявления побочных эффектов, связанных с известными в настоящее время видами лечения. Результаты, описывающие эффективность рифаксими́на при лечении ПЭ по сравнению с другими антибиотиками, приведены, например, в публикации WO 2010/040020 и в публикации WO 2011/005388, каждая из которой включен в настоящее описание посредством ссылки во всей своей полноте.

Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предлагается способ лечения, профилактики или поддержания ремиссии печеночной энцефалопатии (ПЭ) у субъекта, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества желудочно-кишечного (ЖК) специфического антибиотика. В данном описании примеры желудочно-кишечных антибиотиков включают антибиотики из класса рифамицина, такие как рифаксимин. В некоторых вариантах реализации изобретения лечение с применением желудочно-кишечного специфического антибиотика поддержи-

вает ремиссию ПЭ у субъекта.

В некоторых вариантах реализации изобретения терапевтически эффективное количество желудочно-кишечного (ЖКТ) специфического антибиотика составляет от около 1000 мг до около 1200 мг/сутки.

В некоторых вариантах реализации изобретения терапевтически эффективное количество ЖКТ-специфического антибиотика составляет от около 1100 мг до около 1200 мг/сутки.

В некоторых вариантах реализации изобретения терапевтически эффективное количество ЖКТ-специфического антибиотика составляет около 1150 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения терапевтически эффективное количество ЖКТ-специфического антибиотика составляет 550 мг два раза в сутки. Например, терапевтически эффективное количество может составлять 550 мг рифаксимины два раза в сутки (дважды в сутки).

В некоторых вариантах реализации изобретения терапевтически эффективное количество предлагается в следующей схеме лечения: одна капсула или таблетка препарата два раза в сутки, причем каждая таблетка содержит около 550 мг ЖКТ-специфического антибиотика, такого как рифаксимин.

В некоторых вариантах реализации изобретения терапевтически эффективное количество предлагается в следующей схеме лечения: две капсулы или таблетки препарата три раза в сутки, причем каждая таблетка содержит около 200 мг ЖКТ-специфического антибиотика.

В некоторых вариантах реализации изобретения терапевтически эффективное количество представляет собой дозу 275 мг ЖКТ-специфического антибиотика, вводимого четыре раза в сутки. В другом варианте реализации изобретения 275 мг ЖКТ-специфического антибиотика вводят в двух лекарственных формах два раза в сутки.

В некоторых вариантах реализации изобретения ЖКТ-специфический антибиотик вводят субъекту ежедневно в течение по меньшей мере шести месяцев, одного года, двух, трех лет или до момента смерти субъекта.

В некоторых вариантах реализации изобретения субъекту, который имеет печеночную энцефалопатию (ПЭ), восприимчив к ней или находится в периоде ремиссии печеночной энцефалопатии, можно вводить антибиотик из класса рифамицина в течение от около 24 недель до 24 месяцев. Для лечения ПЭ антибиотик из класса рифамицина можно вводить субъекту в течение 12 месяцев и дольше, например, в течение всей жизни субъекта. В некоторых вариантах реализации изобретения антибиотик вводят ежедневно до смерти субъекта.

В некоторых вариантах реализации изобретения предлагается способ лечения или профилактики ПЭ у субъекта, причем способ включает введение субъекту 1100 мг рифаксимины в сутки в течение более чем 28 дней. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предлагается способ поддержания ремиссии ПЭ у субъекта, причем способ включает введение субъекту 550 мг рифаксимины два раза в сутки (дважды в сутки).

В некоторых вариантах реализации изобретения ЖКТ-специфический антибиотик вводят субъекту совместно с лактулозой, до лечения лактулозой или после лечения лактулозой. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект или медицинский работник проинструктирован относительно введения ЖКТ-специфического антибиотика совместно с лактулозой. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект или медицинский работник получает инструкции из фармацевтической информации на этикетке лекарственного препарата или листка-вкладыша в упаковку относительно введения ЖКТ-специфического антибиотика совместно с лактулозой с целью поддержания ремиссии ПЭ или снижения риска эпизодов явной ПЭ. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект или медицинский работник проинструктирован относительно введения двух таблеток рифаксимины по 550 мг два раза в сутки совместно с лактулозой. Дозу лактулозы можно титровать в динамике для получения у субъекта 2-3 испражнений в сутки со стулом мягкой консистенции. В некоторых вариантах реализации изобретения лактулозу вводят в дозе 15 мл, причем каждая доза 15 мл содержит 10 мг лактулозы. При типичном титровании субъект может начинать лечение с одной дозы или части дозы в сутки, а затем получать увеличенную дозу до 15 мл в течение долгого времени до получения 2-3 испражнений в сутки со стулом мягкой консистенции.

В некоторых вариантах реализации изобретения способ включает снижение дозы лактулозы у субъекта. Этот метод включает: ежедневное введение рифаксимины субъекту, который получает лечение лактулозой, и постепенное снижение дозы лактулозы. Например, потребление лактулозы можно уменьшить на 1, 2, 3, 4, 5, 6 или более мерных стаканчиков с однократной дозой лактулозы по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах реализации изобретения применение лактулозы можно уменьшить на 5, 10, 15, 20, 25, 30, 34, 40, 45, 50, 55, 60, 65 или 70 г лактулозы по сравнению с исходным уровнем. В некоторых вариантах реализации изобретения применение лактулозы на исходном уровне не имеет смысла.

В некоторых вариантах реализации изобретения ЖКТ-специфический антибиотик вводят субъекту совместно с одним или более препаратами: алай, алиния, лактулоза, пентаза, холестирамин, сандостатин, ванкомицин, лактоза, амитиза, флагил зегерид, превацид или миралакс.

В настоящем изобретении также предлагается способ снижения риска развития инфекции у субъекта, имеющего печеночную энцефалопатию (ПЭ), причем указанный способ включает введение субъекту

эффективного количества рифаксими́на, при этом введение рифаксими́на приводит к снижению риска развития инфекции. Введение рифаксими́на может привести к снижению уровня инфицирования.

В некоторых вариантах реализации изобретения предлагается способ ослабления развития инфекции в группе пациентов, имеющих ПЭ, причем указанный способ включает введение субъекту, имеющему ПЭ, эффективного количества рифаксими́на, при этом введение рифаксими́на приводит к ослаблению развития инфекции.

Варианты реализации изобретения также относятся к способу снижения риска госпитализации субъекта, имеющего ПЭ, причем указанный способ включает введение субъекту эффективного количества рифаксими́на, при этом введение рифаксими́на приводит к снижению риска госпитализации. В некоторых вариантах реализации изобретения госпитализация обусловлена или вызвана развитием инфекции у субъекта.

В некоторых вариантах реализации изобретения предлагается способ снижения частоты госпитализации в группе пациентов, имеющих ПЭ, причем указанный способ включает введение субъекту, имеющему ПЭ, эффективного количества рифаксими́на, при этом введение рифаксими́на приводит к снижению частоты госпитализации. В некоторых вариантах реализации изобретения госпитализация обусловлена или вызвана развитием инфекции у субъекта.

В некоторых вариантах реализации изобретения инфекция включает одну или более патологию, выбранную из группы, включающей: целлюлит, инфекцию, вызываемую *S. difficile*, перитонит, пневмонию, сепсис, септический шок, инфекцию мочевыводящих путей и инфекцию почек.

В некоторых вариантах реализации изобретения введение рифаксими́на продолжается в той же степени или снижается со временем.

В некоторых вариантах реализации изобретения введение рифаксими́на включает длительное применение. Длительное применение рифаксими́на может включать длительность применения от около 3 месяцев до 6 месяцев, около 6 месяцев, около 12 месяцев, около 24 месяцев или около 36 месяцев. В некоторых вариантах реализации изобретения длительное применение рифаксими́на может включать длительность применения от около 3 месяцев и до смерти субъекта. В некоторых вариантах реализации изобретения длительное применение рифаксими́на может включать длительность применения по меньшей мере около трех месяцев, шесть месяцев, один год, два, три года или до смерти субъекта. В некоторых вариантах реализации изобретения длительное применение рифаксими́на приводит к снижению или стабилизации частоты возникновения общераспространенных инфекций у субъектов с циррозом.

В некоторых вариантах реализации изобретения длительное применение рифаксими́на приводит к сокращению или постоянству использования других антибиотиков для субъекта. Другие антибиотики, применяемые субъектом, могут включать один или более препаратов, выбранных из группы: аминогликозидов, фторхинолоновых антибиотиков, цефалоспориновых антибиотиков, аминогликозидов, амфениколов, ансамицинов, бета-лактамов, карбапенемов, цефалоспоринов, цефамицинов, монобактамов, оксацимидов, линкозамидов, макролидных полипептидов, тетрациклинов, таких как спициклин, хлортетрациклин, кломоциклин, демеклоциклин, доксициклин, гуамациклин, лимециклин, меклоциклин, метациклин, миноциклин, окситетрациклин, пеницициклин, пипациклин, ролитетрациклин, санциклин, сеноциклин и тетрациклин, нитрофуранов, хинолонов, сульфаниламидов, сульфонов, липопептидов, кетолидов и прочих антибиотиков, таких как клофоктол, гекседин, магаинины, метенамин, метенамина ангидроэтилен-цитрат, метенамина гиппурат, метенамин манделат, метенамин сульфосалицилат, нитроксолин, скваламин, ксибомол, циклосерин, мупироцин и туберин.

Антибиотики могут включать недавно разработанные антимикробные и антибиотические агенты. В некоторых вариантах реализации изобретения другие антибиотики включают один или более препаратов, которые вводят перорально, внутривенно или местно.

#### **Синдром раздраженного кишечника**

В настоящем описании предлагаются способы лечения, профилактики или облегчения синдрома раздраженного кишечника (СРК), включающие введение эффективного количества рифаксими́на субъекту, имеющего для этого показания. В одном варианте реализации изобретения субъекту вводят рифаксимин, как описано далее в примерах. В другом варианте реализации изобретения субъектам, которые отвечают на лечение рифаксими́ном, вводят рифаксимин для лечения рецидива СРК или его симптомов. В некоторых вариантах реализации изобретения СРК представляет собой СРК с преобладанием диареи (СРК-Д), или СРК без преобладания запора (СРК-безЗ).

В настоящем описании также предлагаются способы лечения, профилактики или облегчения СРК-Д, включающие введение эффективного количества рифаксими́на субъекту, имеющего для этого показания. В одном варианте реализации изобретения субъекту вводят рифаксимин, как описано далее в примерах. В другом варианте реализации изобретения субъектам, которые отвечают на лечение рифаксими́ном, вводят рифаксимин для лечения рецидива СРК-Д или его симптомов.

Способы, представленные в настоящем изобретении, дают возможность проводить повторное лечение субъекта, имеющего СРК-Д, после того, как субъект уже получал лечение по поводу СРК-Д один раз или больше, например, когда субъект ранее получал лечение рифаксими́ном по поводу СРК-Д. В одном варианте реализации изобретения субъект получает повторное лечение рифаксими́ном, если он ранее

ответил на лечение рифаксимином.

В табл. 1 ниже продемонстрированы отличительные характеристики ответа на лечение рифаксимином в зависимости от пола, возраста и типа СРК. Табл. 2 демонстрирует корреляцию ответа на лечение с длительностью заболевания.

Таблица 1

	Параметры	Эффект от лечения (СРК Sx, вздутие живота)
Пол	М в сравнении с	21%*; 13,6%
	Ж	3,5%; 3,9%
Возраст	<65 в сравнении с	6,9%; 6,8%
	≥65	19,1%; 3,2%
Тип д-СРК	д-СРК только в сравнении.	6,3%; 4,5%
	аСРК	31,4%*; 31,4%

\*значение  $p < 0,05$ .

Таблица 2

	Параметры	Эффект от лечения (СРК Sx, вздутия живота)
Диабет в анамнезе	Да в сравнении с	-12,7%; -5,6%
	Нет	9,5%; 7,4%
Продолжительность заболевания:	≤10 лет	1,8%; 2,8%
	10-20 лет	20,1%; 11,7%
	> 20 лет	46,6%*; 35,1%

\*значение  $p < 0,05$ .

Неожиданно было продемонстрировано, что антибиотик из класса рифамицина (например, рифаксимин) особенно эффективен у мужчин для лечения СРК.

Соответственно, в настоящем изобретении предлагаются способы лечения СРК, с помощью которых уменьшается интенсивность боли в животе и дискомфорта, связанных с СРК, например, по меньшей мере на 20, 25, 30, 35% или более. Кроме того, предлагаются способы лечения СРК у субъекта, с помощью которых улучшается консистенция стула, например, балльная оценка консистенции стула составляет <4, а также улучшается среднесуточная балльная оценка СРК по меньшей мере на 1 пункт.

В родственных вариантах реализации изобретения по меньшей мере у 25, 30, 35, 40% или более субъектов, получающих рифаксимин для лечения СРК, отмечается по меньшей мере уменьшение дискомфорта в животе, связанного с СРК, на 30%, балльная оценка консистенции стула составляет <4, а среднесуточная балльная оценка СРК улучшается по меньшей мере на 1 пункт.

Новые критерии оценки при разработке препаратов для лечения СРК изложены ниже. При СРК с диареей, новый критерий оценки использует первичные критерии оценки, которые включают два основных симптома: боль в животе и консистенция стула (табл. 3). Эти критерии оценки разработаны в большей мере симптомоспецифической, нежели в общей концепции критериев оценки СРК и направлены на общее определение СРК по Римским критериям III, согласно которым интенсивность боли или дискомфорта в животе снижается после акта дефекации.

Таблица 3. Критерии оценки для СРК с диареей

Сопервичный критерий оценки	Критерии включения	Определение пациента, отвечающего на лечение
Интенсивность боли И консистенция стула	<b>Интенсивность боли</b> Среднее за неделю усиление боли в животе в течение последних 24 часов с баллом $\geq 3,0$ по 10-балльной шкале	<b>Интенсивность боли</b> Снижение на $\geq 30\%$ среднего за неделю усиления боли в животе в течение последних 24 часов по сравнению с исходным уровнем
	<b>Консистенция стула</b> Среднее за неделю $\geq$ Тип 6 согласно Бристольской шкале формы стула	<b>Консистенция стула</b> Среднее за неделю $\leq$ Тип 5 согласно Бристольской шкале формы стула
		«Отнесение в группу субъектов, отвечающих на лечение, предполагает достижение predeterminedного улучшения симптомов по меньшей мере на протяжении 50 процентов времени».
Источник: Руководство для отрасли. Синдром раздраженного кишечника:		
Сопервичный критерий оценки	Критерии включения	Определение пациента, отвечающего на лечение
Клиническая оценка препаратов для лечения. Центр исследования и оценки лекарственных препаратов (CDER) и Центр исследования и оценки биологических препаратов (CBER) FDA; март 2010 года.		

Критерии оценки, указанные выше, могут быть использованы для определения эффективности лечения.

Также в настоящем изобретении предлагаются способы лечения бактериального дисбиоза. Бактериальный дисбиоз в большинстве случаев рассматривается как количественный или качественный дисбаланс, который обуславливает симптомы СРК, а не инфекцию как таковую. Появившиеся эпидемиологические, физиологические и клинические данные предполагают, что дисбиоз желудочно-кишечного микробиоценоза играет роль в патогенезе СРК и может быть целью для терапии. Продемонстрировано, что желудочно-кишечный микробиоценоз у пациентов с СРК характеризуется меньшим разнообразием и стабильностью по сравнению со здоровыми субъектами.

Эпидемиологические исследования доказывают тесную связь развития СРК с наличием в анамнезе инфекционных желудочно-кишечных патологий, таких как ДП или гастроэнтерит; до 30% пациентов с острым проявлением инфекционной диареи имели инфекционную диарею, вызванную *Salmonella*, *Shigella* или *Campylobacter*, которая предшествовала началу СРК. В этих случаях первичный патоген может привести к затяжному дисбиозу и возникающей в связи с этим слабовыраженной воспалительной реакции. Кроме того, симптомы СРК коррелировали с наличием бактерий в тонко кишке в количествах, превышающих те, которые наблюдаются у здоровых людей группы контроля. Также было показано, что эрадикация или модуляция этого избыточного бактериального роста коррелирует с улучшением симптомов СРК.

Существуют проявления, специфические для микрофлоры тонкого кишечника, которые указывают на роль ИБРТК при СРК. Увеличение количества бактерий в тонком кишечнике может привести к усилению брожения, газообразованию и изменению перистальтики кишечника. Продемонстрировано, что ИБРТК распространен у большого количества пациентов с СРК, а симптомы СРК сходны с симптомами ИБРТК, включая вздутие живота, дискомфорт в животе и диарею.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что СРК может быть связан с едва определяемыми качественными изменениями кишечной микрофлоры. Эти изменения могут включать распространение видов, которые образуют больше газа и короткоцепочечных жирных кислот, и более активны в процессе деконъюгации желчных кислот. Деконъюгация желчных кислот может сильно повлиять на моторику толстого кишечника за счет изменения водно-электролитного транспорта в кишечнике.

Также важное значение может иметь взаимодействие между измененной кишечной флорой и слизистой оболочкой кишечника у пациентов с СРК. Данные свидетельствуют о том, что измененная микрофлора кишечника может привести к активации иммунной системы и воспалительных процессов в слизистой оболочке толстого кишечника, которые могут способствовать или усугубить симптомы СРК.

Субингибирующие концентрации рифаксимины характеризуются положительным лечебным эффектом на слизистую оболочку кишечника и, следовательно, лечение рифаксимином может быть пригодным

для лечения субъектов, имеющих СРК, при котором усугубление симптомов обусловлено измененной микрофлорой кишечника.

Соответственно, в настоящем изобретении также предлагаются способы лечения субъекта, имеющего измененную микрофлору кишечника, тем самым осуществляя лечение СРК.

Субъекты могут быть выбраны для лечения или повторного лечения синдрома раздраженного толстого кишечника, например, рифаксимин, на основании наличия одного или более биомаркеров, которые свидетельствуют о СРК. Например, биомаркеры стресс-ответа, такие как оценка гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы; маркеры активации иммунной системы, такие как цитокины, лимфоциты слизистой оболочки, тучные клетки или протеазы слизистой оболочки; фекальные биомаркеры, такие как калпротектин, человеческие субъекты могут быть выбраны для лечения или повторного лечения СРК, например, рифаксимин, на основании...

Кроме того, определение избыточного бактериального роста в тонком кишечнике (ИБРТК) может использоваться в качестве маркера для СРК. Методики определения ИБРТК включают аспирацию и прямое культивирование содержимого тощей кишки и проведение дыхательных тестов, например, водородных дыхательных тестов с лактулозой и дыхательных тестов с глюкозой.

#### **Устойчивость ответа на лечение**

Варианты реализации изобретения относятся к открытию того, что схемы лечения рифаксимин, описанные в настоящем документе, обуславливают устойчивый ответ и ослабляют интенсивность симптомов СРК у субъектов, имеющих показания для такого лечения. Один из вариантов реализации изобретения представляет собой способ лечения заболевания кишечника (ЗК) с устойчивым ответом на лечение антибиотиком, путем введения субъекту, имеющему показания для такого лечения, терапевтически эффективного количества антибиотика класса рифамицина, выбора субъектов, которые отвечают на лечение после приема препарата в течение от около 1 и до около 24 недель, и отмены лечения отвечающему субъекту, причем после отмены лечения развивается устойчивый ответ. Выбор может осуществляться работником здравоохранения, путем самостоятельного выбора или тем человеком, который может определить или распознать симптомы или диагностировать ответ на лечение антибиотиком. Отмена лечения включает, например, прекращение введения, прекращение предоставления рекомендаций относительно введения антибиотика, и/или консультирование субъектов, отвечающих на лечение, относительно прекращения приема антибиотика.

В одном варианте реализации изобретения рекомендации (например, относительно выбора) приводятся в информации о фармацевтическом продукте, которая указывает, что продукт следует вводить в течение 14 дней (например, две недели). Например, субъект, имеющий показания для лечения, принимает рифаксимин 550 мг три раза в сутки в течение двух недель и получает рекомендации из информации о фармацевтическом продукте. В одном варианте реализации изобретения рекомендации (например, относительно выбора) приводятся в информации о фармацевтическом продукте, которая указывает, что продукт следует вводить в течение двух недель. Например, субъект, имеющий показания для лечения, принимает рифаксимин 550 мг три раза в сутки согласно рекомендациям из информации о фармацевтическом продукте. В одном варианте реализации изобретения выбор представляет собой следующую после дозы рекомендацию из листка-вкладыша в упаковку фармацевтического продукта.

В настоящем документе также описаны способы поддержания ремиссии заболевания кишечника у субъекта, включающие введение субъекту, имеющему для этого показания, терапевтически эффективного количества рифаксимины в течение по меньшей мере 25 недель.

Еще один аспект относится к способу лечения рифаксимин субъекта (например, млекопитающего, человека, лошади, собаки, кошки), имеющему для этого показания. Определение субъекта, имеющего показания для такого лечения, может быть основано на заключении субъекта или специалиста в области здравоохранения и может быть субъективным (например, мнение) или объективным (например, оцениваться с помощью теста или диагностического метода).

Рифаксимин может использоваться в различных схемах лечения. Эти схемы могут изменяться в зависимости от состояния субъекта и вида лечения.

Рифаксимин можно вводить, например, два раза в сутки, три раза в сутки или в четыре раза в сутки или чаще по мере необходимости. Рифаксимин можно вводить в дозах, например, от около 25 мг два раза в сутки до около 3000 мг три раза в сутки. Рифаксимин можно вводить один, два, три или четыре раза в сутки до достижения необходимой схемы лечения. В типовых вариантах реализации изобретения 15, 20, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 500, 550, 600, 650, 700 или 750 мг рифаксимины вводят один, два, три или четыре раза в сутки до достижения необходимой схемы лечения. Другим примером может служить введение рифаксимины от около 4,0 г/сутки до около 7,25 г/сутки. Рифаксимин можно вводить, например, в таблетированной форме, порошкообразной форме, жидкой форме или в капсулах.

Субъекты, имеющие показания для лечения, включают субъектов с ЗК или которые являются предрасположенными к ЗК, находятся в стадии ремиссии ЗК, субъектов мужского пола и/или субъектов пожилого возраста с большой продолжительностью заболевания, как описано более подробно ниже.

В данном контексте термин "терапевтически эффективное количество" означает количество, эффективное, при введении в организм человека или субъекта, не являющегося человеком, для достижения



терапевтической пользы, такой как ослабление симптомов, например, количество, эффективное для снижения интенсивности симптомов СРК или поддержания ремиссии СРК.

В некоторых вариантах реализации изобретения рифаксимин вводят субъекту в течение от около 1 недели до около 6 недель, в течение от около 8 недель до около 12 недель или от около 1 дня до около 7 дней. Рифаксимин можно вводить от около 1 дня до около 1 года, или от 1 недели до около 24 недель. В конкретных вариантах реализации изобретения рифаксимин вводят от 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 или более дней. В типовых вариантах реализации изобретения рифаксимин вводят в течение 7 дней, 10 дней или 14 дней. Рифаксимин можно вводить, например, в течение всего оставшегося периода жизни субъекта. Рифаксимин можно вводить периодически или непрерывно в течение курса лечения. Продолжительность лечения может варьироваться в зависимости от типа и длительности заболевания, а надлежащая продолжительность лечения может быть легко определена специалистом в данной области техники с помощью этого описания. В одном варианте реализации изобретения субъекту вводят рифаксимин в течение 14 дней.

В любом из вариантов реализации изобретения рифаксимин можно вводить субъекту, например, один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки или четыре раза в сутки (или чаще, по мере необходимости для конкретного субъекта). В некоторых вариантах реализации изобретения способы включают введение субъекту рифаксими́на один раз в сутки, поскольку это может, например, минимизировать побочные эффекты и повысить приверженность пациента к терапии. Также предпочтительным является введение рифаксими́на два раза и три раза в сутки.

Дозы, согласно некоторым предпочтительным вариантам реализации изобретения, находятся в диапазоне от около 50 до около 6000 мг рифаксими́на, вводимого за сутки. Например, дозу 550 мг можно вводить субъекту два раза в сутки. Другие пригодные дозы для способов, описанных в настоящем документе, могут быть определены специалистами в области здравоохранения или самим субъектом. Количество рифаксими́на, вводимого за сутки, может быть увеличено или уменьшено с учетом веса, возраста, состояния здоровья, пола и медицинских показаний субъекта. Специалист в данной области техники сможет определить надлежащую дозу для субъекта на основании этого описания.

Согласно некоторым вариантам реализации изобретения рифаксимин можно вводить в комбинации с другими соединениями, включая, например, химиотерапевтические агенты, противовоспалительные агенты, жаропонижающие агенты, радиосенсибилизирующие агенты, радиопротекторные агенты, урологические средства, противорвотные агенты и/или противодиарейные агенты. Например, цисплатин, карбоплатин, доцетаксел, паклитаксел, флуороурацил, капецитабин, гемцитабин, иринотекан, топотекан, этопозид, митомицин, gefитиниб, винкристин, винбластин, доксорубин, циклофосфамид, целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, ибупрофен, напроксен, кетопрофен, дексаметазон, преднизолон, преднизолон, гидрокортизон, ацетаминофен, мизонидазол, амифостин, тамсулозин, феназопиридин, ондансетрон, гранисетрон, алосетрон, палонсетрон, прометазин, прохлорперазин, триметобензамид, апрепитант дифеноксилат с атропином и/или лоперамид.

В одном варианте реализации изобретения субъекты, получающие рифаксимин для лечения СРК, имеют устойчивый ответ. В частности, субъект имеет устойчивый ответ в течение любого четырехнедельного периода. Например, субъекты без рецидивов определяются как лица, характеризующиеся балльной оценкой консистенции стула меньше 4, снижением балла боли в животе по меньшей мере на 30 процентов или и тем, и другим.

В конкретных вариантах реализации изобретения по меньшей мере 70, 75, 80 или 85% субъектов, получающих рифаксимин, достигли критерия оценки относительно консистенции стула в течение любого повторяющегося 4-недельного окна исследования и не имеют рецидивов. В альтернативном варианте менее 5, 4, 3, 2 или 1% субъектов имеют рецидивы (например, балльная оценка консистенции стула выше 4) в течение 4-недельного периода. В еще одном варианте реализации изобретения по меньшей мере 65% субъектов имеют устойчивый длительный ответ.

В другом конкретном варианте реализации изобретения по меньшей мере 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 или 70% субъектов, получающих рифаксимин, достигли критерия оценки боли в животе в течении любого повторяющегося 4-недельного окна исследования. В альтернативном варианте менее 5, 4, 3, 2 или 1% субъектов имеют рецидивы (например, боль в животе не уменьшается или уменьшается менее чем на 30%) в течение 4-недельного периода. В еще одном варианте реализации изобретения по меньшей мере 35% субъектов имеют устойчивый длительный ответ.

В другом конкретном варианте реализации изобретения по меньшей мере 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 или 70% субъектов, получающих рифаксимин, достигли критерия оценки относительно боли в животе и консистенции стула в течении любого повторяющегося 4-недельного окна исследования. В еще одном варианте реализации изобретения по меньшей мере 30% субъектов имеют устойчивый длительный ответ.

В других вариантах реализации настоящего изобретения предлагаются способы лечения избыточного бактериального роста в тонком кишечнике (ИБРТК), включающие назначение субъекту рифаксими́на. В другом варианте реализации настоящего изобретения предлагаются способы лечения ИБРТК, включающие изменение микрофлоры кишечника.

#### **Способы выбора рисков**

Способы, описанные в настоящем документе, могут также дополнительно содержать генетическое профилирование для определения генетического риска ЗК и выбора лечения для субъекта, имеющего такой риск. Например, субъект группы риска может быть определен как имеющий повышенный риск развития заболевания кишечника с использованием генетического скрининга, анализа семейного анамнеза, образа жизни, планов поездок и тому подобное. Например, генетический скрининг может быть направлен на определение генов и профилей экспрессии или эпигенетических модификаторов, известных своим влиянием или прогнозированием заболевания кишечника или предрасположенности к заболеваниям кишечника. Мутации, которые могут быть подвергнуты скринингу, включают мутации или полиморфизмы, например, Nod2, CFTR или CARD15. NOD2, ген участвующий в первичном ответе иммунной системы на бактериальные инфекции, значительно увеличивает риск развития болезни Крона. Белок CFTR находится на поверхности клеток, выстилающих органы пищеварительной системы, легкие и потовые железы. В нормальных клетках этот белок функционирует как ионный канал, который транспортирует хлорид в клетки и из клеток. Он также контролирует регуляцию других транспортных путей, регулирующих прохождение жидкости и бикарбоната через клеточные мембраны. Изменения последовательности ДНК (или мутации) сами по себе не объясняют CFTR-ассоциированных моделей желудочно-кишечных заболеваний; скорее, эпигенетические модификаторы, или изменения, которые оставляют интактной последовательность гена ДНК, влияют на экспрессию CFTR.

Например, субъект может быть типирован для выявления rs6822844 и/или rs2305767 с целью определения риска целиакии. В одном исследовании проанализированы данные 778 пациентов с целиакией и 1422 здоровых субъектов из группы контроля. Авторы обнаружили, что каждый T с rs6822844 снижал риск развития целиакии у пациентов в около 1,6 раза. См. Zhernakova A et al. (2007) "Novel association in chromosome 4q27 region with rheumatoid arthritis and confirmation of type 1 diabetes point to a general risk locus for autoimmune diseases." *Am J Hum Genet* 81(6):1284-8; и van Heel DA et al. (2007) "A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL2 and IL21." *Nat Genet* 39(7):827-9. В другом исследовании анализировали данные 463 пациентов с целиакией и 686 здоровых субъектов из группы контроля. Авторы обнаружили, что пациенты с C при обеих копиях имели в 2,3 раза ниже шансы развития целиакии по сравнению с пациентами, имеющими генотип TT. См. Hunt KA et al. (2006) "Lack of association of MYO9B genetic variants with coeliac disease in a British cohort." *Gut* 55(7):969-72; Nunez C et al. (2006) "No evidence of association of the MYO9B polymorphisms with celiac disease in the Spanish population." *Tissue Antigens* 68(6):489-92; Cirillo G et al. (2007) "Do MYO9B genetic variants predispose to coeliac disease? An association study in a cohort of South Italian children." *Dig Liver Dis* 39(3):228-31; Cirillo G et al. (2007) "Do MYO9B genetic variants predispose to coeliac disease? An association study in a cohort of South Italian children." *Dig Liver Dis* 39(3):228-31; Cirillo G et al. (2007) "Do MYO9B genetic variants predispose to coeliac disease? An association study in a cohort of South Italian children." *Dig Liver Dis* 39(3):228-31.

Например, субъект может быть типирован для выявления области 8q24; Маркер: rs6983267 с целью определения риска развития рака толстого кишечника. Этот однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) проявляется в гипотетическом гене под названием LOC727677. Высказано предположение о том, что сопряженный с риском вариант этого ОНП ассоциируется не только с повышенным риском развития колоректального рака, но и с образованием предраковых аденоматозных полипов. В некоторых исследованиях сопряженный с риском вариант этого ОНП также ассоциировался с раком простаты, однако для подтверждения этой связи необходимы дополнительные исследования. См. Haiman et al. (2007) "A common genetic risk factor colorectal and prostate cancer." *Nat Genet* 39(8):954-6; and Tomlinson et al. (2007) "A genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility variant for colorectal cancer at 8q24.21." *Nat Genet* 39(8): 984-988; and Zanke et al. (2007) "Genome-wide association scan identifies a colorectal cancer susceptibility locus on chromosome 8q24." *Nat Genet* 39(8):989-994.

Например, субъект может быть типирован для выявления NOD2(1) ОНП: rs2066844; NOD2(2) ОНП: rs2066845; NOD2(3) ОНП: rs2066847; IL23R(1) ОНП: rs11209026; NKX2-3 ОНП: rs11190140; 5p13 region ОНП: rs17234657; PTPN2 ОНП: rs1893217; MST1 ОНП: rs3197999; IRGM ОНП: rs7714584; IL23R(2) ОНП: rs11805303; и/или 10q21-области ОНП: rs10761659 с целью определения риска развития болезни Крона. См. Hugot et al. (2001) "Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease." *Nature* 411(6837):599-603; Ogura et al. (2001) "A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease." *Nature* 411(6837):603-6; Rioux et al. (2007) "Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis." *Nat Genet* 39(5):596-604; Libioulle et al. (2007) "Novel Crohn's disease locus identified by genome-wide association maps to a gene desert on 5p13.1 and modulates expression of PTGER4." *PLoS Genet* 3(4):e58; Hampe et al. (2007) "A genome-wide association scan of non-synonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1." *Nat Genet* 39(2):207-11; Duerr et al. (2006) "A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene." *Science* 314(5804):1461-1463; van Limbergen et al. (2007) "IL23R Arg381Gln is associated with childhood onset inflammatory bowel disease in Scotland." *Gut* 56(8):1173-4; Wellcome Trust Case Control Consortium (2007) "Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls." *Nature* 447(7145):661-78; Parkes et al. (2007) "Sequence variants

in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility." *Nat Genet* 39(7):830-2; Sheibanie et al. (2007) "The proinflammatory effect of prostaglandin E2 in experimental inflammatory bowel disease is mediated through the IL-23-->IL-17 axis." *J Immunol* 178(12):8138-47; Simonicic et al. (2007) "The T cell protein tyrosine phosphatase is a negative regulator of janus family kinases 1 and 3." *Curr Biol* 12(6):446-53; You-Ten et al. (1997) "Impaired bone marrow microenvironment and immune function in T cell protein tyrosine phosphatase-deficient mice." *J Exp Med* 22(16):5662-8; Barrett et al. (2008) "Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease." *Nat Genet* 40(8):955-62; Goyette et al. (2008) "Gene-centric association mapping of chromosome 3p implicates MST1 in IBD pathogenesis" *Mucosal Immunology* 1:131-138; Barrett et al. (2008). "Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease." *Nat Genet* 40(8):955-62; McCarroll et al. (2008) "Deletion polymorphism upstream of IRGM associated with altered IRGM expression and Crohn's disease." *Nat Genet* 40(9):1107-1112; and Singh et al. (2006) "Human IRGM induces autophagy to eliminate intracellular mycobacteria." *Science* 313(5792):1438-41.

### Повторное лечение

Авторы настоящего изобретения разработали способ повторного лечения, основанный на исследовании, которое оценивает преимущества повторного лечения пациентов с СРК рифаксимином, а также описывает новые доказательства эффективности и безопасности рифаксимины для этого показания в дополнение к уже существующим. Исследование представляет собой многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование у взрослых пациентов с СРК-безЗ, подтвержденным согласно диагностических Римских критериев III. В исследовании оценивается эффективность повторного лечения рифаксимином в дозе 550 мг три раза в сутки у пациентов, которые ответили на первичное лечение рифаксимином. Дизайн исследования показан на фиг. 14.

Соответственно, варианты реализации изобретения относятся к способу лечения субъекта, имеющего СРК, причем субъект ранее получал лечение по поводу СРК, при этом способ включает введение субъекту эффективного количества рифаксимины для лечения СРК.

Варианты реализации изобретения также относятся к способу выбора и лечения субъекта, имеющего СРК, для повторного лечения рифаксимином, причем способ включает определение субъекта, ранее эффективно пролеченного рифаксимином и который имеет показания к лечению СРК, а также введение субъекту рифаксимины. В некоторых вариантах реализации изобретения СРК представляет собой СРК-Д (или д-СРК). В некоторых вариантах реализации изобретения субъекту вводят рифаксимин в дозе 1650 мг в сутки в течение 14 дней. В некоторых вариантах реализации изобретения субъекту вводят рифаксимин в дозе 550 мг три раза в сутки в течение 14 дней.

Варианты реализации изобретения также относятся к способу повторного лечения субъекта, который ранее получал терапию по поводу СРК, причем способ включает введение субъекту рифаксимины, тем самым осуществляя повторное лечение СРК. В некоторых вариантах реализации изобретения субъекту вводят рифаксимин в дозе 1650 мг в сутки в течение 14 дней. В некоторых вариантах реализации изобретения субъекту вводят рифаксимин в дозе 550 мг три раза в сутки в течение 14 дней.

Варианты реализации изобретения относятся к способу повторного лечения субъекта с СРК, причем способ включает выбор субъекта, который имеет рецидив СРК после первичного лечения рифаксимином; и введение рифаксимины субъекту. В некоторых вариантах реализации изобретения субъекту вводят рифаксимин в дозе 1650 мг в сутки в течение 14 дней. В некоторых вариантах реализации изобретения субъекту вводят рифаксимин в дозе 550 мг три раза в сутки в течение 14 дней. В некоторых вариантах реализации изобретения первичное лечение рифаксимином включает 550 мг рифаксимины три раза в сутки в течение 14 дней.

Мерой эффективности является эффективное лечение боли в животе И нарушенной консистенции стула. Ответ на лечение расценивается у субъектов положительным, если эффективное купирование боли в животе, связанной с СРК, И нарушенной консистенции стула наблюдается на протяжении по меньшей мере 2 из 4 недель в течение 4-недельного периода оценки, по меньшей мере 3 недель в течение 4-недельного периода оценки, по меньшей мере 3 недель в течение 5-недельного периода оценки, по меньшей мере 2 недель в течение 6-недельного периода оценки, по меньшей мере 3 недель в течение 6-недельного периода оценки, по меньшей мере 4 недель в течение 6-недельного периода оценки, по меньшей мере 3 недель в течение 8-недельного периода оценки, по меньшей мере 4 недель в течение 8-недельного периода оценки, по меньшей мере 5 недель в течение 8-недельного периода оценки, или по меньшей мере 6 недель в течение 8-недельного периода оценки. Субъект будет расцениваться как соответствующий критерию наличия рецидива, если эффект лечения боли в животе И нарушенной консистенции стула отсутствует на протяжении по меньшей мере 2 недель в течение 4-недельного периода оценки, по меньшей мере 3 недель в течение 4-недельного периода оценки, по меньшей мере 3 недель в течение 5-недельного периода оценки, по меньшей мере 2 недель в течение 6-недельного периода оценки, по меньшей мере 3 недель в течение 6-недельного периода оценки, по меньшей мере 4 недель в течение 6-недельного периода оценки, по меньшей мере 3 недель в течение 8-недельного периода оценки, по меньшей мере 4 недель в течение 8-недельного периода оценки, по меньшей мере 5 недель в течение 8-недельного периода оценки или по меньшей мере 6 недель в течение 8-недельного периода оценки (аль-

тернативной возможностью определения рецидива будет отсутствие эффекта от лечения боли в животе и нарушенной консистенции стула в течение любых 2 последовательных недель, любых 3 последовательных недель, любых 4 последовательных недель, или любых 5 последовательных недель).

Общая продолжительность исследования может составлять около 20, 24, 28, 30, 32, 36, 40, 44 или 48 недель, в зависимости от того, показана ли колоноскопия.

Исследование состоит из следующих фаз.

Фаза скрининга (до 30 дней) - потенциальные участники исследования проходят скрининговые обследования, включая колоноскопию, в случае необходимости, и заполняют "Дневник периода определения соответствия критериям отбора" по меньшей мере в течение 7 дней. В течение периода определения соответствия критериям отбора субъектам необходимо ежедневно отвечать на вопросы, связанные с симптомами СРК.

Фаза первичного лечения (4 недели) - субъекты, соответствующие критериям отбора, получают 2-недельный курс рифаксимины 550 мг три раза в сутки с 2-недельным периодом последующего наблюдения без лечения. В конце фазы первичного лечения и последующего периода наблюдения, субъектов оценивают на предмет наличия ответа на лечение. Субъекты, которые отвечают на лечение, продолжают участие в исследовании в поддерживающей фазе без лечения (т.е., поддерживающей фазе 1), тогда как субъекты, которые не отвечают на лечение, прекращают участие в исследовании.

Поддерживающая фаза 1 - эта фаза непостоянная по длительности для субъектов и зависит от наличия или отсутствия рецидива симптомов СРК. Субъектов постоянно оценивают на предмет продолжающегося ответа на лечение, а также рецидива симптомов СРК по истечению 2 недель поддерживающей фазы 1. Субъекты, которые соответствуют критериям рецидива, продолжают участие в двойной слепой рандомизированной фазе лечения (первое повторное лечение). Субъекты, которые не соответствуют критериям рецидива к концу поддерживающей фазы 1, могут продолжать участие в исследовании дополнительные 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36 или 38 недель до момента появления рецидива; или до регистрации соответствия критериям участия в двойной слепой рандомизированной фазе лечения (первое повторное лечение).

Двойная слепая рандомизированная фаза лечения (первое повторное лечение) и промежуточный анализ - В этой фазе, субъектов, у которых отмечался рецидив во время поддерживающей фазы 1, рандомизируют в соотношении 1:1 для получения рифаксимины 550 мг три раза в сутки или плацебо три раза в сутки в течение 2 недель с 2-недельным периодом последующего наблюдения без лечения.

Поддерживающая фаза 2 - Пациенты, ответившие на терапию в двойной слепой рандомизированной фазе лечения (первое повторное лечение), соответствуют критериям перехода в поддерживающую фазу 2 и продолжают участие в исследовании в периоде последующего наблюдения без лечения до 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 или 24 недель. Субъекты, у которых отмечается рецидив, незамедлительно переходят в фазу второго повторного лечения. Субъекты, которые не соответствуют критериям рецидива в конце 8-, 10-, 12-, 14-, 16-, 18- или 20-недельной поддерживающей фазы 2, исключаются из исследования.

Фаза второго повторного лечения и фаза окончания исследования - субъекты с рецидивом в поддерживающей фазе 2 соответствуют критериям перехода в фазу второго повторного лечения и получают второе повторное лечение рифаксимином в дозе 550 мг три раза в сутки или плацебо три раза в сутки в течение 2, 3 или 4 недель с 2-, 3- или 4-недельным периодом последующего наблюдения без лечения. Лечение, назначенное в двойной слепой рандомизированной фазе лечения (первое повторное лечение) поддерживается в этой фазе. В конце этой фазы субъекты подлежат оценке на этапе окончания исследования.

Пациенты, отобранные для включения в исследование, соответствуют диагностическим Римским критериям III относительно СРК-Д. Римские критерии III являются общепринятым существующим стандартом диагностики СРК в клинических условиях и соответствуют рекомендациям FDA. В табл. 4 изложены параметры диагностики и подтипов СРК с использованием Римских критериев III.

Кроме того, в течение периода ежедневного определения соответствия критериям отбора.

Средний балл боли в животе  $\geq 3$  (по шкале от 0 до 10, в которой 0 указывает на отсутствие боли, а 10 - на самую интенсивную боль, которую только можно представить).

Средний балл вздутия живота  $\geq 3$  (шкала: от 0 до 6, градация причиняющего беспокойство вздутия живота, связанного с СРК, которое отмечалось в течение последних 24 ч: 0=совсем не беспокоит, 1=беспокоит крайне незначительно; 2=беспокоит немного; 3=беспокоит умеренно; 4=беспокоит сильно; 5=беспокоит очень сильно; 6=беспокоит крайне сильно).

Балльная оценка консистенции стула 6 или больше согласно Бристольской шкале формы стула по меньшей мере 2 из 7 дней.

Субъекты записывают симптомы СРК в систему интерактивного голосового ответа (IVRS, СИГО) во время скрининга для подтверждения соответствия критериям отбора и должны иметь результат колоноскопии, проведенной в последние 2 года, исключающий воспалительные заболевания кишечника или другие причины симптомов СРК. Другие патологические состояния и лекарственные средства, которые могут исказить результаты исследования, исключаются квалифицированными специалистами в области

здравоохранения.

Таблица 4. Римские критерии III. Диагностика и подтипы СРК

Римские критерии III
1. Рецидивирующие боли в животе или дискомфорт, по меньшей мере 3 дня в месяц в течение последних 3 месяцев, с манифестацией симптомов за не менее 6 месяцев до установления диагноза, ассоциированного с 2 или более из следующих состояний: улучшение дефекации; манифестация, ассоциированная с изменением частоты стула; и/или манифестация, ассоциированная с изменением формы (внешнего вида) стула.
2. Подтипы согласно Римским критериям III
1. СРК с запором (СРК-З) – твердый или комковатый <sup>a</sup> стул $\geq 25\%$ и жидкий (кашицеобразный) или водянистый стул <sup>b</sup> $< 25\%$ от количества испражнений без применения противодиарейных или слабительных препаратов.
2. СРК с диареей (СРК-Д) – жидкий (кашицеобразный) или водянистый стул <sup>b</sup> $\geq 25\%$ и твердый или комковатый <sup>a</sup> стул $< 25\%$ от количества испражнений без применения противодиарейных или слабительных препаратов.
3. Смешанный СРК (СРК-См) – твердый или комковатый <sup>a</sup> стул $\geq 25\%$ и жидкий (кашицеобразный) или водянистый стул <sup>b</sup> $\geq 25\%$ испражнений без применения противодиарейных или слабительных препаратов.
4. Неуточненный подтип СРК (СРК-Н/у) – недостаточные изменения консистенции стула, которые соответствовали бы критериям СРК-З, -Д или -См.
Список использованной литературы: Emsryd et al., Corazziari et al., and Thompson et al
a. → Бристольская шкала формы стула 1-2 [отдельные твердые комки, похожие на орехи (испражнение затруднено), или в форме колбасы, но комками].
b. → Бристольская шкала формы стула 6-7 (мягкие куски с неровными краями, кашицеобразный или водянистый стул, без каких-либо твердых частей, полностью жидкий).

#### Исследование эффективности типового повторного лечения

Целью данного исследования является оценка эффективности повторного лечения рифаксимином в дозе 550 мг три раза в сутки в течение 2 недель у субъектов с СРК-безЗ, ответивших на первичный курс лечения рифаксимином, у которых впоследствии развился рецидив.

Критерием оценки является процент субъектов, которые отвечают на повторное лечение как купированием боли в животе, связанной с СРК, так и улучшением консистенции кала в течение, например, 2 недель лечения; 2-недельного периода последующего наблюдения без лечения во время двойной слепой рандомизированной фазы лечения (первое повторное лечение).

Еженедельный ответ при анализе первичного критерия оценки определяется на основании вопросов, относящихся к СРК, следующим образом.

Еженедельный эффект лечения боли в животе, связанной с СРК, определяется как улучшение среднего балла боли в животе за неделю на 30% или более по сравнению с исходным уровнем, на основании ответа субъекта на ежедневный вопрос, например: "Что касается вашего конкретного симптома СРК: боли в животе, оцените по шкале от 0 до 10, какой интенсивностью характеризовалась ваша самая сильная боль в животе, связанная с СРК, в течение последних 24 часов? "Ноль" означает, что вы не ощущали никакой боли вообще; "десять" означает самую интенсивную боль, которую можно только себе представить".

Еженедельный эффект лечения при нарушенной консистенции стула является достигнутым, если у субъекта отмечается сокращение количества испражнений на 50%, оцененных  $\geq 6$  баллов в течение 7 дней по сравнению с исходным уровнем, на основании ответа субъекта на следующий ежедневный вопрос согласно Бристольской шкале формы стула:

"Какова была в целом форма ваших испражнений в течение последних 24 ч по шкале от 1 до 7? 1=отдельные твердые комки, похожие на орехи (испражнение затруднено); 2=Колбасовидной формы, но комками; 3=Колбасовидной формы, но с трещинами на поверхности; 4=Колбасовидной или змеевидной формы, гладкие и мягкие; 5=Мягкие комочки с четкими краями (испражнение не затруднено); 6=Рыхлые куски с неровными краями, кашицеобразный стул; 7=Водянистый стул, отсутствие твердых частей; полностью жидкий".

Вторичные критерии оценки в исследовании в ходе двойной слепой рандомизированной фазы лечения (первое повторное лечение) являются следующими:

Процент субъектов, которые отвечают на терапию во время 2-недельного лечения; 2-недельного периода последующего наблюдения без лечения, с учетом следующих критериев: боль в животе, связанная с СРК; консистенция стула; вздутие живота, связанное с СРК; и симптомы СРК (ежедневно регистрируемые).

Изменение каждую неделю по сравнению с исходным уровнем следующих симптомов: боль в животе (11 балльная система, см. выше); консистенция стула (7-балльная система, Бристольская шкала формы стула, см. выше); вздутие живота (7-балльная система); симптомы СРК (7-балльная система); ощущение императивных позывов (на основании вопроса в дневнике, предусматривающего ответ "Да" или "Нет").

Число рецидивов боли в животе, связанной с СРК, и нарушенной консистенции стула в расчете на человеко-год на исследование, во время двойной слепой рандомизированной фазы лечения (первое повторное лечение) и периода последующего наблюдения 8-недельной поддерживающей фазы.

Еженедельный эффект лечения при вздутии живота, связанного с СРК, оценивается с помощью вопроса типа: "Что касается вашего конкретного симптома СРК: вздутия живота, оцените по шкале от 0 до 6, сколько беспокойства причинило вам ваше вздутие живота, связанное с СРК, в течение последних 24 ч? 0=совсем не беспокоило, 1=беспокоило крайне незначительно; 2=беспокоило немного; 3=беспокоило умеренно; 4=беспокоило сильно; 5=беспокоило очень сильно; 6=беспокоило крайне сильно". Еженедельный эффект лечения при вздутии живота расценивается достигнутым, если субъект оценивает свое ежедневное вздутие живота, связанное с СРК, как: 0 (совсем не беспокоит) или 1 (беспокоит крайне незначительно), по меньшей мере, в течение 50% дней данной недели; ИЛИ 0 (совсем не беспокоит), 1 (беспокоит крайне незначительно) или 2 (беспокоит немного) в течение 100% дней данной недели.

Еженедельный эффект лечения при симптомах СРК (регистрируемых ежедневно) оценивается с помощью следующего вопроса: "Что касается всех ваших симптомов СРК, оцените по шкале от 0 до 6, сколько беспокойства причинили вам ваши симптомы СРК в течение последних 24 часов? 0=совсем не беспокоили, 1=беспокоили крайне незначительно; 2=беспокоили немного; 3=беспокоили умеренно; 4=беспокоили сильно; 5=беспокоили очень сильно; 6=беспокоили крайне сильно". Еженедельный эффект лечения при симптомах СРК расценивается достигнутым, если субъект оценивает свои ежедневные симптомы СРК, как: 0 (совсем не беспокоят) или 1 (беспокоят крайне незначительно) по меньшей мере в течение 50% дней данной недели; ИЛИ 0 (совсем не беспокоят), 1 (беспокоят крайне незначительно) или 2 (беспокоят немного) в течение 100% дней данной недели.

Запланированные поисковые критерии оценки в исследовании включают следующее.

Описательная характеристика процента субъектов, ответивших на лечение рифаксимин (да/нет) после двойной слепой рандомизированной фазы лечения (первое повторное лечение), по сравнению с их профилем ответа (да/нет) в фазе второго повторного лечения.

Оценки биомаркеров будут проводиться в ходе исследования.

#### PGP

Соответственно, варианты реализации изобретения также относятся к способу лечения нарушения функций кишечника или заболевания кишечника у субъекта, включающему определение субъекта, имеющего заболевание кишечника и которому будет вводиться ингибитор Р-гликопротеина (PGP); и введение с осторожностью этому субъекту композиции, содержащей рифаксимин.

Варианты реализации изобретения также относятся к способу применения рифаксимином для лечения заболевания кишечника у субъекта, включающему введение субъекту композиции, содержащей рифаксимин, а также информирование субъекта или медицинского работника о том, что системное воздействие рифаксимином в плазме увеличивается у пациентов при приеме ингибитора Р-гликопротеина в комбинации с рифаксимин по сравнению с пациентами, получающими рифаксимин в качестве монотерапии, а также о том, что введение рифаксимином субъекту, принимающему ингибитор Р-гликопротеина, может повлиять на концентрацию в плазме, безопасность или эффективность рифаксимином.

Варианты реализации изобретения также относятся к способу лечения пациента, имеющего показания, по поводу которых можно назначать лечение рифаксимин, при этом способ включает определение субъекта, нуждающегося в лечении рифаксимин; определения того, получает ли субъект ингибитор Р-гликопротеина; и введение с осторожностью этому субъекту композиции, содержащей рифаксимин. В некоторых вариантах реализации изобретения введение с осторожностью включает информирование субъекта о том, что системное воздействие рифаксимином в плазме увеличивается у субъектов, которые параллельно принимают ингибитор Р-гликопротеина, по сравнению с субъектами, которые получают рифаксимин в качестве монотерапии.

Варианты реализации настоящего изобретения также относятся к способам определения терапевтически эффективной дозы рифаксимином для субъекта, причем способ включает выбор субъекта, имеющего показания для лечения рифаксимин; определения того, получает ли субъект композицию, содержащую ингибитор Р-гликопротеина; и определения терапевтически эффективной дозы с учетом по меньшей мере одного из факторов: увеличение системного воздействия рифаксимином, повышение концентрации рифаксимином в плазме, снижение скорости клиренса рифаксимином в конечной и распределительной фазах ( $\lambda$ ), увеличение периода полувыведения рифаксимином в конечной и распределительной фазах ( $t_{1/2}$ ), а также увеличения времени, необходимого для достижения максимальной концентрации рифаксимином в плазме крови ( $T_{max}$ ). В некоторых вариантах реализации изобретения способы включают определение терапевтически эффективной дозы с учетом порога соотношения среднегеометрических величин (ССВ)

для любого из фармакологического параметров (например,  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ,  $\lambda_z$ ,  $t_{1/2}$ ,  $T_{max}$ ). Например, может учитываться ССВ больше, чем около 125% диапазона доверительного интервала биоэквивалентности, составляющего от 80 до 125% для рифаксими́на в комбинации с ингибитором Р-гликопротеина, по сравнению с рифаксими́ном, вводимым отдельно. Определение терапевтически эффективной дозы может быть осуществлено специалистом в данной области техники с использованием общепринятых фармакологических способов.

Термин "константа скорости конечной элиминации" относится к константе скорости первого порядка, описывающей элиминацию рифаксими́на из организма субъекта. Это константа скорости общей элиминации, описывающая элиминацию рифаксими́на с помощью всех элиминационных процессов, включая выведение и метаболизм.

Термин "концентрация в плазме" относится к концентрации рифаксими́на в плазме субъекта. Концентрации в плазме рифаксими́на могут быть определены, например, с помощью метода обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным квадрупольным масс-спектрометрическим обнаружением (ЖХ/МС/МС). Максимальная концентрация в плазме в стационарном состоянии обозначается в настоящем документе как  $C_{max}$ , а минимальная концентрация в плазме обозначается как  $C_{min}$ .

Термин "скорость клиренса" относится к объему биологической жидкости, полностью очищаемого от метаболитов лекарственного средства за единицу времени. Элиминация происходит в результате метаболических процессов в почках, печени, слюне, поте, кишечнике, сердце, головном мозге и в других местах.

Введение рифаксими́на с осторожностью может включать информирование или консультирование субъекта, подвергаемого лечению, о том, что системное воздействие рифаксими́на в плазме усиливается у субъектов, которые параллельно принимают ингибитор Р-гликопротеина, по сравнению с субъектами, которые получают рифаксими́н в качестве монотерапии. Эта информация повышает уровень безопасности лечения субъекта рифаксими́ном.

"Информирование" или "консультирование" включает ссылки на опубликованные или устные материалы или их предоставление. Например, такие действия могут включать предоставление пользователю активного агента вместе с опубликованным материалом; или представление информации в устной форме, например, с помощью презентации на семинаре, конференции или других образовательных презентаций, или при общении медицинского представителя фармацевтической продукции и специалиста здравоохранения, либо при общении специалиста здравоохранения и пациента или субъекта; или при демонстрации надлежащей информации пользователю с целью ее осмысления. Примеры специалистов здравоохранения включают врачей, медсестер и фельдшеров.

В некоторых вариантах реализации изобретения информирование или консультирование включает предоставление информации для лечащих врачей и пациентов, получающих лечение рифаксими́ном, которая успешно используется для минимизации проблем безопасности рифаксими́на. Например, предоставляемая информация может описывать тот факт, что системное воздействие рифаксими́на в плазме повышается у субъектов, которые параллельно принимают ингибитор Р-гликопротеина, по сравнению с субъектами, которые получают рифаксими́н без сопутствующего ингибитора Р-гликопротеина. В некоторых вариантах реализации изобретения информация приводится на этикетке. В некоторых вариантах реализации изобретения информация приводится в информационном листе, который выдается пациенту при выписывании рецепта на рифаксими́н.

В некоторых вариантах реализации изобретения информирование или консультирование включает распространение назначаемых доз рифаксими́на в аптечные учреждения и распространение образовательных материалов в аптечные учреждения, в том числе фармацевтам. Образовательный материал может включать информацию относительно того, что пациент должен знать, и того, что пациент должен делать во избежание развития нежелательных эффектов рифаксими́на при приеме назначенных доз.

В некоторых вариантах реализации изобретения информирование или консультирование включает предоставление фармацевту или аптечному учреждению руководящих указаний для консультирования пациента в отношении того, что пациент должен знать, и того, что пациент должен делать для безопасного приема дозы или доз рифаксими́на. Этот процесс также может включать этап обязательного подтверждения получения образовательных материалов и руководящих указаний от фармацевта и/или подтверждения получения образовательных материалов пациентом от фармацевта.

Ингибитор Р-гликопротеина может представлять собой по меньшей мере один агент, выбранный из группы, включающей: иммунодепрессант, макролидный антибиотик, фторхинолоновый антибиотик, блокатор кальциевых каналов, химиотерапевтический агент, противоаритмический агент, противогрибковый агент, противопаразитарный агент и антиретровирусный агент. Типовые иммунодепрессанты, которые являются ингибиторами Р-гликопротеина, включают циклоспорин, нифедипин, хинидин и такролимус, но не ограничиваются ими. Типовые макролидные антибиотики, которые являются ингибиторами Р-гликопротеина, включают азитромицин, кларитромицин и эритромицин, но не ограничиваются ими. Типовые фторхинолоновые антибиотики, которые являются ингибиторами Р-гликопротеина, включают офлоксацин, но не ограничиваются им. Типовые блокаторы кальциевых каналов, которые являются ин-

гибиторами Р-гликопротеина, включают верапамил (также известный как дилтиазем), но не ограничиваются им. Примеры химиотерапевтических агентов, которые являются ингибиторами Р-гликопротеина, включают доцетаксел, доксорубин, эпопозид, иринотекан, паклитаксел, винбластин и винкрестин, но не ограничиваются ими. Примеры противоаритмических агентов, которые являются ингибиторами Р-гликопротеина, включают хинидин, но не ограничиваются им. Примеры противогрибковых агентов, которые являются ингибиторами Р-гликопротеина, включают итраконазол и кетоконазол, но не ограничиваются ими. Примеры противопаразитарных агентов, которые являются ингибиторами Р-гликопротеина, включают ивермектин, мефлохин и хинин, но не ограничиваются ими. Примеры антиретровирусных агентов, которые являются ингибиторами Р-гликопротеина, включают индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир и саквинавир, но не ограничиваются ими.

Ингибитором Р-гликопротеина также может быть по меньшей мере один агент, выбранный из следующих: амиодарон, аторвастатин, циметидин, дигоксин, фелодипин, фексофенадин, лидокаин, лоперамид, ловастатин, метотрексат, митмицин С, морфин, надолол, нифедипин, правастатин, пропafenон, пропранолол, спиронолактон, талинолол и тимолол.

Фактические уровни доз и временная динамика введения рифаксимины могут быть изменены с целью получения такого количества активного ингредиента, которое будет эффективным для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного субъекта, композиции и способа введения, без токсичности для пациента. Типовые диапазоны доз могут составлять от около 25 мг до около 9000 мг в сутки, или от около 50 мг до около 6000 мг в сутки, или от около 100 мг до около 3000 мг в сутки.

В некоторых вариантах реализации изобретения терапевтически эффективная доза рифаксимины является максимальной дозой, которую субъект может перенести без развития серьезных побочных эффектов. Например, рифаксимин можно вводить в концентрации от около 1 мг до около 200 мг на килограмм веса тела, от около 10 мг до около 100 мг на килограмм веса тела, или от около 40 мг до около 80 мг на килограмм веса тела. Диапазоны, находящиеся между указанными выше диапазонами, также включены в варианты реализации изобретения.

В типовых вариантах реализации изобретения субъектам вводят рифаксимин 1, 2, 3 или 4 раза в сутки. Типовые дозы включают дозы около 100, 200, 300, 400, 500, 550, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1650, 1700, 1800, 1900 или 2000 мг рифаксимины. Диапазоны, находящиеся между указанными выше диапазонами, также включены в варианты реализации изобретения. Рифаксимин можно вводить в дозах, например, от около 25 мг два раза в сутки до около 3000 мг три раза в сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения доза рифаксимины, которую вводят субъекту, составляет от около 50 мг до около 6000 мг; от около 50 мг до около 3000 мг два раза в сутки; от около 50 мг до около 2000 мг три раза в сутки; около 550 мг три раза в сутки; около 550 мг два раза в сутки; около 600 мг три раза в сутки; около 600 мг два раза в сутки; около 1650 мг один раз в сутки; около 200 мг три раза в сутки; около 200 мг два раза в сутки, или около 200 мг один раз в сутки. Другим примером может служить введение рифаксимины от около 4,0 г/сутки до около 7,25 г/сут.

В некоторых вариантах реализации изобретения субъекту вводят рифаксимин в дозе 600 мг в сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения субъекту вводят три таблетки по 200 мг рифаксимины в сутки.

В некоторых вариантах реализации изобретения субъекту вводят около 1100 мг рифаксимины в сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения субъекту вводят 550 мг рифаксимины два раза в сутки.

В некоторых вариантах реализации изобретения субъекту вводят около 1650 мг рифаксимины в сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения субъекту вводят 550 мг рифаксимины три раза в сутки.

При комбинированном лечении, рифаксимин и дополнительный терапевтический агент или лекарственное средство (например, ингибитор Р-гликопротеина) вводят субъектам (например, млекопитающим, людям, мужчинам или женщинам) обычными способами. Агенты могут быть введены в виде единичной дозированной лекарственной форме или в виде отдельных лекарственных форм. Эффективные количества дополнительных терапевтических агентов хорошо известны специалистам в данной области техники. В то же время в пределах компетенции специалиста в данной области техники находится определение оптимального диапазона эффективного количества дополнительного терапевтического агента. В некоторых вариантах реализации изобретения, в которых дополнительный терапевтический агент вводят животному, эффективное количество рифаксимины меньше, чем его эффективное количество в тех случаях, когда дополнительный терапевтический агент не вводят. В некоторых вариантах реализации изобретения эффективное количество терапевтического агента меньше, чем его эффективное количество в тех случаях, когда дополнительный терапевтический агент не вводят. Таким образом, нежелательные побочные эффекты, связанные с высокими дозами любого агента, могут быть сведены к минимуму. Другие потенциальные преимущества (включая, но не ограничиваясь этим, улучшенные схемы применения и/или сниженная стоимость препарата) будут очевидны для специалистов в данной области техники.

В некоторых вариантах реализации изобретения рифаксимин и дополнительный препарат (или препараты) вводят с интервалом менее чем 5 мин, с интервалом менее чем 30 мин, с интервалом 1 ч, с ин-



тервалом около 1 ч, с интервалом от около 1 до около 2 ч, с интервалом от около 2 ч до около 3 ч, с интервалом от около 3 ч до около 4 ч, с интервалом от около 4 ч до около 5 ч, с интервалом от около 5 ч до около 6 ч, с интервалом от около 6 ч до около 7 ч, с интервалом от около 7 ч до около 8 ч, с интервалом от около 8 ч до около 9 ч, с интервалом от около 9 ч до около 10 ч, с интервалом от около 10 ч до около 11 ч, с интервалом от около 11 ч до около 12 ч, с интервалом от около 12 ч до 18 ч, с интервалом от 18 ч до 24 ч, с интервалом от 24 ч до 36 ч, с интервалом от 36 ч до 48 ч, с интервалом от 48 ч до 52 ч, с интервалом от 52 ч до 60 ч, с интервалом от 60 ч до 72 ч, с интервалом от 72 ч до 84 ч, с интервалом от 84 ч до 96 ч или с интервалом от 96 ч до 120 ч. В некоторых вариантах реализации изобретения рифаксимин в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим агентом вводят во время одного и того же визита субъекта.

В некоторых вариантах реализации изобретения рифаксимин с одним или более дополнительными препаратами (например, ингибитором Р-гликопротеина) вводят циклически. Циклическая терапия включает введение первого препарата (например, первого профилактического или терапевтического агента) в течение определенного периода времени, с последующим введением второго препарата (например, второго профилактического или терапевтического агента) в течение определенного периода времени, в некоторых случаях - с последующим введением третьего препарата (например, профилактического или терапевтического агента) в течение определенного периода времени и так далее, и повторение этого последовательного введения, т.е., цикла, с целью уменьшения развития устойчивости к одному из препаратов, предотвращения или ослабления побочных эффектов одного из препаратов и/или для повышения эффективности препаратов.

В некоторых вариантах реализации изобретения введение тех же соединений может осуществляться повторно и введения могут быть разделены интервалом времени, составляющим по меньшей мере 1 день, 2 дня, 3 дня, 5 дней, 10 дней, 15 дней, 30 дней, 45 дней, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 12 недель, 2 месяца, 75 дней, 3 месяца или по меньшей мере 6 месяцев. В некоторых вариантах реализации изобретения введение того же препарата (например, профилактического или терапевтического агента), за исключением антибиотика из класса рифамицина (например, рифаксимины), может осуществляться повторно, и введение может быть разделено интервалом времени, составляющим по меньшей мере 1 день, 2 дня, 3 дня, 5 дней, 10 дней, 15 дней, 30 дней, 45 дней, 2 месяца, 75 дней, 3 месяца или по меньшей мере 6 месяцев.

В некоторых вариантах реализации изобретения средство, очищающее желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), вводят субъекту перед введением композиции, содержащей терапевтически эффективное количество рифаксимины. В некоторых вариантах реализации изобретения введение композиции начинается со средства, очищающего ЖКТ, и продолжается после этого в течение определенного периода времени.

В некоторых вариантах реализации изобретения средство, очищающее ЖКТ, вводят субъекту после введения композиции, содержащей терапевтически эффективное количество рифаксимины. В некоторых вариантах реализации изобретения композиция вводится до введения и во время введения средства, очищающего ЖКТ.

В некоторых вариантах реализации изобретения колоноскопия выполняется субъекту после введения средства, очищающего желудочно-кишечный тракт. Колоноскопия позволяет осуществить визуальный осмотр толстого кишечника и в некоторых случаях позволяет выявить основные симптомы или подтвердить диагноз. Не желая быть связанными какой-либо конкретной научной теорией, колоноскопия может иметь лечебный эффект, вызывая сокращение мышц толстой кишки.

#### **Фармацевтические препараты**

Варианты реализации изобретения также относятся к фармацевтическим композициям, содержащим эффективное количество антибиотика из класса рифамицина (например, рифаксимины или полиморфа рифаксимины), описанного в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель. В еще одном варианте реализации изобретения эффективное количество является эффективным для лечения бактериальной инфекции, например, избыточного бактериального роста в тонком кишечнике, болезни Крона, печеночной энцефалопатии, колита, ассоциированного с применением антибиотика, и/или дивертикулярной болезни.

Примеры использования рифаксимины и его препаратов для лечения диареи путешественников см. Infante RM, Ericsson CD, Zhi-Dong J, Ke S, Steffen R, Riopel L, Sack DA, DuPont, HL. Enteraggative Escherichia coli Diarrhea in Travelers: Response to Rifaximin Therapy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2004; 2:135-138; and Steffen R, M.D., Sack DA, M.D., Riopel L, Ph.D., Zhi-Dong J, Ph.D., Sturchler M, M.D., Ericsson CD, M.D., Lowe B, M.Phil., Waiyaki P, Ph.D., White M, Ph.D., DuPont HL, M.D. Therapy of Travelers' Diarrhea With Rifaximin on Various Continents. *The American Journal of Gastroenterology*. May 2003, Volume 98, Number 5, все из которых включены в настоящее описание посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте реализации изобретения предлагаются фармацевтические композиции, содержащие рифаксимин или любую его полиморфную форму и фармацевтически приемлемый носитель. То есть, препараты могут содержать только один полиморф или могут содержать смесь более чем одного полиморфа. В данном контексте полиморф относится к любой физической форме, гидрату, кислоте, соли

рифаксимины или тому подобное. Смеси могут быть выбраны, например, с учетом желаемых показателей системной адсорбции, профиля растворения, необходимого участка желудочно-кишечного тракта, подлежащего лечению, и тому подобное. Фармацевтическая композиция дополнительно содержит вспомогательные вещества, например, один или более из следующих агентов: разбавитель, связующий агент, смазывающий агент, агент для улучшения распадаемости, красящий агент, вкусовой агент или подсластитель. Композиция может быть составлена для выбранных таблеток с покрытием и без покрытия, твердых и мягких желатиновых капсул, таблеток с сахарным покрытием, пастилок, облаток, гранул и порошков в герметичном пакете. Например, композиции могут быть приготовлены для местного применения, например, в форме мази, помады, кремов, гелей и лосьонов.

В одном варианте реализации изобретения антибиотик из класса рифамицина (например, рифаксимин) вводят субъекту в фармацевтически приемлемой лекарственной форме, например, фармацевтически приемлемой лекарственной форме, которая обеспечивает устойчивую доставку субъекту антибиотика из класса рифамицина (например, рифаксимины) в течение по меньшей мере 12 ч, 24 ч, 36 ч, 48 ч, одной недели, двух недель, трех недель или четырех недель после введения субъекту фармацевтически приемлемой лекарственной формы.

В некоторых вариантах осуществления эти фармацевтические композиции пригодны для местного или перорального введения субъекту. В других вариантах реализации изобретения, как подробно описано ниже, фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут быть специально приготовлены для введения в твердой или жидкой форме, которые, в том числе, предназначены для следующих целей: (1) для перорального введения, например, путем орошения (в форме водных или неводных растворов или суспензий), приема таблеток, пилюлей, порошков, гранул, паст; (2) для парентерального введения, например, путем подкожной, внутримышечной или внутривенной инъекции, например, в форме стерильного раствора или суспензии; (3) для местного применения, например, в форме крема, мази или спрея, наносимых на кожу; (4) для интравагинального или ректального применения, например, в форме пессария, крема или пены; или (5) в форме аэрозоля, например, водного аэрозоля, липосомного препарата или твердых частиц, содержащих соединения.

Фраза "фармацевтически приемлемый" относится к антибиотик из класса рифамицина (например, рифаксимины), описанному в настоящем документе, композициям, содержащим такие соединения, и/или лекарственным формам, которые в рамках медицинских показаний пригодны для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримых с приемлемым соотношением "польза/риск".

Фраза "фармацевтически приемлемый носитель" включает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующий в доставке или транспортировке химического агента из одного органа или части тела субъекта к другому органу или части тела. Каждый носитель должен быть "приемлемым" в смысле совместимости с другими ингредиентами препарата и безвредности для пациента. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как зерновой крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и целлюлозы ацетат; (4) порошковый трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао и суппозиторные воски; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатные буферные растворы; и (21) другие нетоксичные совместимые субстанции, применяемые в фармацевтических препаратах.

Кроме того, в композициях могут присутствовать увлажняющие агенты, эмульгаторы и смазывающие агенты, такие как натрия лаурилсульфат и магния стеарат, а также красящие агенты, разделительные агенты, агенты для покрытия, подсластители, вкусовые агенты, ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, натрия бисульфат, натрия метабисульфит, натрия сульфит и т.п.; (2) растворимые в масле антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропиленгаллат, альфа-токоферол и т.п.; и (3) хелатные агенты для металлов, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), сорбитол, винная кислота, фосфорная кислота и т.п.

Композиции, содержащие антибиотик из класса рифамицина (например, рифаксимин), включают композиции, пригодные для перорального, назального, местного (включая буккального и подязычного), ректального, вагинального, аэрозольного и/или парентерального введения. В целях удобства композиции могут быть представлены в виде единичной лекарственной формы и могут быть получены любыми спо-

собами, хорошо известными в области фармации. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с веществом-носителем для получения единичной дозированной лекарственной формы, может изменяться в зависимости от субъекта, получающего лечение, и конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с веществом-носителем для получения единичной дозированной лекарственной формы, как правило, будет представлять собой такое количество соединения, которое обеспечивает терапевтический эффект. Как правило, из ста процентов, это количество будет находиться в диапазоне от около 1% до около 99% активного ингредиента, предпочтительно, от около 5% до около 70%, наиболее предпочтительно, от около 10% до около 30%.

Жидкие лекарственные формы антибиотика из класса рифамицина (например, рифаксимины) для перорального или ректального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активному ингредиенту, жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в области техники, например, такие как вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, масло зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и жирнокислотные эфиры сорбитана, а также их смеси.

Кроме инертных разбавителей, композиции для перорального применения могут дополнительно содержать адьюванты, такие как увлажняющие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые агенты, красящие агенты, ароматизаторы и консерванты.

Суспензии, в дополнение к активному антибиотику из класса рифамицина (например, рифаксимины), могут содержать суспендирующие агенты, такие как этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбитол и эфиры сорбитана, микрокристаллическая целлюлоза, мета-гидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, а также их смеси.

Фармацевтические композиции для ректального или вагинального введения могут быть представлены в виде суппозитория, которые могут быть получены путем смешивания одного или более антибиотика из класса рифамицина (например, рифаксимины) с одним или более пригодными нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, включая, например, масло какао, полиэтиленгликоль, суппозиторный воск или салицилат, которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидким при температуре тела и, таким образом, плавятся в прямой кишке или вагинальной полости с высвобождением активного агента. Композиции, пригодные для вагинального введения, дополнительно также включают пессарии, тампоны, кремы, гели, пасты, пены или препараты в форме спрея, содержащие такие носители, которые известны специалистам в данной области техники своей пригодностью.

Лекарственные формы антибиотика из класса рифамицина (например, рифаксимины) для местного применения или трансдермального введения могут включать порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и средства для ингаляций. Активный антибиотик из класса рифамицина (например, рифаксимины) может быть смешан в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми консервантами, буферными агентами или пропеллентами, которые будут необходимыми.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать, в дополнение к антибиотику из класса рифамицина (например, рифаксимины), вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка, или их смеси.

Порошки и спреи могут содержать, в дополнение к антибиотику из класса рифамицина (например, рифаксимины), вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок, или смесь этих субстанций. Спреи могут дополнительно содержать стандартные пропелленты, такие как хлорфторуглероды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

В альтернативном варианте антибиотик из класса рифамицина (например, рифаксимины) может вводиться в виде аэрозоля. Это достигается, например, путем приготовления водного аэрозоля, липосомального препарата или твердых частиц, содержащих соединение. Можно применять неводную суспензию (например, фторуглеродный пропеллент). Предпочтительным является использование ультразвуковых небулайзеров, поскольку они минимизируют воздействие на агент сдвига, который может приводить к разложению соединения.

Примеры пригодных водных и неводных носителей, которые могут применяться в фармацевтических композициях, могут включать воду, этанол, полиолы (такие как, глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.) и пригодные их смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, органические эфиры для инъекций, такие как этилолеат. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, применением материалов для покрытия, таких как лецитин, поддержанием необходимого размера частиц в случае дисперсий и применением поверхностно-активных веществ.

Эти композиции могут также содержать адьюванты, такие как консерванты, увлажняющие агенты, эмульгаторы и диспергирующие агенты. Предотвращение воздействия микроорганизмов может быть

обеспечено введением различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т.п. Кроме того, может быть желательным введение в композиции агентов для поддержания изотоничности, таких как сахара, натрия хлорид и т.п. Кроме того, пролонгированная абсорбция инъекционной фармацевтической формы может быть получена посредством введением агентов, которые замедляют абсорбцию, таких как алюминия моностеарат и желатин.

В некоторых случаях, для того, чтобы пролонгировать эффект препарата, желательно замедлить его абсорбцию. Это может быть достигнуто за счет использования жидкой кристаллической суспензии, солевого ораморфного материала, характеризующегося плохой растворимостью в воде. В этом случае скорость абсорбции препарата может зависеть от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. В альтернативном варианте, замедленная абсорбция лекарственной формы препарата достигается путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном носителе.

Когда антибиотик из класса рифамицина (например, рифаксимин) вводят в виде фармацевтических препаратов людям и животным, эти препараты могут назначаться как отдельные лекарственные средства или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99,5% (более предпочтительно, от 0,5 до 90%) активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

Независимо от выбранного пути введения, антибиотик из класса рифамицина (например, рифаксимин), который может быть применен в пригодной гидратированной форме, и/или фармацевтические композиции готовятся в виде фармацевтически приемлемых лекарственных форм традиционными способами, известными специалистам в данной области техники.

Фактические уровни дозы и временная динамика введения активных ингредиентов в фармацевтических композициях могут быть изменены для получения такого количества активного ингредиента, которое будет эффективным для достижения желательного терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, без токсического воздействия на пациента. Типовой диапазон доз составляет от 25 до 3000 мг в сутки.

При комбинированной терапии, оба соединения и другой агент(ы) вводят млекопитающим (например, людям, мужчинам или женщинам) обычными способами. Агенты могут быть введены в виде единичной дозированной лекарственной форме или в виде отдельных лекарственных форм. Эффективные количества дополнительных терапевтических агентов хорошо известны специалистам в данной области техники. В то же время в пределах компетенции специалиста в данной области техники находится определение оптимального диапазона эффективного количества дополнительного терапевтического агента. В одном варианте реализации изобретения, в котором дополнительный терапевтический агент вводят животному, эффективное количество соединения меньше, чем его эффективное количество в тех случаях, когда дополнительный терапевтический агент не вводят. В другом варианте реализации изобретения эффективное количество обычно применяемого агента меньше, чем его эффективное количество в тех случаях, когда соединение не вводят. Таким образом, нежелательные побочные эффекты, связанные с высокими дозами любого агента, могут быть сведены к минимуму. Другие потенциальные преимущества (включая, но не ограничиваясь этим, улучшенные схемы применения и/или сниженная стоимость препарата) будут очевидны для специалистов в данной области техники.

В различных вариантах реализации изобретения препараты (например, профилактические или терапевтические агенты) вводят с интервалом менее чем 5 мин, с интервалом менее чем 30 мин, с интервалом 1 ч, с интервалом около 1 ч, с интервалом от около 1 до около 2 ч, с интервалом от около 2 ч до около 3 ч, с интервалом от около 3 ч до около 4 ч, с интервалом от около 4 ч до около 5 ч, с интервалом от около 5 ч до около 6 ч, с интервалом от около 6 ч до около 7 ч, с интервалом от около 7 ч до около 8 ч, с интервалом от около 8 ч до около 9 ч, с интервалом от около 9 ч до около 10 ч, с интервалом от около 10 ч до около 11 ч, с интервалом от около 11 ч до около 12 ч, с интервалом от около 12 ч до 18 ч, с интервалом от 18 ч до 24 ч, с интервалом от 24 ч до 36 ч, с интервалом от 36 ч до 48 ч, с интервалом от 48 ч до 52 ч, с интервалом от 52 ч до 60 ч, с интервалом от 60 ч до 72 ч, с интервалом от 72 ч до 84 ч, с интервалом от 84 ч до 96 ч или с интервалом от 96 ч до 120 ч. В предпочтительных вариантах реализации изобретения два или более препарата вводят в рамках одного и того же визита пациента.

В некоторых вариантах реализации изобретения один или более антибиотик из класса рифамицина (например, рифаксимин) и один или более дополнительных препаратов (например, профилактических или терапевтических агентов) вводят циклически. Циклическая терапия включает введение первого препарата (например, первого профилактического или терапевтического агента) в течение определенного периода времени, с последующим введением второго препарата (например, второго профилактического или терапевтического агента) в течение определенного периода времени, в некоторых случаях - с последующим введением третьего препарата (например, профилактического или терапевтического агента) в течение определенного периода времени и так далее, и повторение этого последовательного введения, т.е., цикла, с целью уменьшения развития устойчивости к одному из препаратов, предотвращения или ослабления побочных эффектов одного из препаратов и/или для повышения эффективности препаратов.

В некоторых вариантах реализации изобретения введение тех же соединений может осуществляться повторно и введения могут быть разделены интервалом времени, составляющим по меньшей мере 1

день, 2 дня, 3 дня, 5 дней, 10 дней, 15 дней, 30 дней, 45 дней, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 12 недель, 2 месяца, 75 дней, 3 месяца или по меньшей мере 6 месяцев. В других вариантах реализации изобретения введение того же препарата (например, профилактического или терапевтического агента), за исключением антибиотика из класса рифамицина (например, рифаксимины), может осуществляться повторно, и введение может быть разделено интервалом времени, составляющим по меньшей мере 1 день, 2 дня, 3 дня, 5 дней, 10 дней, 15 дней, 30 дней, 45 дней, 2 месяца, 75 дней, 3 месяца или по меньшей мере 6 месяцев. В одном варианте реализации изобретения в информации об антибиотике из класса рифамицина может содержаться инструкция, в которой указано, например, не повторять введение чаще, чем каждые 6 недель. В другом варианте реализации изобретения в информации об антибиотике из класса рифамицина может содержаться инструкция, в которой указано, например, не повторять введение чаще, чем каждые 3 недели. В другом варианте реализации изобретения в информации об антибиотике из класса рифамицина может содержаться инструкция, в которой указано, например, не повторять введение чаще, чем каждые 3-12 недель. Значение, находящееся в пределах диапазонов, приведенных в настоящем документе для дозы или введения, представляет собой любое значение в пределах диапазона.

В некоторых вариантах реализации изобретения повторное лечение является эффективным в комбинации с описанными в настоящем документе способами. См., например, *Rifaximin versus Other Antibiotics in the Primary Treatment and Retreatment of Bacterial Overgrowth in IBS*, Janet Yang, Hyo-Rang Lee, Kimberly Low, Soumya Chatterjee, and Mark Pimentel, *Dig Dis Sci* (2008) 53:169-174. Например, способы, описанные в настоящем документе, могут дополнительно включать определение купирования симптомов у субъекта и проведение второго курса лечения рифаксимином, если проявления симптомов остаются. Способы могут также дополнительно включать, например, определения пола субъекта и введение терапевтически эффективного количества препарата субъекту мужского пола.

При некоторых показаниях может потребоваться более длительное время лечения. Например, лечение диареи путешественников может длиться всего лишь от около 12 ч до около 72 ч, в то время как лечение болезни Крона может длиться от около 1 дня до около 3 месяцев, а лечение печеночной энцефалопатии может длиться от 1 дня до 12 месяцев. Например, для ПЭ может потребоваться длительная терапия на протяжении оставшейся части жизни субъекта. Для субъектов с болезнью Крона может также потребоваться длительная терапия.

### **Наборы**

В настоящем изобретении также предлагаются наборы, например, наборы для лечения патологии кишечника у субъекта, получающего лечение по поводу заболевания кишечника (ЗК) с устойчивым ответом на антибиотики; способы лечения заболеваний кишечника (ЗК) у женщин; способы лечения заболеваний кишечника (ЗК) у мужчин; способы лечения вздутия живота, ассоциированного с ЗК, у мужчин; способы лечения вздутия живота, ассоциированного с ЗК; способы лечения небелых субъектов, имеющих ЗК; и/или способы лечения ЗК у пожилых субъектов; способы лечения ЗК у пожилых субъектов с большой продолжительностью заболевания; и/или способы прогнозирования ответа на лечение ЗК рифаксимином. Наборы могут содержать, например, полиморфную или аморфную форму рифаксимины и инструкции по применению. Инструкции по применению могут содержать информацию по применению, информацию о дозах, информацию о хранении и тому подобное.

Также в настоящем изобретении предлагаются наборы, например, наборы для лечения СРК-Д у субъекта; способы лечения СРК-Д у женщин; способы лечения СРК-Д у мужчин; способы лечения вздутия живота, ассоциированного с СРК-Д, у мужчин; способы лечения вздутия живота, ассоциированного с СРК-Д. Наборы могут содержать, например, полиморфную или аморфную форму рифаксимины и инструкции по применению. Инструкции по применению могут содержать информацию по применению, информацию о дозах, информацию о хранении и тому подобное.

Кроме того, в настоящем изобретении предлагаются наборы для повторного лечения СРК у субъекта, у которого ранее был СРК. В некоторых вариантах реализации изобретения ранее субъект хорошо отвечал на лечение СРК рифаксимином. Наборы могут содержать, например, полиморфную или аморфную форму рифаксимины и инструкции по применению. Инструкции по применению могут содержать информацию по применению, информацию о дозах, информацию о хранении и тому подобное.

В настоящем изобретении также предлагаются наборы для снижения частоты возникновения общераспространенных инфекций у субъекта, имеющего ПЭ. Наборы могут содержать, например, полиморфную или аморфную форму рифаксимины и инструкции по применению. Инструкции по применению могут содержать информацию по применению, информацию о дозах, информацию о хранении и тому подобное.

В настоящем изобретении также предлагаются наборы для лечения инфекции *C. difficile* или для лечения симптомов, ассоциированных с CDI, у субъекта. Наборы могут содержать, например, полиморфную или аморфную форму рифаксимины и инструкции по применению. Инструкции по применению могут содержать информацию по применению, информацию о дозах, информацию о хранении и тому подобное.

В одном варианте реализации изобретения в информации о лекарственном препарате описаны нежелательные явления, включающие одну или более инфекций и инвазий, нарушений желудочно-

кишечного тракта, нарушений нервной системы, а также нарушений костно-мышечной системы и соединительной ткани.

В одном варианте реализации изобретения в информации о лекарственном препарате описана длительность лечения антибиотиком из класса рифамицина, на основании которой субъект выбирается как отвечающий на лечение, если медицинский работник назначает антибиотик из класса рифамицина в соответствии с инструкциями, содержащимися в информации о лекарственном препарате.

В одном варианте реализации изобретения в информации о лекарственном препарате описана длительность лечения антибиотиком из класса рифамицина, на основании которой субъекту отменяется лечение, если медицинский работник назначает антибиотик из класса рифамицина в соответствии с инструкциями, содержащимися в информации о лекарственном препарате.

Инструкции в информации о лекарственном препарате могут включать, например, инструкции относительно приема антибиотика из класса рифамицина в течение 14 дней для лечения СРК.

Инструкции также могут предусматривать, например, прием рифаксимины в дозе 1650 мг/сутки в течение 14 дней для лечения острого синдрома раздраженного кишечника (СРК).

Инструкции в информации о лекарственном препарате могут также включать инструкции относительно того, что у более высокого процента небелых субъектов, субъектов женского пола и субъектов в возрасте 65 лет и старше достигается эффективное купирование симптомов СРК и/или эффективное купирование симптома вздутия живота, ассоциированного с СРК.

Также предлагаются упакованные композиции, которые могут содержать терапевтически эффективное количество одной или более из форм: аморфной формы, полиморфной формы  $\alpha$ , формы  $\beta$ , формы  $\gamma$ , формы  $\delta$ , формы  $\epsilon$ , формы  $\zeta$ , формы  $\mu$ , формы  $\sigma$ , формы  $\chi$ , формы  $\kappa$ , формы  $\iota$ , формы  $\lambda$  или формы  $\eta$  рифаксимины, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель, причем композиция составлена для лечения субъекта, имеющего заболевание кишечника или предрасположенного к его развитию, и упакована с инструкциями относительно лечения пациента, имеющего заболевание кишечника или предрасположенного к его развитию.

В некоторых вариантах реализации изобретения рифаксимин вводят в виде растворимой твердой дисперсии. Например, рифаксимин можно вводить в дозе от около 5 до 550 мг растворимой твердой дисперсии рифаксимины.

### Примеры

Следует понимать, что варианты реализации изобретения не следует рассматривать как ограничивающиеся примерами, которые будут описаны ниже; более того, варианты реализации изобретения следует рассматривать как включающие любые и все применения, предусмотренные в настоящем документе, и все эквивалентные варианты в пределах квалификации обычного специалиста в данной области техники.

#### Пример 1.

Этот пример относится к изучению рифаксимины у субъектов с д-СРК. Пациенты в течение 14 дней ежедневно получали либо плацебо, либо рифаксимин в дозе 275 мг, 550 мг или 1100 мг два раза в сутки. Пятая группа пациентов получала рифаксимин в дозе 550 мг два раза в сутки в течение 28 дней. Оценивались два критерия эффективности. Субъекты были опрошены относительно купирования всех симптомов СРК и вздутия живота. Оценивали эффективное купирование симптомов, ассоциированных с СРК (SGA), и вздутия живота, ассоциированного с СРК (СРК-В), при этом доза, составляющая 550 мг два раза в сутки в течение 2 недель, демонстрировала статистически значимое купирование. При анализе успех лечения определялся как полученный ответ "да" на вопросы относительно эффективного купирования симптомов.

Анализ предикторов ответа на лечение показал, что в некоторых подгруппах ответ был похожий, однако, существовали различия. Анализ предикторов ответа на лечение продемонстрировал, что предикторами ответа были следующие факторы: возраст (субъекты пожилого возраста и лица с большей длительностью СРК); пол (мужчины) и исходная степень тяжести (симптомы от легкой до умеренной степени тяжести). Все подсовокупности субъектов ответили на терапию в исследовании. На этапе скрининга определяли исходную степень тяжести боли/дискомфорта в животе и вздутия живота с использованием 7-балльной шкалы Lickert, а также количество актов дефекации, тип стула (нормальный, твердый, жидкий) и императивные позывы.

Продолжительность эффекта оценивали в периоде последующего наблюдения. Субъекты, которые ответили на терапию в 4-недельном периоде лечения, продолжали участие в исследовании в течение дополнительных 3 месяцев. Субъекты из группы плацебо сила ответа снижалась быстрее, чем у субъектов из группы, получающей дозу 550 мг два раза в сутки в течение 2 недель, тем самым демонстрируя, что субъекты, получающие рифаксимин, имеют больше шансов на поддержание симптомов в купированном состоянии по сравнению с пациентами, получающими плацебо.

Процент субъектов с эффективным купированием симптомов СРК и вздутия живота.

Эффективность лечения у процентного количества субъектов, которые сообщили о адекватном купировании симптомов СРК и вздутия живота в течение по меньшей мере двух из последних трех недель

фазы лечения (недели от 1 до 4) показана в табл. 5-7 и на фиг. 4-6 ниже.

Во время фазы лечения 52,4% субъектов, получающих рифаксимин (RFX) в дозе 550 мг два раза в сутки, соответствовали критериям ответа на лечение по симптомах СРК, по сравнению с 44,2% субъектов, получающих плацебо (отношения шансов 1,6 и значение  $p=0,0314$ ). Аналогичным образом, 46,1% субъектов из группы, получающих дозу 550 мг два раза в сутки, соответствовали критериям ответа на лечение по симптому вздутия живота, по сравнению с 39,6% субъектов из группы плацебо (отношение шансов 1,6 и значение  $p=0,0402$ ).

Таблица 5. Процент субъектов с эффективным купированием симптомов СРК и вздутия живота - ИТТ-совокупность (все рандомизированные пациенты, получившие не менее одной дозы исследуемого препарата)

Критерий	Плацебо [n=197]	RFX 550 мг два раза в сутки [n=191]	Оценка отношения шансов (95% ДИ)	Значение p
Симптомы СРК	44,2%	52,4%	1,60 (1,04; 2,45)	0,0314
Симптом вздутия живота	39,6%	46,1%	1,58 (1,02; 2,45)	0,0402

Таблица 6. Процент субъектов с количеством недель эффективного купирования симптомов СРК - ИТТ-совокупность

	Плацебо [n=197]	RFX 550 мг два раза в сутки [n=191]	Оценка отношения шансов	Значение p
Количество недель Симптомы СРК			1,54 (1,07; 2,24)	0,0216
0	45%	33%		
1	7%	11%		
2	15%	15%		
3	16%	23%		
4	15%	16%		

Таблица 7. Процент субъектов с количеством недель эффективного купирования симптомов вздутия живота - ИТТ-совокупность

	Плацебо [n=197]	RFX 550 мг два раза в сутки [n=191]	Оценка отношения шансов	Значение p
Количество недель Симптом вздутия живота			1,57 (1,08; 2,29)	0,0182
0	47%	35%		
1	10%	14%		
2	12%	15%		
3	15%	20%		
4	13%	14%		

Ежедневная балльная оценка симптомов.

Субъекты ежедневно на протяжении всего периода исследования записывали следующую информацию о симптомах д-СРК:

количество актов дефекации с нормальным стулом/день;

количество актов дефекации с твердым и комковатым стулом/день;

количество актов дефекации с жидким или водянистым стулом/день;

количество актов дефекации с жидким или водянистым стулом/день с симптомом императивного позыва;

сколько беспокойства причиняют вам боль в животе и дискомфорт? [7-балльная шкала ответов: от 0 (совсем не беспокоят) до 6 (беспокоят крайне сильно)];

сколько беспокойства причиняет вам вздутие живота? [7-балльная шкала ответов: от 0 (совсем не беспокоит) до 6 (беспокоит крайне сильно)].

Изменения по сравнению с исходными переменными рассчитывали для каждого суммарного еже-

недельного балла.

Долгосрочный период последующего наблюдения за эффективным купированием симптомов.

В исследовании оценивали долгосрочное эффективное купирование симптомов в течение 12-недельного периода последующего наблюдения. Субъекты, у которых достигали эффективного купирования симптомов к неделе 4, и безсимптомный период поддерживался до недели 5, следовали в фазу после лечения, и охарактеризованы на фиг. 1 и 2. Превосходство над плацебо сохранялось в течение 12 недель последующего периода наблюдения после после лечения. Результаты для симптомов СРК были следующими: RFX 550 мг два раза в сутки 62,3% против плацебо 49,2%, и RFX 550 мг два раза в сутки 59,3% против 50,9% плацебо для симптома вздутия живота вплоть до недели 16. При оценке данных последующего периода наблюдения отмечалась статистическая значимость ( $p < 0,05$ ) для симптома вздутия живота и симптомов СРК при приеме RFX 550 мг два раза в сутки по сравнению с плацебо.

Таблица 8

Эффективное купирование вздутия живота, после лечения		Плацебо (PBO) (n=57) n (%)	RFX 550 2н (n=54) n (%)
Неделя 6	Эффективно	47 (82,5%)	49 (90,7%)
	Неэффективно	10 (17,5%)	5 (9,3%)
Сравнение RFX 550 2н против PBO, р-значение: 0,1303, отношение шансов: 3,840 (0,672; 21,95)			
Неделя 7	Эффективно	47 (82,5%)	45 (83,3%)
	Неэффективно	10 (17,5%)	9 (16,7%)
Сравнение RFX 550 2н против PBO, р-значение: 0,1311, отношение шансов: 2,931 (0,726; 11,84)			
Неделя 8	Эффективно	46 (80,7%)	47 (87,0%)
	Неэффективно	11 (19,3%)	7 (13,0%)
Сравнение RFX 550 2н против PBO, р-значение: 0,2858, отношение шансов: 2,107 (0,536; 8,276)			
Неделя 9	Эффективно	36 (63,2%)	39 (72,2%)
	Неэффективно	21 (36,8%)	15 (27,8%)
Сравнение RFX 550 2н против PBO, р-значение: 0,0814, отношение шансов: 2,737 (0,882; 8,492)			
Неделя 10	Эффективно	32 (56,1%)	39 (72,2%)
	Неэффективно	25 (43,9%)	15 (27,8%)
Сравнение RFX 550 2н против PBO, р-значение: 0,0217, отношение шансов: 3,828 (1,217; 12,04)			
Неделя 11	Эффективно	31 (54,4%)	35 (64,8%)
	Неэффективно	26 (45,6%)	19 (35,2%)
Сравнение RFX 550 2н против PBO, р-значение: 0,0398, отношение шансов: 3,115 (1,054; 9,205)			

Таблица 9

Эффективное купирование вздутия живота, после лечения		PBO (n=57) n (%)	RFX 550 2н (n=54) n (%)
Неделя 12	Эффективно	32 (56,1%)	36 (66,7%)
	Неэффективно	25 (43,9%)	18 (33,3%)
Сравнение RFX 550 2н против PBO, р-значение: 0,0596, отношение шансов: 2,891 (0,958; 8,726)			
Неделя 13	Эффективно	29 (50,9%)	33 (61,1%)
	Неэффективно	28 (49,1%)	21 (38,9%)
Сравнение RFX 550 2н против PBO, р-значение: 0,0142, отношение шансов: 4,187 (1,333; 13,15)			
Неделя 14	Эффективно	29 (50,9%)	34 (63,0%)
	Неэффективно	28 (49,1%)	20 (37,0%)
Сравнение RFX 550 2н против PBO, р-значение: 0,0121, отношение шансов: 4,230 (1,372; 13,05)			
Неделя 15	Эффективно	30 (52,6%)	31 (57,4%)
	Неэффективно	27 (47,4%)	23 (42,6%)
Сравнение RFX 550 2н против PBO, р-значение: 0,0391, отношение шансов: 3,323 (1,062; 10,40)			
Неделя 16	Эффективно	29 (50,9%)	32 (59,3%)
	Неэффективно	28 (49,1%)	22 (40,7%)
Сравнение RFX 550 2н против PBO, р-значение: 0,0212, отношение шансов: 3,700 (1,216; 11,25)			



Таблица 10. Исходные характеристики заболевания во всех группах лечения

Ежедневный симптом	Медиана	Мин, макс.
Общее количество актов дефекации/день	3,0	1, 15
Количество актов дефекации с жидким/водянистым стулом/день	2,0	0, 10
Количество актов дефекации с жидким/водянистым стулом и императивными позывами	1,6	0, 10
Боль/дискомфорт в животе *	3,4	0, 6
Вздутие живота*	3,4	0, 6

\*7-балльная шкала ответов на вопрос: "Сколько беспокойства причиняют..." [от 0=совсем не беспокоят до 6=беспокоят крайне сильно].

Два критерия эффективности оценивали независимо друг от друга. Первым критерием было процентное количество субъектов, которые давали ответ "да" на еженедельный вопрос SGA: "Отмечали ли Вы за последние 7 дней эффективное купирование симптомов СРК? (да/нет)" Вторым критерием оценки было процентное количество субъектов, которые давали ответ "да" на еженедельный вопрос об отдельном симптоме: "Отмечали ли Вы за последние 7 дней эффективное купирование вашего симптома вздутия живота? (да нет)". Устойчивость основывалась на процентном количестве субъектов, у которых достигали эффективного купирования в течение всей фазы лечения.

Таблица 11. Сводная информация о корреляции между субъектами, удовлетворенными купированием дискомфорта при вздутии живота и купированием симптомов СРК

Момент времени	Количество субъектов	Купирование [1]	Субъекты с ответом на лечение [2]	Субъекты без ответа на лечение [2]	Коэффициент корреляции Спирмена
Неделя 1	680	Да Нет Пропущенные данные	49/169 (29,0%) 120/169 (71,0%)	45/511 (8,8%) 458/511 (89,6%) 8/511 (7,1%)	0,2508
Неделя 2	680	Да Нет Пропущенные данные	113/274 (41,2%) 169/274 (58,0%) 2/274 (0,7%)	50/406 (12,3%) 327/406 (80,5%) 29/406 (7,1%)	0,3218
Неделя 3	680	Да Нет Пропущенные данные	130/303 (42,9%) 169/303 (55,8%) 4/303 (1,3%)	48/377 (12,7%) 281/377 (74,5%) 48/377 (12,7%)	0,3201
Неделя 4	680	Да Нет Пропущенные данные	145/309 (46,9%) 153/309 (49,5%) 11/309 (3,6%)	52/371 (14,0%) 252/371 (67,9%) 67/371 (18,1%)	0,3362

[1] Ответы на вопросы "Сколько беспокойства причинило Вам вздутие живота сегодня?" включают в себя: 0=совсем не беспокоило, 1=беспокоило крайне незначительно; 2=беспокоило немного; 3=беспокоило умеренно; 4=беспокоило сильно; 5=беспокоило очень сильно; 6=беспокоило крайне сильно; балльная оценка купирования - 0 или 1.

[2] Субъект, отвечающий на лечение, определяется как тот, у кого достигается купирование симптомов СРК.

Таблица 12. Анализ эффективности: эффективное купирование симптомов СРК и вздутия живота в конце фазы лечения

Категория		РВО 4н (n=197) n(%)	RFX 275 2н (n =55) n(%)	RFX 550 8н (n=191) n(%)	RFX 1160 2н (n=59) n(%)	RFX 550 4н (n=96) n(%)
Пол						
Мужчины	Эффективность купирования симптомов СРК [1]					
	Эффективно	17 (32,7%)	5 (35,7%)	29 (53,7%)	12 (46,2%)	7 (31,8%)
	Неэффективно	35 (67,3%)	9 (64,3%)	25 (46,3%)	14 (53,8%)	15 (68,2%)
Сравнение RFX 550 2н против РВО, р-значение: 0,0326, отношение шансов: 2,511 (1,079; 5,842)						
	Эффективность купирования вздутия живота [2]					
	Эффективно	17 (32,7%)	5 (35,7%)	25 (46,3%)	10 (38,5%)	6 (27,3%)
	Неэффективно	35 (67,3%)	8 (57,1%)	29 (53,7%)	16 (61,5%)	16 (72,7%)
Сравнение RFX 550 2н против РВО, р-значение: 0,0802 отношение шансов: 2,148 (0,912; 5,057)						
Женщины	Эффективность купирования симптомов СРК [1]					
	Эффективно	70 (48,3%)	35 (43,2%)	71 (51,8%)	22 (39,7%)	34 (44,7%)
	Неэффективно	75 (51,7%)	46 (56,8%)	66 (48,2%)	44 (60,3%)	42 (55,3%)
Сравнение RFX 550 2н против РВО, р-значение: 0,7608, отношение шансов: 1,078 (0,665; 1,747)						
	Эффективность купирования вздутия живота [2]					
	Эффективно	61 (42,1%)	29 (35,8%)	63 (46,0%)	28 (38,4%)	32 (42,1%)
	Неэффективно	84 (57,9%)	52 (64,2%)	74 (54,0%)	45 (61,6%)	4 (57,9%)
Сравнение RFX 550 2н против РВО, р-значение: 0,5366, отношение шансов: 1,166 (0,716; 1,898)						

[1] Субъекты расценивались как достигшие успеха в лечении, если они давали ответ "да" на любой вопрос о симптомах СРК, который был поставлен системой IVR (т.е. эффективное купирование или контроль) в течение 2 из 3 последних недель лечения.

[2] Субъекты расценивались как достигшие успеха в лечении, если они давали ответ "да" на любой вопрос о симптомах вздутия живота, который был поставлен системой IVR (т.е. эффективное купирование или контроль) в течение 2 из 3 последних недель лечения.

Терапевтический эффект определяется более выраженным при учете более легкой степени тяжести состояния, например, вздутия живота, боли/дискомфорта в животе и нарушенных актов дефекации.

Пример 2.

Исследование (фиг. 3) разработано для оценки эффективности 14-дневного курса лечения пероральным рифаксимином в дозе 550 мг три раза в сутки для обеспечения эффективного купирования симптомов СРК, ассоциированного с диареей (д-СРК), в течение четырех недель. Критерий эффективности основывается на ответах субъектов на вопросы относительно симптомов СРК, предусмотренные еженедельной общей оценкой субъектов (SGA), в течение 4-недельного периода исследования. Вопрос SGA задают еженедельно в следующей форме: "Отмечали ли Вы за последние 7 дней эффективное купирование симптомов СРК? (Да/Нет) Субъекты из группы лечения, принимающие перорально рифаксимин, отвечают "Да" чаще, чем субъекты, которые не принимают перорально рифаксимин. Другой критерий эффективности основывается на ответах субъектов на вопросы относительно симптома СРК - вздутия живота, предусмотренные еженедельной общей оценкой субъектов (SGA), в течение 4-недельного периода исследования. Вопрос SGA задают еженедельно в следующей форме: "Отмечали ли Вы за последние 7 дней эффективное купирование симптома вздутия живота, связанного с СРК? (Да/Нет) Субъекты из группы лечения, принимающие перорально рифаксимин, отвечают "Да" чаще, чем субъекты, которые не принимают перорально рифаксимин. Другие критерии эффективности включают изменения симптомов д-СРК на каждой неделе 4-недельного периода исследования по сравнению с исходным уровнем (например, динамику боли и дискомфорта в животе, вздутия живота, количества стула в день, консистенции стула, императивных позывов с жидким или водянистым стулом).

Пример 3. Улучшение качества жизни.

Результаты исследования продемонстрировали, что рифаксимин в дозе 550 мг два раза в сутки у пациентов с СРК с преобладанием диареи (д-СРК или СРК-Д) значительно снижал интенсивность симптомов СРК по сравнению с плацебо. В этом исследовании оценивали эффективность рифаксимины относительно улучшения критериев качества жизни (КЖ) у пациентов с д-СРК.

Взрослые с диагнозом д-СРК (согласно Римским критериям II) получали рифаксимин 550 мг два раза в сутки или плацебо в течение 14 дней. Обе группы получали плацебо в течение еще 14 дней после 2-недельного периода первичного лечения. Качество жизни оценивали с помощью опросника СРК-КЖ (IBS-QOL), состоящего из 34 пунктов, на исходном уровне и через 4 недели после первичного лечения. Каждый пункт оценивали по 5-балльной шкале (1=совсем нет; 2=слабо; 3=умеренно; 4=совсем немного и 5=чрезвычайно или очень много). Результаты для составных баллов и баллов подшкал преобразовывали в шкалу от 0 до 100, причем более высокие баллы указывали на лучшее КЖ.

В общей сложности пролечены были 388 пациентов; 191 пациент получали рифаксимины и 197 пациентов получали плацебо в течение 2-недельного периода первичного лечения. Среднее улучшение общего балла КЖ по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 отмечалось значительно выше при приеме рифаксимины по сравнению с плацебо (табл. 11). У пациентов в группе, получающей рифаксимин, регистрировалось значительно выше среднее улучшение балла КЖ по сравнению с исходным уровнем по подшкалам показателей дисфории, образа тела, состояния беспокойства о здоровье, социальной реакции и отношения по сравнению с плацебо (табл. 11). Рифаксимин хорошо переносился пациентами, с аналогичной частотой нежелательных явлений по сравнению с плацебо.

Рифаксимин в дозе 1100 мг в сутки в течение 14 дней у пациентов с СРК-Д более эффективно улучшал показатели КЖ по сравнению с плацебо. Эти данные предполагают потенциальную терапевтическую роль рифаксимины в дозе 550 мг два раза в сутки, назначаемого для купирования симптомов и улучшения качества жизни пациентов с СРК-Д, и представлены в табл. 13.

Таблица 13. Среднее изменение балла IBS-QOL на неделе 4 по сравнению с исходным уровнем

Параметр	Рифаксимин 1100 мг/сут (n=191)	Плацебо (n=197)	Улучшение с рифаксимином по сравнению с плацебо, %	P-значение
Общий балл	20,4	15,8	28,7	0,020
Дисфория	24,8	19,8	25,3	0,027
Нарушение активности	22,2	18,1	22,2	0,083
Образ тела	20,1	14,6	37,4	0,012
Беспокойство о здоровье	16,0	12,2	30,6	0,047
Отказ от еды	25,0	20,5	22,1	0,088
Социальная реакция	17,3	13,2	31,6	0,047
Сексуальная активность	13,6	10,9	24,9	0,199
Отношения	14,9	10,7	39,5	0,030

Рифаксимин (1100 мг/сут) 2-недельных курсом более эффективно улучшал параметры качества жизни (КЖ) по сравнению с плацебо.

В одном исследовании 191 взрослый пациент с диагнозом СРК с преобладанием диареи (д-СРК) согласно Римским критериям II был рандомизирован для получения рифаксимиона в дозе 550 мг два раза в сутки (дважды в сутки) и 197 пациентов были рандомизированы в группу плацебо. После 2-недельного периода первичного лечения пациенты обеих групп получали плацебо в течение еще 14 дней. Качество жизни оценивали с помощью опросника СРК-КЖ, состоящего из 34 пунктов, на исходном уровне и через 4 недели после первичного лечения. Каждый пункт оценивали по 5-балльной шкале (1=совсем нет; 2=слабо; 3=умеренно; 4=совсем немного и 5=чрезвычайно или очень много); результаты для составных баллов и баллов подшкал преобразовывали в шкалу от 0 до 100, причем более высокие баллы указывали на лучшее КЖ.

Среднее улучшение общего балла КЖ по сравнению с исходным уровнем на неделе 4 отмечалось значительно выше при приеме рифаксимиона по сравнению с плацебо (20,4 против 15,8, соответственно;  $p=0,020$ ). У пациентов в группе, получающей рифаксимин, регистрировалось значительно выше среднее улучшение балла КЖ от исходного уровня по подшкалах дисфории (беспокойство или агитация, 24,8 против 19,8;  $p=0,027$ ), образа тела (20,1 против 14,6;  $p=0,012$ ), беспокойства о здоровье (16,0 против 12,2;  $p=0,047$ ), социальной реакции (17,3 против 13,2;  $p=0,047$ ) и отношения (14,9 против 10,7;  $p=0,030$ ) по сравнению с плацебо. Рифаксимин хорошо переносился пациентами в исследовании, с аналогичной частотой нежелательных явлений по сравнению с плацебо.

Пример 4. Тяжесть исходных симптомов как предиктор клинического ответа.

В настоящем описании сообщается, что тяжесть исходных симптомов боли и вздутия живота влияла на ответ на лечение рифаксимином. В качестве соперициальных критериев в данном анализе оценивали еженедельные ответы "да/нет" на вопросы, касающиеся эффективного купирования рассматриваемых в целом симптомов СРК и вздутия живота, ассоциированного с СРК. Степень тяжести исходных симптомов СРК расценивали как потенциальный фактор, искажающий объективную оценку клинического ответа, и классифицировали как легкую/умеренную или тяжелую на основе среднего балла  $\leq 4$  против  $> 4$  (по 7-балльной шкале) для вздутия живота и боли в животе.

У значительно большего процента пациентов, получавших лечение рифаксимином, регистрировалось эффективное купирование рассматриваемых в целом симптомов СРК (52% против 44% в группе плацебо;  $p=0,03$ ) и вздутия живота (46% против 40%;  $p=0,04$ ), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. У пациентов со слабой/умеренной болью в животе рифаксимин проявлял более высокую эффективность по сравнению с плацебо при купировании рассматриваемых в целом симптомов СРК (50% против 39%, соответственно;  $p=0,04$ ) и вздутия живота (44% против 35%;  $p=0,09$ ). Кроме того, у пациентов с легким/умеренным вздутием живота лечение рифаксимином ассоциировалось с более высокой эффективностью по сравнению с плацебо при купировании рассматриваемых в целом симптомов СРК (56% против 41%, соответственно;  $p=0,006$ ) и вздутия живота (47% против 36%;  $p=0,03$ ). Это свидетельствует о том, что у пациентов с легкими/умеренными симптомами СРК с большей вероятностью, чем при тяже-

лом течения заболевания, достигается купирование симптомов с помощью рифаксими́на.

Эти результаты демонстрируют, что при применении рифаксими́на отмечается положительная динамика симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ассоциированных с СРК. В этом исследовании изучали данные пациентов с СРК с преобладанием диареи (СРК-Д) при приеме рифаксими́на по сравнению с плацебо, кроме того, в дополнительном анализе исследовали связь между тяжестью исходных симптомов СРК и клиническим ответом на лечение рифаксими́ном.

В анализе сравнения участвовали 2 группы взрослых пациентов с СРК-Д (Рим II), которые получали рифаксими́н в дозе 550 мг два раза в сутки или плацебо в течение 14 дней, с последующим приемом плацебо пациентами обеих групп в течение дополнительных 14 дней. В данном анализе оценивали еженедельные ответы "да/нет" на вопросы, касающиеся эффективного купирования рассматриваемых в целом симптомов СРК и вздутия живота, ассоциированного с СРК. Клинический ответ определяли как эффективное купирование в течение 2 из последних 3 недель лечения (недели 2, 3 или 4).

Степень тяжести исходных симптомов СРК расценивали как потенциальный фактор, искажающий объективную оценку клинического ответа, и классифицировали как легкую/умеренную или тяжелую на основе среднего балла  $\leq 4$  против  $>4$  (по 7-балльной шкале (0=совсем не беспокоит; 6=очень беспокоит) для вздутия живота и боли в животе).

У значительно большего процента пациентов, получавших лечение рифаксими́ном, регистрировалось эффективное купирование рассматриваемых в целом симптомов СРК (52% против 44% соответственно;  $p=0,03$ ) и вздутия живота (46% против 40% соответственно;  $p=0,04$ ) по сравнению с плацебо. У пациентов со слабой/умеренной болью в животе рифаксими́н проявлял более высокую эффективность по сравнению с плацебо при купировании симптомов СРК (50% против 39% соответственно;  $p=0,04$ ) и вздутия живота (44% против 35%, соответственно,  $p=0,09$ ). У пациентов с легким/умеренным вздутием живота рифаксими́н проявлял более высокую эффективность по сравнению с плацебо при купировании рассматриваемых в целом симптомов СРК (56% против 41% соответственно;  $P=0,006$ ) и вздутия живота (47% против 36% соответственно;  $P=0,03$ ). Степень тяжести исходных симптомов боли и вздутия живота влияла на ответ на лечение рифаксими́ном, назначаемого в дозе 1100 мг/сут в течение 14 дней. Пациенты с симптомами СРК легкой/умеренной степени тяжести имели более высокую вероятность купирования рифаксими́ном рассматриваемых в целом симптомов, связанных с СРК, по сравнению с пациентами с симптомами СРК тяжелой степени тяжести.

Пример 5.

В исследовании, проведенном с целью оценки эффективности 14-дневного курса лечения пероральным рифаксими́ном в дозе 550 мг три раза в сутки, было показано, что вводимая доза обеспечивала эффективное купирование симптомов СРК, ассоциированного с диареей (д-СРК), в течение четырех недель. Критерий эффективности основывался на ответах субъектов на вопросы относительно симптомов СРК, предусмотренные еженедельной общей оценкой субъектов (SGA), в течение 4-недельного периода исследования. Вопрос SGA задавали еженедельно в следующей форме: "Отмечали ли Вы за последние 7 дней эффективное купирование симптомов СРК?" (Да/Нет) Субъекты из группы лечения, принимающие перорально рифаксими́н, отвечали "Да" чаще, чем субъекты, которые не принимали перорально рифаксими́н. Другой критерий эффективности основывался на ответах субъектов на вопросы относительно симптома СРК - вздутия живота, предусмотренные еженедельной общей оценкой субъектов (SGA), в течение 4-недельного периода исследования. Вопрос SGA задавали еженедельно в следующей форме: "Отмечали ли Вы за последние 7 дней эффективное купирование симптома вздутия живота, связанного с СРК?" (Да/Нет) Субъекты из группы лечения, принимающие перорально рифаксими́н, отвечали "Да" чаще, чем субъекты, которые не принимали перорально рифаксими́н. Другие критерии эффективности включали изменения симптомов д-СРК на каждой неделе 4-недельного периода исследования по сравнению с исходным уровнем (например, динамику боли и дискомфорта в животе, вздутия живота, количества стула в день, консистенции стула, императивных позывов с жидким или водянистым стулом).

Разработано рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование для оценки эффективности и безопасности рифаксими́на в дозе 550 мг три раза в сутки для лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника без запоров (СРК-безЗ). В этом исследовании лечение рифаксими́ном по сравнению с плацебо обуславливало статистически значимое улучшение первичного критерия оценки - эффективного купирования симптомов СРК, что оценивалось в течение одного месяца (недели 3, 4, 5 и 6) после завершения 14-дневного курса терапии в (недели 1 и 2). Аналогично первичному критерию оценки в каждом исследовании, статистически значимое более эффективное влияние рифаксими́на по сравнению с плацебо регистрировали и на ключевой вторичный критерии оценки - купирование вздутия живота, связанного с СРК, в каждом исследовании.

Оценку клинической эффективности и безопасности дозы рифаксими́на 550 мг три раза в сутки (1650 мг/сут) осуществляли в сравнении с плацебо в широкой совокупности, состоящей из мужчин и женщин 18 лет и старше, у которых был диагностирован СРК без запоров, например, СРК с преобладанием диареи или СРК с чередованием диареи и запоров. Первичным критерием эффективности исследования был процент субъектов, у которых регистрировалось эффективное купирование симптомов СРК в течение по меньшей мере 2 недель на протяжении первых 4 недель 10-недельной фазы последующего

наблюдения.

Пациенты получали 550 мг рифаксими́на три раза в сутки (трижды в сутки) в течение 14 дней, а затем наблюдались в течение 10 недель на протяжении всего 12-недельного периода исследования. Оценивали два критерия эффективности.

Субъекты были опрошены относительно купирования всех симптомов СРК и вздутия живота. Оценивали эффективное купирование симптомов, ассоциированных с СРК (SGA), и вздутия живота, ассоциированного с СРК (СРК-В), при этом доза, составляющая 550 мг три раза в сутки 15 в течение 2 недель, продемонстрировала статистически значимое купирование. При анализе успех лечения определялся как полученный ответ "да" на вопросы относительно эффективного купирования симптомов.

Критерий эффективности основывался на ответах субъектов на вопросы относительно симптомов СРК, предусмотренные еженедельной общей оценкой субъектов (SGA), в течение 4-недельного периода исследования. Вопрос SGA задавали еженедельно в следующей форме: "Отмечали ли Вы за последние 7 дней эффективное купирование симптомов СРК?" (Да/Нет) Субъекты из группы лечения, принимающие перорально рифаксимин, отвечали "Да" чаще, чем субъекты, которые не принимали перорально рифаксимин. Другой критерий эффективности основывался на ответах субъектов на вопросы относительно симптома СРК - вздутия живота, предусмотренные еженедельной общей оценкой субъектов (SGA), в течение 4-недельного периода исследования. Вопрос SGA задавали еженедельно в следующей форме: "Отмечали ли Вы за последние 7 дней эффективное купирование симптома вздутия живота, связанного с СРК?" (Да/Нет) Субъекты из группы лечения, принимающие перорально рифаксимин, отвечали "Да" чаще, чем субъекты, которые не принимали перорально рифаксимин.

Все подсовкупности субъектов ответили на терапию в исследовании. На этапе скрининга определяли исходную степень тяжести боли/дискомфорта в животе и вздутия живота, а также количество актов дефекации, тип стула (нормальный, твердый, жидкий) и императивные позывы. Продолжительность эффекта оценивали в 10-недельном периоде последующего наблюдения.

Демографическая характеристика группы лечения приведена в табл. 16, 17 и 18.

Отмечено, что уровень воздействия рифаксими́на у субъектов с СРК является аналогичным таковому у здоровых лиц и более чем в 520 раз ниже по сравнению с уровнем воздействием рифампина, а также более чем в 66 раз ниже по сравнению с уровнем воздействием неомицина. Как ранее сообщалось заявителями, уровень воздействия рифаксими́на у здоровых субъектов отмечается значительно ниже, чем уровень воздействия у субъектов с печеночной энцефалопатией.

Процент субъектов с эффективным купированием симптомов СРК и вздутия живота

Первичными и вторичными критериями оценки, анализируемыми в данном исследовании, были эффекты лечения у процентного количества субъектов с эффективным купированием СРК, и эффективное купирование вздутия живота, как симптома СРК. Эти результаты приведены в табл. 17, 18, 19 и 20. Эти данные демонстрируют более высокий процент субъектов, принимающих рифаксимин и отмечающих эффективное купирование симптомов СРК и вздутия живота.

С целью дополнительной оценки результатов исследования проводили анализ эффективности лечения рифаксими́ном по подсовкупностям участников исследования.

Соответствие первичным и вторичным критериям оценки анализировали в совокупностях субъектов мужского и женского пола независимо друг от друга. Этот анализ показал, что эффективное купирование такого симптома СРК, как вздутие живота чаще регистрировалось у субъектов женского пола, принимающих рифаксимин. См. табл. 23.

Соответствие первичным и вторичным критериям оценки анализировали в подсовкупностях участников исследования в зависимости от возраста. Анализ данных субъектов до 65 лет и тех, кому 65 лет и больше, показал, что эффективное купирование такого симптома СРК, как вздутие живота чаще регистрировалось у субъектов 65 лет и старше, которые получали рифаксимин. См. табл. 24.

Анализ эффективности лечения рифаксими́ном белых и небелых участников исследования показал, что эффективное купирование симптомов СРК чаще регистрировалось у небелых участников исследования, получающих рифаксимин. См. табл. 25.

Эффективность лечения рифаксими́ном также оценивали у субъектов, имеющих СРК с преобладанием диареи и СРК с чередованием диареи и запоров. Эти данные указывают на то, что эффективное купирование симптомов СРК и такого симптома СРК, как вздутие живота, чаще регистрировалось у субъектов, страдающих СРК с чередованием диареи и запоров, по сравнению с субъектами, страдающими СРК с преобладанием диареи. См. табл. 26.

В исследовании также оценивали эффект введения рифаксими́на на среднее количество актов дефекации в сутки по сравнению с исходным значением для каждого субъекта. Эти данные указывают на то, что рифаксимин эффективно снижал у анализируемых субъектов еженедельную среднюю частоту актов дефекации по меньшей мере на один акт. В частности, результаты последних четырех недель исследования демонстрируют значительное снижение частоты актов дефекации у субъектов, которые получают рифаксимин, по сравнению с субъектами, получающими плацебо. См. табл. 14.

Таблица 14. Частота актов дефекации (ЧАД)

Неделя	Плацебо % с уменьшением ЧАД	Рифаксимин (550 мг три раза в сутки) % с уменьшением ЧАД	Значение p
1	16,9	14,4	0,3853
2	21,6	20,6	0,7562
3	23,1	22,2	0,7677
4	24,1	21,6	0,4464
5	21,3	25,7	0,1901
6	23,4	22,9	0,8402
7	23,8	23,8	0,9945
8	20,9	24,4	0,3029
9	24,7	25,4	0,8581
10	21,6	26,7	0,1360
11	24,1	25,4	0,6994
12	25,3	27,0	0,6390

Представляет интерес тот факт, что у субъектов, получающих 550 мг рифаксими́на три раза в сутки, отмечалось снижение частоты нарушений со стороны кожи и подкожной ткани по сравнению с группой, получающей плацебо. Нарушения со стороны кожи и подкожной ткани регистрировались у 3,8% субъектов из группы, получающей плацебо, и 1,3% субъектов из группы, получающей рифаксимин.

Таблица 15. Распределение субъектов по группам лечения рандомизированные субъекты

	Плацебо n (%)	Рифаксимин 550 мг 2 раза в сутки n (%)	Всего, n	(%)
Рандомизированные пациенты	321	316	637	
Субъекты назначенным исследуемым лечением [1]	320 (99,7%)	315 (99,7%)	635	(99,70%)
Субъекты, завершившие фазу лечения	313 (97,5%)	310 (98,1%)	623	(97,80%)
Субъекты, завершившие участие в исследовании до недели 6	307 (95,6%)	308 (97,5%)	615	(96,50%)
Субъекты, завершившие участие в исследовании	302 (94,1%)	301 (95,3%)	603	(94,70%)
Субъекты с ранним прекращением участия в исследовании	19 (5,9%)	15 (4,7%)	34	(5,30%)
Основная причина раннего прекращения участия в исследовании				
Нежелательное явление/Серьезное нежелательное явление	2 (0,6%)	0	2	(0,30%)
Желание субъекта	8 (2,5%)		14	(2,20%)
Выбывшие из наблюдения	6 (1,9%)	6 (1,9%)	12	(1,90%)
Отсутствие приверженности к лечению	2 (0,6%)	1 (0,3%)	3	(0,50%)
Беременность	0	0	0	
Прочие	1 (0,3%)	2 (0,6%)	3	(0,50%)

Примечание: расчет в процентах основан на количестве рандомизированных субъектов.

[1] Совокупность "пациентов с назначенным исследуемым лечением" включает всех рандомизированных субъектов, которые приняли по меньшей мере одну дозу исследуемого препарата.

Таблица 16. Сводные демографические данные по группам лечения: Пациенты: ИТТ

	мг три раза в сутки (n=320)	Всего (n=315)	(n=635)
Возраст (лет)			
n	320	315	635
Среднее значение	46,3	45,9	46,1
СО	14,57	13,87	14,22
Медиана	46	45	46
Мин	18	19	18
Макс	82	88	88
Возрастная группа - n (%)			
<65	283 (88,4%)	285 (90,5%)	568 (89,4%)
>=65	37 (11,6%)	30 (9,5%)	67 (10,6%)
Пол - n (%)			
Мужчины	95 (29,7%)	88 (27,9%)	183 (28,8%)
Женщины	225 (70,3%)	227 (72,1%)	452 (71,2%)
Раса [1] - n (%)			
Американские индейцы или коренные жители Аляски	2 (0,6%)	1 (0,3%)	3 (0,5%)
Азиаты	2 (0,6%)	6 (1,9%)	8 (1,3%)
Чернокожие и афроамериканцы	14 (4,4%)	21 (6,7%)	35 (5,5%)
Коренные жители Гавайских островов или других островов Тихого океана	0	3 (1,0%)	3 (0,5%)
Белые	302 (94,4%)	282 (89,5%)	584 (92,0%)
Прочие	0	2 (0,6%)	2 (0,3%)

Таблица 17. Сводные демографические данные ИТТ-пациентов по группам лечения

	Плацебо (n=320)	Рифаксимин 550 мг три раза в сутки (n=315)	Всего (n=635)
Этническая принадлежность - n (%)			
Испанцы или латиноамериканцы	29 (9,1%)	29 (9,2%)	58 (9,1%)
Не испанцы или не латиноамериканцы	291 (90,9%)	286 (90,8%)	577 (90,9%)
Рост (см) n	320	315	635
Среднее значение	167,85	167,32	167,59
СО	9,684	10,342	10,011
Медиана	167,60	165,50	167,60
Мин	147,3	104,8	104,8
Макс	193,0	198,1	198,1
Вес - n	320	315	635
Среднее значение	81,30	80,91	81,11
СО	19,715	20,233	19,959
Медиана	78,95	78,90	78,90
Мин	40,8	46,7	40,8
Макс	161,5	166,9	166,9

Примечание: расчет в процентах основан на количестве пациентов в ИТТ-совокупности в каждой группе лечения.

[1] Если анализируется более чем одна расовая принадлежность, субъект включается только в категорию "Другие".



Таблица 18. Сводные демографические данные ИТТ-пациентов по группам лечения

	Плацебо	Рифаксимин 550 мг 3 раза в сутки	Всего
	(n=320)	n=315	n=635
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )			
n	320	315	635
Среднее значение	28,8	28,92	28,86
СО	6,546	6,872	6,705
Медиана	27,6	27,8	27,7
Мин	15,7	17,3	15,7
Макс	55,7	55,8	55,8
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ) - Мужчины			
n	95	88	183
Среднее значение	28,09	28,45	28,27
СО	4,903	5,526	5,2
Медиана	27,7	27,55	27,7
Мин	18,9	19,4	18,9
Макс	46,6	54,3	54,3
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ) - Женщины			
n	225	227	452
Среднее значение	29,1	29,11	29,1
СО	7,116	7,33	7,216
Медиана	27,5	27,9	27,75
Мин	15,7	17,3	15,7
Макс	55,7	55,8	55,8

Таблица 19. Эффективное купирование симптомов СРК и вздутия живота, как симптома СРК, по группам лечения

	Плацебо	Рифаксимин 550 мг три раза в сутки	
	(n=320)	(n=315)	Значение p
Эффективность купирования симптомов СРК [2]	n (%)	n (%)	0,0256
Эффективно	100 (31,3%)	125 (39,7%)	
Неэффективно	220 (68,8%)	190 (60,3%)	
Эффективность купирования вздутия живота, как симптома СРК [3]	0,0198		
Эффективно	99 (30,9%)	125 (39,7%)	
Неэффективно	221 (69,1%)	190 (60,3%)	

Примечание: для обработки отсутствующих ответов использовали метод переноса данных последнего наблюдения вперед (LOCF). Исходные ответы не переносились.

[1] Значение p получали из модели логистической регрессии с фиксированными эффектами в группах лечения и аналитического центра.

[2] Субъекты расценивались как достигшие эффективности лечения, если они давали ответ "да" на еженедельный вопрос SGA: "Отмечали ли Вы за последние 7 дней эффективное купирование симптомов СРК?" - по меньшей мере, в течение 2 из первых 4 недель на протяжении фазы последующего наблюдения (т.е. от 3 до 6 недели включительно).

[3] Субъекты расценивались как достигшие эффективности лечения, если они давали ответ "да" на еженедельный вопрос SGA: "Отмечали ли Вы за последние 7 дней эффективное купирование вашего симптома СРК - вздутия живота?" - по меньшей мере, в течение 2 из первых 4 недель на протяжении фазы последующего наблюдения (т.е. от 3 до 6 недели включительно).

Таблица 20. Эффективное купирование симптомов СРК и вздутия живота, как симптома СРК, по группам лечения РР-пациенты (завершившие участие в исследовании в соответствии с протоколом)

	Плацебо	Рифаксимин 550 мг три раза в сутки	
	(n=310)	(n=311)	Значение p
	n (%)	n (%)	0,0159
Эффективность купирования симптомов СРК [2]			
Эффективно	95 (30,6%)	124 (39,9%)	
Неэффективно	215 (69,4%)	187 (60,1%)	
Эффективность купирования вздутия живота, как симптома СРК [3]			0,012
Эффективно	94 (30,3%)	124 (39,9%)	
Неэффективно	216 (69,7%)	187 (60,1%)	

Примечание: субъекты, не соответствовавшие критериям включения в 3, 4, 5 или критериям исключения 1 или 8, исключены из этой таблицы.

Примечание: для обработки отсутствующих ответов использовали метод переноса данных последнего наблюдения вперед (LOCF). Исходные ответы не переносились.

[1] Значение p получали из модели логистической регрессии с фиксированными эффектами в группах лечения и аналитического центра.

[2] Субъекты расценивались как достигшие эффективности лечения, если они давали ответ "да" на еженедельный вопрос SGA: "Отмечали ли Вы за последние 7 дней эффективное купирование симптомов СРК?" - по меньшей мере, в течение 2 из первых 4 недель на протяжении фазы последующего наблюдения (т.е. от 3 до 6 недели включительно).

[3] Субъекты расценивались как достигшие эффективности лечения, если они давали ответ "да" на еженедельный вопрос SGA: "Отмечали ли Вы за последние 7 дней эффективное купирование вашего симптома СРК - вздутия живота?" - по меньшей мере, в течение 2 из первых 4 недель на протяжении фазы последующего наблюдения (т.е. от 3 до 6 недели включительно).

Таблица 21. Эффективное купирование симптомов СРК и вздутия живота, как симптома СРК, по группам лечения на основании ежедневной оценки у ИТТ-пациентов

	Плацебо	Рифаксимин 550 мг три раза в сутки	
	(n=320)	(n=315)	Значение p
	n (%)	n (%)	
Эффективность купирования симптомов СРК [2]			0,0139
Эффективно	88 (27,5%)	115 (36,5%)	
Неэффективно	232 (72,5%)	200 (63,5%)	
Эффективность купирования вздутия живота, как симптома СРК [3]			0,0139
Эффективно	95 (29,7%)	133 (42,2%)	
Неэффективно	225 (70,3%)	182 (57,8%)	

Примечание:

[1] Значение p получали из модели логистической регрессии с фиксированными эффектами в группах лечения и аналитического центра.

[2] Субъекты расценивались как достигшие эффективности лечения, если они давали ответ "да" на еженедельный вопрос SGA: "Отмечали ли Вы за последние 7 дней эффективное купирование симптомов СРК?" - по меньшей мере, в течение 2 из первых 4 недель на протяжении фазы последующего наблюдения (т.е., от 3 до 6 недели включительно).

[3] Субъекты расценивались как достигшие эффективности лечения, если они давали ответ "да" на еженедельный вопрос SGA: "Отмечали ли Вы за последние 7 дней эффективное купирование вашего симптома СРК - вздутия живота?" - по меньшей мере, в течение 2 из первых 4 недель на протяжении фазы последующего наблюдения (т.е. от 3 до 6 недели включительно).

Таблица 22. Эффективное купирование симптомов СРК и вздутия живота, как симптома СРК, по группам лечения на основании ежедневной оценки у РР-пациентов

	Плацебо (n=310)	Рифаксимин 550 мг три раза в сутки (n=311)	Значение p
	n (%)	n (%)	
Эффективность купирования симптомов СРК [2]			0,0075
Эффективно	84 (27,1%)	115 (37,0%)	
Неэффективно	226 (72,9%)	196 (63,0%)	
Эффективность купирования вздутия живота, как симптома СРК [3]			0,0012
Эффективно	92 (29,7%)	131 (42,1%)	
Неэффективно	218 (70,3%)	180 (57,9%)	

Примечание:

[2] Субъекты расценивались как достигшие эффективности лечения, если они давали ответ "да" на еженедельный вопрос SGA: "Отмечали ли Вы за последние 7 дней эффективное купирование симптомов СРК?" - по меньшей мере, в течение 2 из первых 4 недель на протяжении фазы последующего наблюдения (т.е. от 3 до 6 недели включительно).

[3] Субъекты расценивались как достигшие эффективности лечения, если они давали ответ "да" на еженедельный вопрос SGA: "Отмечали ли Вы за последние 7 дней эффективное купирование вашего симптома СРК - вздутия живота?" - по меньшей мере, в течение 2 из первых 4 недель на протяжении фазы последующего наблюдения (т.е. от 3 до 6 недели включительно).

Результаты всех исследований показали, что при каждой из ежедневных оценок симптомов, связанных с СРК, вздутия живота и боли в области живота, регистрировалась существенная положительная динамика в периоде первичной оценки (недели 3-6), а также в последующих наблюдениях по всем периодам времени. Эти данные добавляют несколько ключевых положений к тем, которые уже известны относительно длительного эффекта рифаксимицина при СРК. То есть, в результате ежедневного опроса, уменьшающего вероятность ошибки памяти и считающегося частью первичного и ключевого вторичного критериев оценки, получают существенные и надежные данные. Кроме того, полученные данные сильно коррелируют с результатами первичного и ключевого вторичного критерия с получением межклассовых корреляций, которые являются очень значимым признаком конструктивной валидности (например, ежедневные оценки демонстрируют прочные связи и валидированные параметры активности заболелания при СРК с еженедельным опросом SGA). Также, между самими параметрами ежедневной оценки отмечалась сильная корреляционная связь (с коэффициентом корреляции по меньшей мере 80%). Взятые в совокупности, результаты первичных, ключевых вторичных критериев, ежедневных оценок симптомов, вздутия живота и боли в животе существенно подкрепляют надежность, валидность, динамичность и полезность этих данных, используемых в качестве критериев оценки в исследованиях, и позволяют предположить, что каждый из этих опросников валидирует результаты другого.

Кроме того, с помощью первичного критерия для оценки эффекта в течение всех 3 месяцев исследования установлено, что эффективное купирование рассматриваемых в целом симптомов СРК регистрировалось чаще при приеме пациентами рифаксимицина по сравнению с плацебо в каждом из исследований соответственно. Этот критерий оценки был предварительно проверен и одобрен экспертным отделом, в частности, Iotopex, то есть, число месяцев с эффективным купированием симптомов СРК в течение всего периода исследования (типичные ответы включают 0 месяцев, 1 месяц, 2 месяца или 3 месяца с эффективным купированием). Этот анализ использует все данные на протяжении определенного периода (12 недель/3 месяца) и демонстрирует, что 2 недели лечения обеспечивают 3 месяца купирования симптомов.

Результаты двух исследований независимо друг от друга показали, что рифаксимин в дозе 550 мг три раза в сутки в течение 14 дней обуславливает статистически значимое купирование симптомов СРК на протяжении периода первичной оценки (дни 15-42), что измерялось:

при еженедельной оценке рассматриваемых в целом симптомов СРК (первичный критерий оценки);  
при еженедельной оценке вздутия живота как симптома СРК (ключевой вторичный критерий оценки);

при ежедневной оценке симптомов СРК;

при ежедневной оценке рассматриваемых в целом симптомов СРК;

при ежедневной оценке вздутия живота как симптома СРК; а также

при ежедневной оценке боли в животе как симптома СРК.

Кроме того, результаты двух исследований, независимо друг от друга, показали, что рифаксимин в дозе 550 мг три раза в сутки в течение 14 дней обуславливает статистически значимое купирование симптомов СРК на протяжении всех 3 месяцев, что доказано:

еженедельной оценкой рассматриваемых в целом симптомов СРК; а также ежедневной оценкой рассматриваемых в целом симптомов СРК.

Таблица 23. Анализ по подгруппам: эффективное купирование симптомов СРК и вздутия живота, как симптома СРК, в зависимости от группы лечения и пола

Пол: мужской

	Плацебо	Рифаксимин 550 мг три раза в сутки	
	(n=91)	(n=85)	Значение p
	n (%)	n (%)	
Эффективность купирования симптомов СРК [2]			0,2636
Эффективно	23 (25,3%)	28 (32,9%)	
Неэффективно	68 (74,7%)	57 (67,1%)	
Эффективность купирования вздутия живота, как симптома СРК [3]			0,7695
Эффективно	26 (28,6%)	26 (30,6%)	
Неэффективно	65 (71,4%)	59 (69,4%)	

Пол: женский

	Плацебо	Рифаксимин 550 мг три раза в сутки	
	(n=219)	(n=226)	Значение p
	n (%)	n (%)	
Эффективность купирования симптомов СРК [2]			0,0371
Эффективно	72 (32,9%)	96 (42,5%)	
Неэффективно	147 (67,1%)	130 (57,5%)	
Эффективность купирования вздутия живота, как симптома СРК [3]			0,0075
Эффективно	68 (31,1%)	98 (43,4%)	
Неэффективно	151 (68,9%)	128 (56,6%)	

Примечание: для обработки отсутствующих ответов использовали метод переноса данных последнего наблюдения вперед (LOCF). Исходные ответы не переносились.

[2] Субъекты расценивались как достигшие эффективности лечения, если они давали ответ "да" на еженедельный вопрос SGA: "Отмечали ли Вы за последние 7 дней эффективное купирование симптомов СРК?" - по меньшей мере, в течение 2 из первых 4 недель на протяжении фазы последующего наблюдения (т.е. от 3 до 6 недели включительно).

[3] Субъекты расценивались как достигшие эффективности лечения, если они давали ответ "да" на еженедельный вопрос SGA: "Отмечали ли Вы за последние 7 дней эффективное купирование вашего симптома СРК - вздутия живота?" - по меньшей мере, в течение 2 из первых 4 недель на протяжении фазы последующего наблюдения (т.е. от 3 до 6 недели включительно).

Таблица 24. Анализ по подгруппам: эффективное купирование симптомов СРК и вздутия живота, как симптома СРК, в зависимости от группы лечения и возрастной группы

Возрастная группа: <65

	Плацебо	Рифаксимин 550 мг три раза в сутки	
	(n=274)	(n=281)	Значение p
	n (%)	n (%)	
Эффективное купирование симптомов СРК [2]			0,0228
Эффективно	82 (29,9%)	110 (39,1%)	
Неэффективно	192 (70,1%)	171 (60,9%)	
Эффективное купирование вздутия живота, как симптома СРК [3]			0,0106
Эффективно	79 (28,8%)	110 (39,1%)	
Неэффективно	195 (71,2%)	171 (60,9%)	

Возрастная группа: ≥65

	Плацебо	Рифаксимин 550 мг три раза в сутки	
	(n=274)	(n=281)	Значение p
	n (%)	n (%)	
Эффективность купирования симптомов СРК [2]			0,3862
Эффективно	13 (36,1%)	14 (46,7%)	
Неэффективно	23 (63,9%)	16 (53,3%)	
Эффективность купирования вздутия живота, как симптома СРК [3]			0,6838
Эффективно	15 (41,7%)	14 (46,7%)	
Неэффективно	21 (58,3%)	16 (53,3%)	

[2] Субъекты расценивались как достигшие эффективности лечения, если они давали ответ "да" на еженедельный вопрос SGA: "Отмечали ли Вы за последние 7 дней эффективное купирование симптомов СРК?" - по меньшей мере, в течение 2 из первых 4 недель на протяжении фазы последующего наблюдения (т.е. от 3 до 6 недели включительно).

[3] Субъекты расценивались как достигшие эффективности лечения, если они давали ответ "да" на еженедельный вопрос SGA: "Отмечали ли Вы за последние 7 дней эффективное купирование вашего симптома СРК - вздутия живота?" - по меньшей мере, в течение 2 из первых 4 недель на протяжении фазы последующего наблюдения (т.е. от 3 до 6 недели включительно).

Таблица 25. Анализ по подгруппам: эффективное купирование симптомов СРК и вздутия живота, как симптома СРК, в зависимости от группы лечения и расовой принадлежности

Расовая принадлежность:	Плацебо	Рифаксимин 550 мг три раза в сутки	
белые	(n=292)	(n=280)	Значение p
	n (%)	n (%)	
Эффективность купирования симптомов СРК [2]			0,0341
Эффективно	89 (30,5%)	109 (38,9%)	
Неэффективно	203 (69,5%)	171 (61,1%)	
Эффективность купирования вздутия живота, как симптома СРК [3]			0,0172
Эффективно	87 (29,8%)	110 (39,3%)	
Неэффективно	205 (70,2%)	170 (60,7%)	
Расовая принадлежность:			
небелые	(n=18)	(n=31)	Значение p
	n (%)	n (%)	
Эффективность купирования симптомов СРК [2]			0,3074
Эффективно	6 (33,3%)	15 (48,4%)	
Неэффективно	12 (66,7%)	16 (51,6%)	
Эффективность купирования вздутия живота, как симптома СРК [3]			0,6691
Эффективно	7 (38,9%)	14 (45,2%)	
Неэффективно	11 (61,1%)	17 (54,8%)	

[2] Субъекты расценивались как достигшие эффективности лечения, если они давали ответ "да" на еженедельный вопрос SGA: "Отмечали ли Вы за последние 7 дней эффективное купирование симптомов СРК?" - по меньшей мере, в течение 2 из первых 4 недель на протяжении фазы последующего наблюдения (т.е. от 3 до 6 недели включительно).

[3] Субъекты расценивались как достигшие эффективности лечения, если они давали ответ "да" на еженедельный вопрос SGA: "Отмечали ли Вы за последние 7 дней эффективное купирование вашего симптома СРК - вздутия живота?" - по меньшей мере, в течение 2 из первых 4 недель на протяжении фазы последующего наблюдения (т.е. от 3 до 6 недели включительно).

Таблица 26. Анализ по подгруппам. Эффективное купирование симптомов СРК и вздутия живота, как симптома СРК, в зависимости от группы лечения и подтипа СРК. Подтип СРК: с преобладанием диареи

Подтип СРК: с преобладанием диареи

	Плацебо	Рифаксимин 550 мг три раза в сутки	
	(n=292)	(n=280)	Значение p
	n (%)	n (%)	
Эффективность купирования симптомов СРК [2]			0,0337
Эффективно	87 (31,4%)	111 (40,1%)	
Неэффективно	190 (68,6%)	166 (59,9%)	
Эффективность купирования вздутия живота, как симптома СРК [3]			0,0928
Эффективно	90 (32,5%)	109 (39,4%)	
Неэффективно	187 (67,5%)	168 (60,6%)	
Подтип СРК: с чередованием диареи и запоров			
	Плацебо	Рифаксимин 550 мг три раза в сутки	
	(n=18)	(n=31)	Значение p
	n (%)	n (%)	
Эффективность купирования симптомов СРК [2]			0,2202
Эффективно	8 (24,2%)	13 (38,2%)	
Неэффективно	25 (75,8%)	21 (61,8%)	
Эффективность купирования вздутия живота, как симптома СРК [3]			0,006
Эффективно	4 (12,1%)	15 (44,1%)	
Неэффективно	29 (87,9%)	19 (55,9%)	

[2] Субъекты расценивались как достигшие эффективности лечения, если они давали ответ "да" на еженедельный вопрос SGA: "Отмечали ли Вы за последние 7 дней эффективное купирование симптомов СРК?" - по меньшей мере в течение 2 из первых 4 недель на протяжении фазы последующего наблюдения (т.е. от 3 до 6 недели включительно).

[3] Субъекты расценивались как достигшие эффективности лечения, если они давали ответ "да" на еженедельный вопрос SGA: "Отмечали ли Вы за последние 7 дней эффективное купирование вашего симптома СРК - вздутия живота?" - по меньшей мере в течение 2 из первых 4 недель на протяжении фазы последующего наблюдения (т.е., от 3 до 6 недели включительно).

Пример 6. Анализ двух исследований через 3 месяца.

Исследования разработаны для оценки эффективности перорального рифаксими́на в дозе 550 мг три раза в сутки для обеспечения эффективного купирования симптомов СРК, ассоциированного с диареей (д-СРК), в течение трех месяцев. Критерий эффективности основывается на ответах субъектов на вопросы относительно симптомов СРК, предусмотренные еженедельной общей оценкой субъектов

(SGA), в течение периода исследования.

Результаты двух исследований, независимо друг от друга, показали, что рифаксимин в дозе 550 мг три раза в сутки в течение 14 дней обуславливает статистически значимое купирование симптомов СРК на протяжении периода первичной оценки и 10 недель наблюдения после окончания периода введения. Результаты представлены в табл. 27 ниже.

Таблица 27. Критерии оценки

Рассматриваемые в целом симптомы СРК	31% против 41% (p=0,0125)	32% против 41% (p=0,0263)	32% против 41% (p=0,0008)	По меньшей мере 2 из 4-х недель эффективного купирования симптомов СРК от недели 3 до недели 6 (еженедельный вопрос)
AUC при боли в животе в периоде первичной оценки (ППО)	P=0,0128	P=0,0328	P=0,0017	

Таблица 28. Критерии оценки для боли в животе (изменение по сравнению с исходным уровнем)

Критерий оценки	Исследование	Исследование 2	Комбинация	Описание
Снижение среднего балла боли в животе на 1 пункт	52% против 63% (p=0,0039)	53% против 62% (p=0,0382)	53% против 63% (p=0,0005)	Субъектом, отвечающим на лечение, является тот, у которого отмечалось уменьшение на 1 пункт еженедельного среднего балла боли в животе по сравнению с исходным уровнем в течение по меньшей мере 2 недель в периоде первичной оценки (ППО). - Средний показатель данных исходного уровня основан на трех последних записях в дневнике до даты введения первой дозы. - Еженедельные средние данные пост-исходного уровня основаны на всех записях дневника соответствующей недели.
Снижение среднего балла боли в животе на 2 пункта	33% против 37% (p=0,3155)	30% против 41% (p=0,0049)	32% против 39% (p=0,0064)	См. выше

Снижение среднего балла боли в животе на 3 пункта	19% против 22% (p=0,3443)	17% против 21% (p=0,2329)	18% против 21% (p=0,1333)	См. выше
Ежедневная боль в животе <2	32% против 40% (p=0,0373)	31% против 39% (p=0,0383)	31% против 39% (p=0,0036)	Субъектом, отвечающим на лечение, является тот, у которого регистрируется балл ежедневной боли в животе <2 по меньшей мере 50% дней данной недели в течение по меньшей мере 2 недель в ППО.
Общее снижение среднего балла еженедельной боли в животе на >= 25%	52% против 63% (p=0,0051)	52% против 62% (p=0,0170)	52% против 62% (p=0,0003)	Субъектом, отвечающим на лечение, является тот, у которого регистрируется снижение среднего балла боли в животе по меньшей мере на 25% по сравнению с исходным средним баллом боли в течение по меньшей мере 2 недель в ППО. - Средний показатель данных исходного уровня основан на трех последних записях в дневнике до даты введения первой дозы. - Еженедельные средние данные пост-исходного уровня основаны на всех записях дневника соответствующей недели.
Общее снижение среднего балла еженедельной боли в животе на >= 50%	34% против 44% (p=0,0080)	35% против 44% (p=0,0117)	34% против 44% (p=0,0003)	См. выше



Общее снижение среднего балла еженедельной боли в животе на $\geq 75\%$	19% против 23% ( $p=0,2169$ )	17% против 20% ( $p=0,3648$ )	18% против 21% ( $p=0,1334$ )	См. выше
Снижение среднего балла боли в животе на 1 пункт	41% против 52% ( $p=0,0065$ )	43% против 52% ( $p=0,0156$ )	42% против 52% ( $p=0,0003$ )	Субъектом, отвечающим на лечение, является тот, у которого регистрируется снижение еженедельного среднего балла боли на 1 пункт по сравнению с исходным уровнем в течение по меньшей мере 2 недель в ППО.
Снижение среднего балла боли в животе на 2 пункта	18% против 26% ( $p=0,0181$ )	18% против 25% ( $p=0,0198$ )	18% против 25% ( $p=0,001$ )	См. выше
Снижение среднего балла боли в животе на 3 пункта	6% против 7% ( $p=0,4475$ )	6% против 7% ( $p=0,4828$ )	6% против 7% ( $p=0,3676$ )	См. выше
Ежедневная боль в животе $<2$	32% против 40% ( $p=0,0373$ )	31% против 39% ( $p=0,0383$ )	31% против 39% ( $p=0,0036$ )	Субъектом, отвечающим на лечение, является тот, у которого регистрируется балл ежедневной боли в животе $<2$ по меньшей мере 50% дней данной недели в течение по меньшей мере 2 недель в ППО.
Общее снижение среднего балла еженедельной боли в животе на $\geq 25\%$	47% против 56% ( $p=0,0125$ )	47% против 58% ( $p=0,0036$ )	47% против 57% ( $p=0,0001$ )	Субъектом, отвечающим на лечение, является тот, у которого регистрируется снижение балла ежедневной боли в животе по меньшей мере на 25% по сравнению с исходным средним баллом боли в животе в течение по меньшей мере 2 недель в ППО.
Общее снижение среднего балла еженедельной боли в животе на $\geq 50\%$	28% против 36% ( $p=0,0280$ )	29% против 35% ( $p=0,1101$ )	28% против 35% ( $p=0,0075$ )	См. выше

Общее снижение среднего балла еженедельной боли в животе на $\geq 75\%$	10% против 14% ( $p=0,1045$ )	11% против 14% ( $p=0,3617$ )	11% против 14% ( $p=0,0780$ )	См. выше
Вздутие живота, как симптом СРК	29% против 40% ( $p=0,0045$ )	32% против 41% ( $p=0,0167$ )	30% против 40% ( $p=0,0002$ )	По меньшей мере 2 из 4 недель эффективного купирования вздутия живота, как симптома СРК, от недели 3 до недели 6 (еженедельный вопрос)
Устойчивый ответ в течение всего 3-месячного периода исследования				
- рассматриваемые в целом симптомы СРК (еженедельно)	$p=0,0477$ (См. Таблицу 14.2.5a)	$p=0,0053$ (См. Таблицу 14.2.5a)	$p=0,0007$ (См. Таблицу 3.05a)	Количество месяцев, во время которых субъекты отвечают на лечение на месячный период в течение 3-месячного исследования. Субъекты, которые отвечают на лечение на месячный период, определяются как субъекты с эффективным купированием симптомов по меньшей мере в течение 2 из 4 недель.
- Вздутие живота, как симптом СРК (еженедельно)	$p=0,1042$ (См. Таблицу 14.2.5a)	$p=0,0031$ (См. Таблицу 14.2.5a)	$p=0,0011$ (См. Таблицу 3.05a)	См. выше

- Боль в животе (ежедневно)	p=0,0495 (См. Таблицу 14.2.6а)	p=0,0435 (См. Таблицу 14.2.6а)	p=0,0118 (См. Таблицу 3.06а)	Количество месяцев, во время которых субъекты отвечают на лечение на месячный период в течение 3-месячного исследования. Субъекты, которые отвечают на лечение на месячный период, определяются как субъекты с купированной болью в животе по меньшей мере в течение 2 из 4 недель. Недельное купирование определяется у субъектов, которые характеризовались баллом: - 0 (совсем нет) или 1 (крайне незначительно) 50% дней в течение данной недели, ИЛИ 0, 1 или 2 (немного) 100% дней в течение данной недели.
-----------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------	--

Таблица 29. Определения

Выборочная совокупность исследования	Исследование 1	Исследование 2	Определение
Совокупность субъектов с назначенным исследуемым лечением	623	635	Рандомизированные субъекты, которые приняли по меньшей мере одну дозу исследуемого препарата.
Модифицированная совокупность субъектов с назначенным исследуемым лечением	461 (73%)	501 (78%)	Рандомизированные субъекты, которые приняли по меньшей мере одну дозу исследуемого препарата и отвечали следующим критериям: o Степень приверженности составляет по меньшей мере 90% o Наблюдались по меньшей мере в течение 4 недель после окончания приема препарата.

Критериями оценки в исследовании были рассматриваемые в целом симптомы СРК и АУС при боли в животе во время исследования.

Другими критериями оценки были:

снижение среднего балла боли в животе на 1 пункт по сравнению с исходным уровнем;

снижение среднего балла боли в животе на 2 пункта по сравнению с исходным уровнем;

снижение среднего балла боли в животе на 3 пункта по сравнению с исходным уровнем;

средний балл ежедневной боли в животе  $<2$  по сравнению с исходным уровнем;

общее снижение среднего балла еженедельной боли в животе на  $\geq 25\%$  по сравнению с исходным уровнем;

общее снижение среднего балла еженедельной боли в животе на  $\geq 50\%$  по сравнению с исходным уровнем;

общее снижение среднего балла еженедельной боли в животе на  $\geq 75\%$  по сравнению с исходным уровнем;

снижение среднего балла боли в животе на 1 пункт по сравнению с исходным уровнем;

снижение среднего балла боли в животе на 2 пункта по сравнению с исходным уровнем;

снижение среднего балла боли в животе на 3 пункта по сравнению с исходным уровнем;

средний балл ежедневной боли в животе  $<2$  по сравнению с исходным уровнем;

общее снижение среднего балла еженедельной боли в животе на  $\geq 25\%$  по сравнению с исходным уровнем;

общее снижение среднего балла еженедельной боли в животе на  $\geq 50\%$  по сравнению с исходным уровнем;

общее снижение среднего балла еженедельной боли в животе на  $\geq 75\%$  по сравнению с исходным уровнем;

вздутие живота, как симптом СРК;

устойчивый ответ в течение трех месяцев исследования

рассматриваемые в целом симптомы СРК (еженедельно);

вздутие живота, как симптом СРК (еженедельно)

боль в животе (ежедневно).

Процент субъектов с эффективным купированием симптомов приведен в табл. 27-29.

Результаты двух исследований показали, что рифаксимин в дозе 550 мг три раза в сутки в течение 14 дней обуславливает статистически значимое купирование симптомов СРК в течение трех месяцев, что подтверждается путем оценки первичных и вторичных критериев.

Первичными и вторичными критериями оценки, анализируемыми в данном исследовании, были эффекты лечения у процентного количества субъектов с эффективным купированием рассматриваемых в целом симптомов СРК, снижением боли в животе и эффективным купированием вздутия живота, как симптома СРК. Эти результаты представлены в Приложениях. Эти данные демонстрируют более высокий процент субъектов, принимающих рифаксимин и отмечающих эффективное купирование рассматриваемых в целом симптомов СРК, боли в животе и вздутия живота.

Пример 7. Купирование боли в животе и снижение ежедневного среднего балла симптомов СРК.

Исследования разработаны для оценки эффективности лечения пероральным рифаксимином в дозе 550 мг три раза в сутки для обеспечения эффективного купирования симптомов СРК в течение трех месяцев. Критерий эффективности основывается на ответах субъектов на вопросы относительно симптомов СРК, предусмотренные еженедельной общей оценкой субъектов (SGA), в течение периода исследования.

Анализ проводили для выявления пациентов, которые отмечали ослабление боли и дискомфорта в животе, связанных с СРК, в зависимости от времени. Кроме того, выявляли субъектов с баллом консистенции стула  $<4$  и снижением ежедневного среднего балла СРК по меньшей мере на 1 пункт.

Результаты исследования представлены в табл. 30-33 и описывают субъектов с баллом консистенции стула  $<4$  и снижением балла боли в животе и симптомов СРК по меньшей мере на 30%.

Соответственно, в настоящем изобретении предлагается способ лечения синдрома раздраженного кишечника (СРК), причем способ включает введение рифаксимины в дозе 550 мг три раза в сутки субъекту, имеющего для этого показания, при этом отмечается снижение балла боли в животе, связанной с СРК, по меньшей мере на 25%, а балл нарушения консистенции стула составляет  $<4$ , тем самым осуществляется лечение СРК. В некоторых вариантах реализации изобретения введение 550 мг рифаксимины три раза в сутки приводит к снижению среднесуточной балльной оценки СРК по меньшей мере на 1 пункт. В некоторых вариантах реализации изобретения введение 550 мг рифаксимины три раза в сутки приводит к снижению боли в животе, связанной с СРК, на 30%. В некоторых вариантах реализации изобретения введение 550 мг рифаксимины три раза в сутки приводит к снижению боли в животе, связанной с СРК, на 35%.

В некоторых вариантах реализации изобретения СРК представляет собой СРК с преобладанием диареи. В некоторых вариантах реализации изобретения СРК представляет собой СРК с чередованием диареи и запоров.

В некоторых вариантах реализации изобретения субъекту вводят рифаксимин в течение от около 14 дней до около 24 месяцев.

В некоторых вариантах реализации изобретения исходные симптомы определяются до начала лечения.

В некоторых вариантах реализации изобретения субъект, подлежащий лечению, является белым.

В некоторых вариантах реализации изобретения в момент времени 1 месяц после лечения рифаксиминотом отмечается снижение боли в животе, связанной с СРК, по меньшей мере на 25%, при этом балльная оценка консистенции стула составляет <4.

В некоторых вариантах реализации изобретения в момент времени 2 месяца после лечения отмечается снижение боли в животе, связанной с СРК, по меньшей мере на 25%, при этом балльная оценка консистенции стула составляет <4.

В некоторых вариантах реализации изобретения в момент времени 3 месяца после лечения отмечается снижение боли в животе, связанной с СРК, по меньшей мере на 25%, при этом балльная оценка консистенции стула составляет <4.

В некоторых вариантах реализации изобретения способ дополнительно включает определение пола субъекта и введение терапевтически эффективного количества рифаксими́на субъекту женского пола.

В некоторых вариантах реализации изобретения способ включает введение субъекту 550 мг рифаксими́на три раза в сутки в течение 14 дней.

В некоторых вариантах реализации изобретения введение 550 мг рифаксими́на три раза в сутки по меньшей мере у 25% пациентов, пролеченных рифаксиминотом, приводит к снижению боли в животе, связанной с СРК, по меньшей мере на 30%, при этом балльная оценка консистенции стула составляет <4, а среднесуточная балльная оценка СРК снижается по меньшей мере на 1 пункт.

В некоторых вариантах реализации изобретения введение 550 мг рифаксими́на три раза в сутки по меньшей мере у 30% пациентов, пролеченных рифаксиминотом, приводит к снижению боли в животе, связанной с СРК, по меньшей мере на 30%, при этом балльная оценка консистенции стула составляет <4, а среднесуточная балльная оценка СРК снижается по меньшей мере на 1 пункт.

В некоторых вариантах реализации изобретения введение 550 мг рифаксими́на три раза в сутки по меньшей мере у 35% пациентов, пролеченных рифаксиминотом, приводит к снижению боли в животе, связанной с СРК, по меньшей мере на 30%, при этом балльная оценка консистенции стула составляет <4, а среднесуточная балльная оценка СРК снижается по меньшей мере на 1 пункт.

Таблица 30

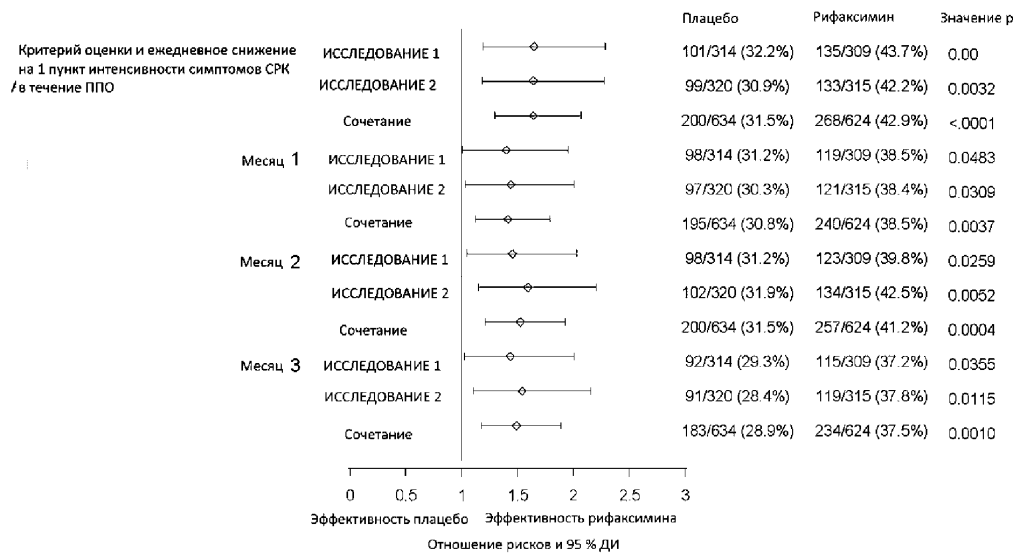


Таблица 31

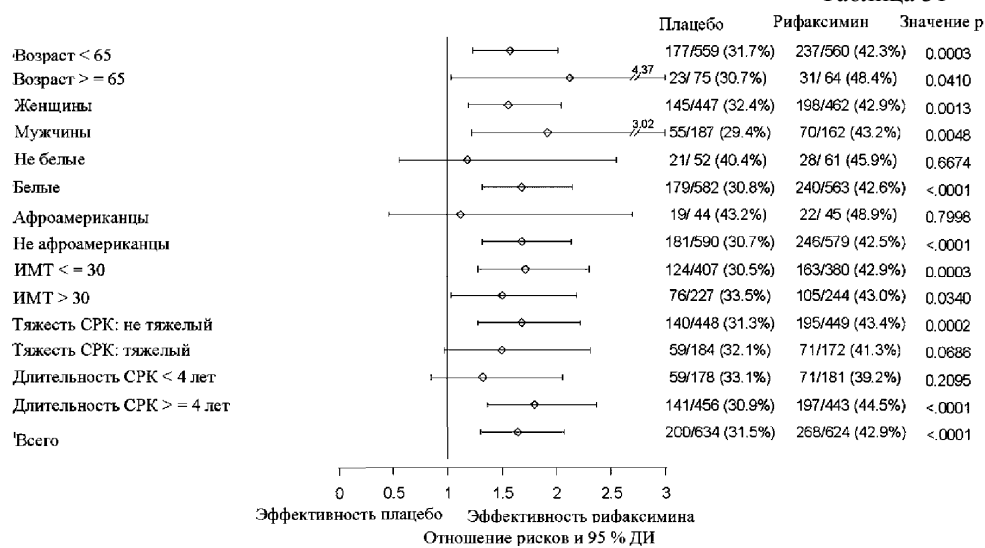


Таблица 32

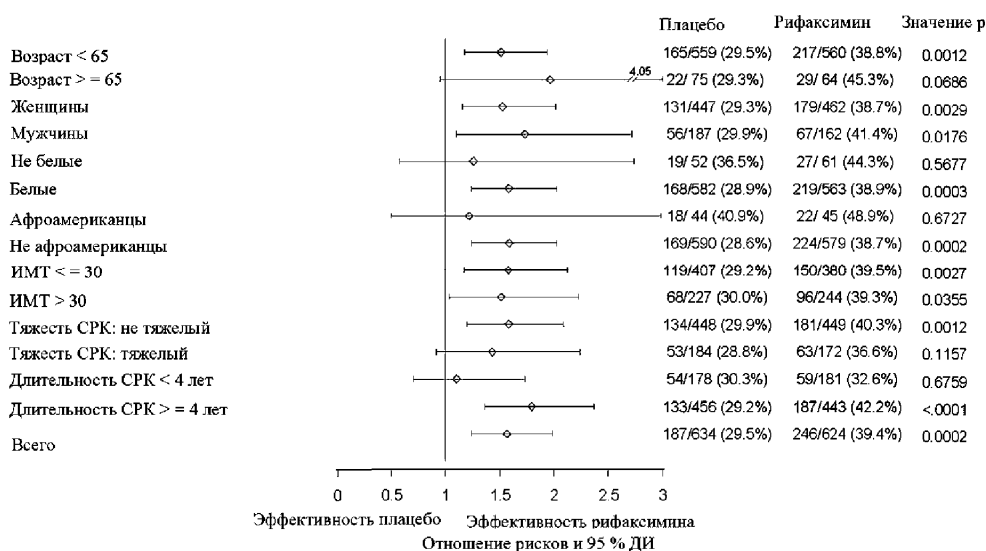
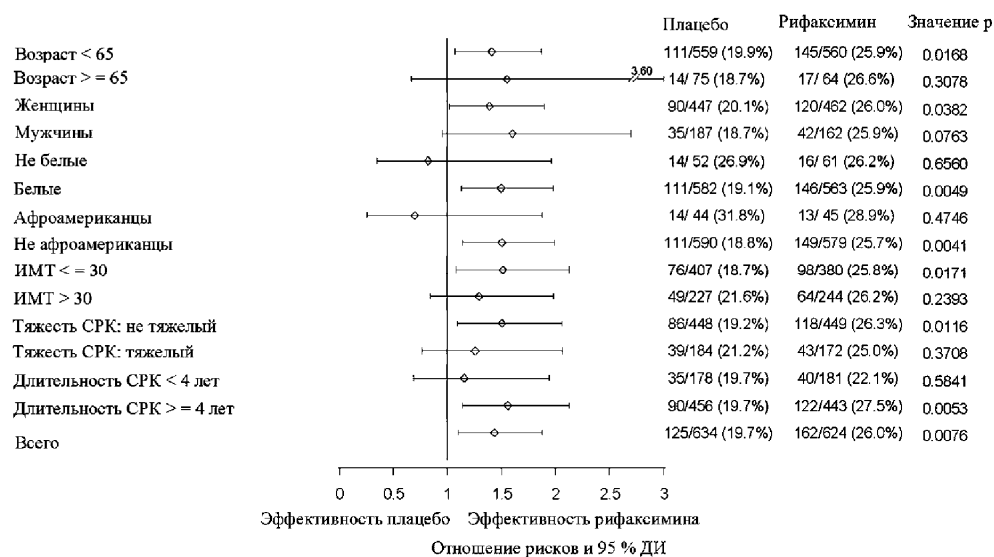


Таблица 33



Пример 8. Повторное лечение пациентов с СРК-Д с применением рифаксимины.

Авторы изобретения разработали способ повторного лечения. Данные, приведенные в табл. 34 (ниже), были приняты во внимание авторами при разработке новых и являющихся предметом предлагаемого изобретения способов повторного лечения, описанных в настоящем документе. Исследование представляет собой многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование у взрослых пациентов с СРК-безЗ, подтвержденным согласно диагностических Римских критериев III. Основной целью исследования является оценка эффективности повторного лечения рифаксимином в дозе 550 мг три раза в сутки у пациентов, которые ответили на первичное лечение рифаксимином. Примерный дизайн исследования показан на фиг. 14.

Таблица 34. Имеющиеся данные относительно повторного применения рифаксимины при СРК

Исследование (продолжительность) Совокупность	Дозы и длительность RFX	Количество курсов повторного лечения	Результаты
Pimentel, et al. (> 6 лет) 169 пациентов с СРК-безЗ (Рим III)	400-550 мг три раза в сутки 14 дней	От 1 до 6 курсов повторного лечения	- Ответ на первичное лечение: 75% (111/148) - Ответ на повторное лечение (по крайней мере 1): > 75% - Первое: 54/65; Второе: 38/40; Третье: 17/18 - Продолжительность эффекта ~ 4 м
Weinstock (> 6 лет) 99 пациентов с СРК-безЗ (Рим II)	1200-1650 мг/сут в течение 10 дней	От 1 до 5 курсов повторного лечения	- Ответ на первичное лечение: 75% (74/99) - 27% не нуждались в повторном лечении - 41% поддерживали ответ в среднем 1,6 года - 51% - всего 1-2 курса повторного лечения за 2 года
Jolley (~1 год) 162 пациента с СРК (Рим III; 28% СРК-Д)	1200 мг/сут в течение 10 дней	2400 мг/сут в течение 10 дней (если нет ответа за 2-4 недели)	Для пациентов СРК-Д: - Ответ на первичное лечение: 56% (25/45) - Ответ на повторное лечение (по крайней мере 1): 54% (13/24) - Полное (> 90%) купирование: 11% (5/45) - Полное (> 90%) купирование при повторном лечении: 13% (3/24)
Yang, et al. (1,25 года) 84 пациентов с СРК (Рим I)	1200 мг/сут в течение 10 дней	1200 мг/сут в течение 10 дней	- Ответ на первичное лечение: 69% (58/84) - Ответ на повторное лечение (по крайней мере 1): 100% - Первое: 16/16; Второе: 4/4 - Первичный ответ на антибиотик за исключением рифаксимины: 38% (27/61) - Ответ на повторное лечение антибиотиком за исключением рифаксимины: 25% (2/8)

Сокращения: СРК=синдром раздраженного кишечника; СРК-безЗ=СРК без запора; СРК-Д=СРК с преобладанием диареи; КГХ=рифаксимин.

Данное исследование состоит из нескольких этапов лечения, и начинается с вводного периода лечения с применением плацебо во время фазы скрининга/лечения 1. Вводный период лечения с применением плацебо включен в дизайн исследования для исключения субъектов из группы потенциальных участников, если они больше не отвечают критериям включения относительно симптомов СРК в конце фазы

скрининга/ лечения 1 (например, при спонтанном улучшении состояния). Пациенты, отвечающие критериям включения, переходят в открытую фазу лечения 2, в которой все субъекты получают рифаксимин в дозе 550 мг три раза в сутки в течение 2 недель, за которыми будет следовать четырехнедельный период наблюдения без лечения. Субъекты, у которых наблюдается эффективность лечения как относительно купирования боли в животе, связанной с СРК, так и улучшения консистенции стула в течение по меньшей мере двух из четырех недель периода последующего наблюдения, классифицируются как такие, которые отвечают на лечение, и продолжают участие в исследовании в поддерживающей фазе 1 без лечения. Субъекты, которые не отвечают на лечение, исключаются из исследования с целью обеспечения обогащенной совокупности пациентов, которые отвечают на лечение рифаксимином. Длительность поддерживающей фазы 1 без лечения является переменной по времени (в общей сложности до 18 недель) и зависит от наличия рецидива (например, отсутствие эффективности лечения как относительно купирования боли в животе, связанной с СРК, так и улучшения консистенции стула).

В ходе фазы лечения 1 для субъектов продолжается заслепленный дизайн приема плацебо. Пациенты с рецидивом входят в фазу лечения в двойном слепом повторном (ДСП) режиме 3. Субъектов рандомизируют в соотношении 1:1 для получения рифаксимины в дозе 550 мг три раза в сутки или плацебо три раза в сутки в течение 2 недель с 4-недельным периодом последующего наблюдения без лечения, а затем вводят во вторую фазу без лечения длительностью до 6 недель (поддерживающая фаза 2).

Все субъекты из поддерживающей фазы 2 входят в фазу лечения SRT 4, в которой они получают такое же лечение, что назначалось раньше (рифаксимин в дозе 550 мг три раза в сутки или плацебо три раза в сутки в течение 2 недель с 4-недельным периодом последующего наблюдения без лечения).

На фиг. 14 представлен дизайн конкретного исследования повторного лечения.

"Субъект, отвечающий на терапию", включает субъекта, у которого отмечается по меньшей мере 2-недельная положительная динамика обоих основных симптомов СРК (например, боли в животе и нарушенной консистенции стула) в течение 4-недельного периода последующего наблюдения без лечения.

Субъекты расцениваются как соответствующие критериям рецидива или "возврата заболевания", если они отмечают рецидив боли в животе ИЛИ нарушения консистенции стула в течение по меньшей мере 3 недель на протяжении 4-недельного периода последующего наблюдения. Аналогичная частота "рецидивов" регистрировалась у пациентов, которые отвечают определению субъектов, отвечающих на лечение, в течение ППО в предыдущих исследованиях относительно обоих определений "рецидива": например, когда рецидив определяется как отсутствие эффективности лечения боли в животе в течение по меньшей мере трех из четырех последовательных недель, или отсутствие эффективности лечения нарушения консистенции стула в течение по меньшей мере трех из четырех последовательных недель. Поэтому для определения факта "рецидива" повторное возникновение обоих симптомов не обязательно.

Фаза лечения 1. Фаза скрининга - во время фазы лечения 1, субъекты "заслепленно" получают дозу плацебо три раза в сутки до 13 дней включительно и отвечают на вопросы относительно симптомов СРК в течение по меньшей мере 7 дней. Потенциальные субъекты могут также пройти колоноскопию, если это необходимо. Вводный период лечения с применением плацебо включен в дизайн исследования для исключения субъектов, у которых отмечается спонтанное улучшение, и для ослабления сильного ответа на плацебо, как правило, наблюдаемого в исследованиях СРК.

Периодический мониторинг безопасности проводится во время каждого визита в клинику.

Фаза лечения 2. Фаза первичного лечения - субъекты, соответствующие критериям отбора, получают двухнедельный курс рифаксимины в дозе 550 мг три раза в сутки с четырехнедельным периодом последующего наблюдения без лечения. В конце фазы первичного лечения и последующего периода наблюдения, субъектов оценивают на предмет наличия ответа на лечение. Субъекты, которые отвечают на лечение, продолжают участие в исследовании в поддерживающей фазе без лечения (т.е., поддерживающей фазе 1), тогда как субъекты, которые не отвечают на лечение, прекращают участие в исследовании.

Поддерживающая фаза 1. Эта фаза непостоянная по длительности для субъектов, что зависит от наличия или отсутствия рецидива симптомов СРК. Субъектов постоянно оценивают на предмет продолжающегося ответа на лечение, а также рецидива симптомов СРК по истечению 2 недель поддерживающей фазы 1. Субъекты, которые соответствуют критериям рецидива, переходят в двойную слепую рандомизированную фазу лечения (первое повторное лечение). Субъекты, которые не соответствуют критериям рецидива к концу поддерживающей фазы 1, могут продолжать участие в исследовании дополнительные 12 недель до момента появления рецидива; или до регистрации соответствия критериям участия в двойной слепой рандомизированной фазе лечения (первое повторное лечение).

Фаза лечения 3. Двойная слепая рандомизированная фаза лечения (первое повторное лечение) и промежуточный анализ - в этой фазе, субъектов, у которых отмечался рецидив во время поддерживающей фазы 1, рандомизируют в соотношении 1:1 для получения рифаксимины в дозе 550 мг три раза в сутки или плацебо три раза в сутки в течение 2 недель с четырехнедельным периодом последующего наблюдения без лечения. Анализ первичной эффективности выполняется в конце фазы лечения 3 (лечение ДСП).

Поддерживающая фаза 2. Пациенты, ответившие на терапию в двойной слепой рандомизированной фазе лечения (первое повторное лечение), соответствуют критериям перехода в поддерживающую фазу 2



и продолжают участие в исследовании в периоде последующего наблюдения без лечения до 8 недель. Субъекты, у которых отмечается рецидив, незамедлительно переходят в фазу второго повторного лечения. Субъекты, которые не соответствуют критериям рецидива в конце 8-недельной поддерживающей фазы 2, исключаются из исследования.

Фаза лечения 4. Фаза второго повторного лечения и фаза окончания исследования - субъекты с рецидивом в поддерживающей фазе 2 соответствуют критериям перехода в фазу второго повторного лечения и получают второе повторное лечение рифаксимином в дозе 550 мг три раза в сутки или плацебо три раза в сутки в течение 2 недель с четырехнедельным периодом последующего наблюдения без лечения. Лечение, назначенное в двойной слепой рандомизированной фазе лечения (первое повторное лечение), продолжается в этой фазе (т.е. субъекты, входящие в фазу лечения 4 будут продолжать получать такое же лечение, что и в фазе лечения 3). В конце этой фазы субъекты подлежат оценке на этапе окончания исследования.

Пациенты, отобранные для включения в исследование, соответствуют диагностическим Римским критериям III относительно СРК-Д. Римские критерии III являются общепринятым существующим стандартом диагностики СРК в клинических условиях и соответствуют рекомендациям FDA. В табл. 4 изложены параметры диагностики и подтипов СРК с использованием Римских критериев III.

Кроме того, при заполнении "Дневника периода определения соответствия критериям отбора", для соответствия запланированным дизайнам исследования необходимо указывать следующие средние баллы ежедневных симптомов СРК во всех категориях:

средний балл боли в животе  $\geq 3$  (по шкале от 0 до 10, в которой 0 указывает на отсутствие боли, а 10 - на самую интенсивную боль, которую только можно представить).

средний балл вздутия живота  $\geq 3$  (шкала: от 0 до 6, градация причиняющего беспокойство вздутия живота, связанного с СРК, которое отмечалось в течение последних 24 ч: 0=совсем не беспокоит, 1=беспокоит крайне незначительно; 2=беспокоит немного; 3=беспокоит умеренно; 4=беспокоит сильно; 5=беспокоит очень сильно; 6=беспокоит крайне сильно).

Балл консистенции стула составляет 6 или больше согласно Бристольской шкале формы стула по меньшей мере 2 из 7 дней (Примечание: субъекты не будут соответствовать критериям отбора, если имеют твердый или комковатый стул [тип 1 или 2 по Бристольской шкале, указывающие на запор] в период определения соответствия критериям отбора).

Критерии исключения включают следующее: наличие в анамнезе пациента СРК с преобладанием запоров; наличие в анамнезе пациента воспалительного заболевания кишечника (ВЗК), сахарный диабет, нестабильные заболевания щитовидной железы, перенесенные операции на брюшной полости, ВИЧ, заболевания почек или печени; и/или продолжающееся применение по меньшей мере одного из следующих лекарственных средств/препаратов: алостерон, тегасерод, лубипростон, антипсихотические средства, спазмолитики, антидепрессанты (кроме стабильной дозы ТСА или SSRI), варфарин, антидиарейные препараты, пробиотики, наркотики, антибиотик в течение предыдущих 14 дней и или рифаксимины в течение предыдущих 60 дней.

Субъекты записывают симптомы СРК в систему интерактивного голосового ответа (IVRS, СИГО) во время скрининга для подтверждения соответствия критериям отбора и должны иметь результат колоноскопии, проведенной в последние 2 года, исключая воспалительные заболевания кишечника или другие причины симптомов СРК. Другие патологические состояния и лекарственные средства, которые могут исказить результаты исследования, исключаются квалифицированными специалистами в области здравоохранения.

#### Критерии оценки

Целями исследования являются: (1) оценка эффективности повторного лечения рифаксимином в дозе 550 мг три раза в сутки у субъектов с СРК-Д, которые ответили на первичное лечение рифаксимином в дозе 550 мг три раза в сутки, и (2), оценка безопасности рифаксимины в дозе 550 мг три раза в сутки у субъектов с СРК-Д.

Первичный критерий оценки представляет собой процент субъектов, которые отвечают на повторное лечение как купированием боли в животе, связанной с СРК, так и улучшением консистенции стула в течение 4-недельного периода последующего наблюдения без лечения (или периода первичной оценки [ППО]) во время фазы лечения в двойном слепом повторном режиме (ДСП).

Вторичные критерии оценки включают:

процент субъектов, которые отвечают на повторную терапию как купированием боли в животе, связанной с СРК, так и нормализацией консистенции стула, с улучшением средних ежедневных показателей оценки симптомов СРК по меньшей мере на 1 пункт в неделю по сравнению с исходным уровнем в ППО в ходе фазы лечения ДСП;

процент субъектов, которые отвечают на повторную терапию купированием вздутия живота в ППО в ходе фазы лечения ДСП;

процент субъектов, которые отвечают на терапию в ППО в ходе фазы лечения ДСП на основании: боли в животе, связанной с СРК,

нарушения консистенции стула,  
симптомов СРК,  
императивных позывов к дефекации.

Время до наступления рецидива следующих симптомов во время фазы лечения 2 и в ходе последующей поддерживающей фазы 1:

боль в животе, связанная с СРК, ИЛИ консистенция стула,  
боли в животе, связанной с СРК,  
нарушения консистенции стула.

Время до наступления рецидива следующих симптомов во время фазы лечения ДСП и в ходе последующей поддерживающей фазы 2:

боль в животе, связанная с СРК, ИЛИ консистенция стула,  
боли в животе, связанной с СРК,  
нарушения консистенции стула.

Изменение следующих симптомов каждую неделю по сравнению с исходным уровнем во всех фазах исследования:

боль в животе,  
нарушения консистенции стула,  
вздутие живота,  
симптомов СРК,  
императивных позывов к дефекации.

#### **Изменение качества жизни по сравнению с исходным уровнем на основании опросника качества жизни с СРК (СРК-КЖ)**

Процент субъектов, ответивших на лечение рифаксимином во время ППО после фазы лечения ДСП, в сравнении с их профилем ответа (да/нет) в течение 4-недельного периода последующего наблюдения без лечения в фазе второго повторного лечения (ВПЛ).

Процент субъектов, которые отвечают на терапию в течение 4-недельного периода последующего наблюдения без лечения в фазе ВПЛ, на основании:

боли в животе, связанной с СРК,  
нарушения консистенции стула,  
симптомов СРК,  
императивных позывов к дефекации.

Общее количество стула типа 1=отдельные твердые комки, похожие на орехи (испражнение затруднено) или типа 2=стул в форме колбасы, но комками, согласно BSS (Бристольской шкале формы стула) в неделю.

#### **Определения критерия эффективности Эффективность лечения**

Еженедельный ответ при анализе первичного критерия оценки определяется на основании вопросов, относящихся к СРК, следующим образом.

Еженедельный эффект лечения боли в животе, связанной с СРК, определяется как улучшение среднего балла боли в животе за неделю на 30% или более по сравнению с исходным уровнем, на основании ответа субъекта на следующий ежедневный вопрос: "Что касается вашего конкретного симптома СРК: боли в животе, оцените по шкале от 0 до 10, какой интенсивностью характеризовалась ваша самая сильная боль в животе, связанная с СРК, в течение последних 24 ч? "Ноль" означает, что вы не ощущали никакой боли вообще; "десять" означает самую интенсивную боль, которую можно только себе представить".

Еженедельный эффект лечения при нарушенной консистенции стула является достигнутым, если у субъекта отмечается сокращение количества испражнений на 50%, оцененных  $\geq 6$  баллов в течение 7 дней по сравнению с исходным уровнем, на основании ответа субъекта на следующий ежедневный вопрос согласно Бристольской шкале формы стула:

"Какова была в целом форма ваших испражнений в течение последних 24 ч по шкале от 1 до 7?  
1=Отдельные твердые комки, похожие на орехи (испражнение затруднено); 2=Колбасовидной формы, но комками; 3=Колбасовидной формы, но с трещинами на поверхности; 4=Колбасовидной или змеевидной формы, гладкие и мягкие; 5=Мягкие комочки с четкими краями (испражнение не затруднено); 6=Рыхлые куски с неровными краями, кашицеобразный стул; 7=Водянистый стул, отсутствие твердых частей; полностью жидкий".

Субъекты, отвечающие на терапию, являются такими, у которых при введении рифаксимины отмечается (1) снижение еженедельного среднего балла "самой интенсивной боли в течение последних 24 ч" на  $\geq 30\%$  по сравнению с исходными уровнями и (2) сокращение на  $\geq 50\%$  количества дней в неделю, по меньшей мере с одним испражнением, при котором стул имеет консистенцию  $\geq$  типа 6 согласно Бристольской шкале формы стула по сравнению с исходным уровнем.

Еженедельный эффект лечения при вздутии живота, связанного с СРК, оценивается с помощью

следующего вопроса: "Что касается вашего конкретного симптома СРК: вздутия живота, оцените по шкале от 0 до 6, сколько беспокойства причинило вам ваше вздутие живота, связанное с СРК, в течение последних 24 ч? 0=совсем не беспокоило, 1=беспокоило крайне незначительно; 2=беспокоило немного; 3=беспокоило умеренно; 4=беспокоило сильно; 5=беспокоило очень сильно; 6=беспокоило крайне сильно". Еженедельный эффект лечения при вздутии живота расценивается достигнутым, если субъект оценивает свое ежедневное вздутие живота, связанное с СРК, как: 0 (совсем не беспокоит) или 1 (беспокоит крайне незначительно) по меньшей мере в течение 50% дней данной недели; ИЛИ 0 (совсем не беспокоит), 1 (беспокоит крайне незначительно) или 2 (беспокоит немного) в течение 100% дней данной недели.

Еженедельный эффект лечения при симптомах СРК (регистрируемых ежедневно) оценивается с помощью следующего вопроса: "Что касается всех ваших симптомов СРК, оцените по шкале от 0 до 6, сколько беспокойства причинили вам ваши симптомы СРК в течение последних 24 ч? 0=совсем не беспокоили, 1=беспокоили крайне незначительно; 2=беспокоили немного; 3=беспокоили умеренно; 4=беспокоили сильно; 5=беспокоили очень сильно; 6=беспокоили крайне сильно". Еженедельный эффект лечения при симптомах СРК расценивается достигнутым, если субъект оценивает свои ежедневные симптомы СРК, как: 0 (совсем не беспокоят) или 1 (беспокоят крайне незначительно) по меньшей мере в течение 50% дней данной недели; ИЛИ 0 (совсем не беспокоят), 1 (беспокоят крайне незначительно) или 2 (беспокоят немного) в течение 100% дней данной недели.

Еженедельный эффект лечения императивных позывов на дефекацию определяется как уменьшение на 30% или более в процентного количества дней с императивными позывами по сравнению с исходным уровнем, на основании ответа субъекта на следующий ежедневный вопрос: "Ощущали ли Вы чувство императивного позыва при каком-либо испражнении кишечника за сегодняшний день? (Да/нет)"

Пациенты расцениваются как отвечающие на лечение в данном месяце, если они дают положительный ответ в течение  $\geq 2$  из 4 недель. Пациенты будут расцениваться как соответствующие критериям рецидива, если эффект лечения боли в животе или нарушения консистенции стула отсутствует в течение по меньшей мере в течение трех недель из 4- недельного периода оценки.

Запланированные поисковые критерии оценки в исследовании включают следующее.

Описательная характеристика процента субъектов, ответивших на лечение рифаксимин (да/нет) после двойной слепой рандомизированной фазы лечения (первое повторное лечение), по сравнению с их профилем ответа (да/нет) в фазе второго повторного лечения.

Оценки биомаркеров.

Критерии оценки безопасности будут включать мониторинг и оценку нежелательных явлений (НЯ), клинических лабораторных показателей, параметров жизненно важных функций и физикальное обследование.

Анализируемая совокупность субъектов и критерии оценки эффективности.

Для оценки эффективности запланированы три анализируемые совокупности субъектов:

ИТТ-совокупность будет включать всех рандомизированных субъектов, которые приняли по меньшей мере одну дозу исследуемого препарата.

Совокупность пациентов с двойным слепым, рандомизированным (первым повторным) лечением будет включать субъектов, которые ответили на первичное лечение, были рандомизированы и получили по меньшей мере одну дозу исследуемого препарата в фазе первого повторного лечения. Эта совокупность будет служить в качестве основной анализируемой совокупности.

Совокупность пациентов со вторым повторным лечением будет включать субъектов, которые ответили на первичное лечение и получили по меньшей мере одну дозу исследуемого препарата в фазе второго повторного лечения.

Анализ первичной эффективности будет проводиться на совокупности пациентов, получающих двойное слепое, рандомизированное (первое повторное) лечение, в конце фазы двойного слепого рандомизированного (первого повторного) лечения. В анализе будет использоваться метод Cochran-Mantel-Haenszel для регуляции центра анализа (PROC FREQ в SAS/STAT). Еженедельный ответ будет расценен как "отсутствие ответа на лечение", если субъект заполняет <4 дней в дневнике.

Лечение субъектов.

Препарат и поставка.

Исследуемый препарат поставляется в виде таблеток, содержащих либо рифаксимин, либо плацебо. Каждая таблетка рифаксимины содержит 550 мг рифаксимины, а также следующие неактивные ингредиенты: коллоидный диоксид кремния, динатрия эдетат, глицерина пальмитостеарат, гипромеллозу, микрокристаллическую целлюлозу, пропиленгликоль, красный оксид железа, натрия крахмалгликолят, тальк и диоксид титана. Также поставляется соответствующее плацебо.

Дозы и схема применения.

Каждый субъект обеспечивается "слепым" исследуемым препаратом.

Все субъекты получают:

плацебо три раза в сутки в течение 13 дней во время фазы лечения 1 и

Рифаксимин 550 мг три раза в сутки в течение 2 недель с 4-недельным периодом наблюдения.

Субъекты, которые переходят в фазу лечения ДСП, рандомизируются в соотношении 1:1 в следующие группы:

Рифаксимин 550 мг три раза в сутки в течение 2 недель с 4-недельным периодом наблюдения, или плацебо три раза в сутки в течение 2 недель с 4-недельным периодом последующего наблюдения.

Во время фазы лечения ДСП/лечения 3 и фаз ВПЛ/лечения 4 каждый субъект обеспечивается исследуемым препаратом в День 1 фазы лечения ДСП и в День 1 фазы ВПЛ. Субъекты, входящие в фазу ВПЛ, продолжают получать такую же терапию, что и в фазе лечения ДСП.

День 1 фазы лечения 2/Исходный уровень.

Относительно субъектов, которые отвечают всем критериям приемлемости для участия в исследовании, необходимо осуществить следующие действия:

Оценка ответов на вопросы о ежедневных симптомах СРК.

Для включения в исследование необходимо, чтобы у субъекта регистрировались следующие средние ежедневные баллы симптомов СРК: (1) средний балл боли в животе больше или равен 3, (2) средний балл вздутия живота больше или равен 3 и (3) консистенция стула типа 6 (мягкие куски с неровными краями, кашицеобразный) или типа 7 (водянистый стул, без каких-либо твердых частей, полностью жидкий) согласно BSS по меньшей мере 2 дня в течение последней недели.

Также может проводиться сбор образца кала для определения наличия кишечных инфекций (например, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella*, *Shigella*, *ovum* и паразитов и/или *Clostridium difficile*), а также заполнение опросника СРК-КЖ.

Поддерживающая фаза I.

Поддерживающая фаза I включает телефонные звонки с целью оценки отсутствия ответа на лечение. Будет осуществляться оценка ответов на вопросы относительно ежедневных симптомов СРК. Если у субъекта отмечается рецидив, необходимо запланировать участие субъекта в фазе лечения 3.

Фаза лечения 3.

В этой фазе необходимо выполнить следующее: оценка ответов на вопросы относительно ежедневных симптомов СРК; сбор образца кала; выполнение физикального обследования, ориентированного на выявление симптомов; а также заполнение опросника СРК-КЖ.

Фаза окончания лечения 3.

В этой фазе выполняется следующее: (1) сбор образцов кала, и (2) оценка ответов на вопросы относительно ежедневных симптомов СРК.

Поддерживающая фаза 2.

Поддерживающая фаза 2 включает последующее наблюдение и оценку рецидива, а также заполнение опросника СРК-КЖ.

Фаза лечения 4.

В этой фазе выполняется следующее: (1) оценка приверженности к лечению и ответов на вопросы относительно ежедневных симптомов СРК, и (2) заполнение опросника СРК-КЖ.

Фаза окончания лечения 3.

В этой фазе выполняется следующее: (1) физикальное обследование, ориентированное на выявление симптомов, и (2) оценка ответов на вопросы относительно ежедневных симптомов СРК.

Фаза наблюдения при окончании исследования.

Визит ОИ (окончания исследования, EOS) состоит из следующих действий: выполнение физикального обследования; заполнение опросника СРК-КЖ и сбор образца кала.

Оценка эффективности.

Для оценки эффективности собирают и анализируют данные о ежедневных симптомах СРК.

Вопросы относительно ежедневных симптомов СРК включают:

Сколько актов дефекации у Вас было в течение последних 24 ч?

Оцените по шкале от 0 до 7 форму Вашего наименее сформированного стула в течение последних 24 ч:

1=отдельные твердые комки, похожие на орехи (испражнение затруднено),

2=стул в форме колбасы, но комками,

3=колбасовидной формы, но с трещинами на поверхности,

4=колбасовидной или змеевидной формы, гладкий и мягкий,

5=мягкие комочки с четкими краями (испражнение не затруднено),

6=рыхлые куски с неровными краями, кашицеобразный стул,

7=водянистый стул, отсутствие твердых частей; полностью жидкий.

Ощущали или испытывали ли Вы чувство императивного позыва при каком-либо испражнении кишечника в течение последних 24 ч? Да/нет

Что касается вашего конкретного симптома СРК: боли в животе, оцените по шкале от 0 до 10, какой интенсивностью характеризовалась ваша самая сильная боль в животе, связанная с СРК, в течение последних 24 ч? "Ноль" означает, что вы не ощущали никакой боли вообще; "десять" означает самую интенсивную боль, которую можно только себе представить. Что касается вашего конкретного симптома СРК: вздутия живота, оцените по шкале от 0 до 6, сколько беспокойства причинило вам ваше вздутие

живота, связанное с СРК, в течение последних 24 ч?

- 0=совсем не беспокоило,
- 1=беспокоило крайне незначительно,
- 2=беспокоило немного,
- 3=беспокоило умеренно,
- 4=беспокоило сильно,
- 5=беспокоило очень сильно,
- 6=беспокоило крайне сильно.

Что касается всех ваших симптомов СРК, оцените по шкале от 0 до 6, сколько беспокойства причинили вам ваши симптомы СРК в течение последних 24 ч?

- 0=совсем не беспокоили;
- 1=беспокоили крайне незначительно;
- 2=беспокоили немного;
- 3=беспокоили умеренно;
- 4=беспокоили сильно;
- 5=беспокоили очень сильно;
- 6=беспокоили крайне сильно.

Соответственно, в настоящем документе описано рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, в котором будут участвовать около 250 исследовательских центров по всей территории Соединенных Штатов. Первичный критерий оценки представляет собой процент субъектов, которые отвечают на повторное лечение как купированием боли в животе, связанной с СРК, так И улучшением консистенции стула в течение 4-недельного периода последующего наблюдения без лечения (период первичной оценки или ППО) во время фазы лечения в двойном слепом повторном (или ДСП) режиме. Ключевые вторичные критерии оценки: 1) процент субъектов, которые отвечают на повторную терапию как купированием боли в животе, связанной с СРК, так И нормализацией консистенции стула, с улучшением средних ежедневных показателей оценки симптомов СРК по меньшей мере на 1 пункт в неделю по сравнению с исходным уровнем в ППО в ходе фазы лечения ДСП и 2) процент субъектов, которые отвечают на повторную терапию купированием вздутия живота в ППО в ходе фазы лечения ДСП.

Пример 9. Эффект лечения, выражающийся в устойчивом ответе относительно рецидива симптомов от недели 7 до недели 12 включительно, после периода первичной оценки.

Оценка участников исследования проводилась после периода первичной оценки в исследовании, описанного в примерах 5-7. Субъекты, получающие рифаксимин для лечения СРК, характеризовались устойчивым ответом. В частности, субъект имел устойчивый ответ в течение любого четырехнедельного периода исследования. Субъекты без рецидивов определяются как лица, характеризующиеся балльной оценкой консистенции стула меньше 4, снижением балла боли в животе по меньшей мере на 30 процентов или и тем, и другим. Результаты приведены в табл. 35 и 36.

Таблица 35

Критерий оценки	Цикл 4 недель	Плацебо (n=634)		Рифаксимин (n=624)	
		Без рецидива	Рецидив	Без рецидива	Рецидив
Нарушение консистенции стула	Недели 4-7	432 (68,1%)	8 (1,3%)	492 (78,8%)	8 (1,3%)
	Недели 5-8	424 (66,9%)	13 (2,1%)	484 (77,6%)	13 (2,1%)
	Недели 6-9	411 (64,8%)	16 (2,5%)	471 (75,5%)	16 (2,6%)
	Недели 7-10	395 (62,3%)	9 (1,4%)	455 (72,9%)	9 (1,4%)
	Недели 8-11	386 (60,9%)	7 (1,1%)	446 (71,5%)	3 (0,5%)
	Недели 9-12	379 (59,8%)	8 (1,3%)	443 (71,0%)	13 (2,1%)
	Устойчивый длительный ответ	371 (58,5%)		430 (68,9%)	
	Боль в животе	Недели 4-7	270 (42,6%)	22 (3,5%)	324 (51,9%)
Недели 5-8		248 (39,1%)	11 (1,7%)	300 (48,1%)	19 (3,0%)
Недели 6-9		237 (37,4%)	7 (1,1%)	281 (45,0%)	15 (2,4%)
Недели 7-10		230 (36,3%)	12 (1,9%)	266 (42,6%)	15 (2,4%)
Недели 8-11		218 (34,4%)	11 (1,7%)	251 (40,2%)	14 (2,2%)
Недели 9-12		207 (32,6%)	9 (1,4%)	237 (38,0%)	14 (2,2%)
Устойчивый длительный ответ		198 (31,2%)		223 (35,7%)	
Боль в животе и нарушение консистенции стула		Недели 4-7	239 (37,7%)	17 (2,7%)	301 (48,2%)
	Недели 5-8	222 (35,0%)	10 (1,6%)	278 (44,6%)	20 (3,2%)
	Недели 6-9	212 (33,4%)	7 (1,1%)	258 (41,3%)	14 (2,2%)
	Недели 7-10	205 (32,3%)	14 (2,2%)	244 (39,1%)	11 (1,8%)
	Недели 8-11	191 (30,1%)	10 (1,6%)	233 (37,3%)	14 (2,2%)
	Недели 9-12	181 (28,5%)	9 (1,4%)	219 (35,1%)	12 (1,9%)
	Устойчивый длительный ответ	172 (27,1%)		207 (33,2%)	

Таблица 36. Результаты первого и второго исследований

Критерий оценки	Цикл 4 недель	Рифаксимин (n=624)	
		Без рецидива	Рецидив
Боль в животе или нарушение консистенции стула	Недели 2-5	286 (45,8%)	12 (1,9%)
	Недели 3-6	274 (43,9%)	23 (3,7%)
	Недели 4-7	251 (40,2%)	17 (2,7%)
	Недели 5-8	234 (37,5%)	16 (2,6%)
	Недели 6-9	218 (34,9%)	10 (1,6%)
	Недели 7-10	208 (33,3%)	10 (1,6%)
	Недели 8-11	198 (31,7%)	8 (1,3%)
	Недели 9-12	190 (30,4%)	10 (1,6%)
	Устойчивый длительный ответ	180 (28,8%)	

Пример 10. Стабильность или снижение частоты возникновения общераспространенных инфекций у субъектов с циррозом, получающих длительное лечение рифаксимином.

Пациенты с циррозом могут иметь повышенный риск развития инфекций и последующих госпитализаций, что приводит к увеличению смертности. Продемонстрировано, что длительное лечение рифаксимином (RFX) в дозе 550 мг два раза в сутки обеспечивало непрерывную профилактику печеночной энцефалопатии (ПЭ) и снижение риска госпитализации пациентов с циррозом в открытом поддерживающем исследовании (ОПИ), проводимом после рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования (РКИ). Описание ОПИ и РКИ можно найти в публикации WO 2011/005388, "Methods of treating hepatic encephalopathy," которая включена в настоящее описание посредством ссылки во всей ее полноте. В приведенном ниже анализе, изучали влияние длительного лечения RFX на частоту инфицирования и применение антибиотиков.

Пациенты с циррозом печени и  $\geq 2$  явными эпизодами ПЭ в течение 12 месяцев были включены в РКИ (RFX=140; плацебо [PBO]=159); 170 новых пациентов, в дополнение к 70 пациентам на RFX и 82 пациентам на ПБО, которые прекратили участие в РКИ, были включены в ОПИ. "Группа всех RFX" (n=392) состояла из пациентов, получающих RFX в обоих исследованиях. Частоту инфицирования относительно человеко-лет воздействия (ЧЛВ) сравнивали между РКИ и группами всех RFX, и исследовали применение антибиотиков в динамике.

За 6 месяцев РКИ экспозиция RFX составила 50 ЧЛВ против 46 ЧЛВ в группе PBO. Медиана длительного воздействия RFX составила=427 (2-1427) дней, или 510 ЧЛВ. Установлено, что в целом частота инфицирования ниже у пациентов, которые длительно получают RFX, по сравнению с пациентами как из группы PBO, так и RFX РКИ. У пациентов с циррозом в долгосрочной динамике наблюдалось снижение или стабильность частоты возникновения общераспространенных инфекций (табл. 37). В целом, применение антибиотиков (пероральных и внутривенных) оставалось на том же уровне или снижалось с течением времени.

Таблица 37. Площадь под кривой и средневзвешенные по времени значения венозных концентраций аммиака (ИТТ-совокупность субъектов)

Термин, N (частота*)	РКИ Пациенты		Все RFX Пациенты (n=392) ЧЛВ=510
	PBO (n=159) ЧЛВ=46	RFX (n=140) ЧЛВ=50	
Любая инфекция	49 (0,132)	46 (0,112)	214 (0,072)
Целлюлит	3 (0,066)	3 (0,006)	34 (0,071)
Инфекция <i>C. difficile</i>	0	2 (0,040)	6 (0,012)
Перитонит	6 (0,131)	3 (0,060)	22 (0,044)
Пневмония	1 (0,022)	4 (0,080)	42 (0,084)
Сепсис/септический шок	5 (0,109)	2 (0,040)	31 (0,062)
Инфекция мочевыводительной системы/почек	14 (0,320)	9 (0,187)	83 (0,193)

\*Частота рассчитывается как количество субъектов/ЧЛВ.

Полученные результаты демонстрируют, что длительное лечение рифаксимином в дозе 550 мг два раза в сутки не оказывает неблагоприятного воздействия на частоту инфекции и не обуславливает необходимость усиления антибиотикотерапии у пациентов с циррозом, имеющих ПЭ.

Пример 11. Лечение инфекций, вызванных *C. Difficile*.

Проведено двойное слепое, рандомизированное исследование не меньшей эффективности 10-дневного лечения инфекции *C. difficile* рифаксимином в дозе 400 мг три раза в сутки в сравнении с ванкомицином в дозе 125 мг четыре раза в сутки.

Критерии отбора.

Критериями включения в исследование были следующие:

возраст  $\geq 18$  лет;

наличие острой диареи при скрининге, определяемое как  $\geq 3$  испражнений с неоформленным стулом в течение последних 24 ч, и по меньшей мере одного из признаков кишечной инфекции (лихорадка, тошнота, потеря аппетита, рвота и тяжелый болевой синдром/дискомфорт в животе); и положительный анализ стула на токсин *C. diff*.

Критерий оценки.

Первичным критерием оценки в исследовании был процент субъектов, достигших клинической эффективности. В частности, клиническая эффективность определялась как отсутствие сильно выраженной боли в животе при оценке излечения (ОИ) или отсутствие лихорадки ( $<38^{\circ}\text{C}$ ) при ОИ, или  $< 3$  испражнений с неоформленным стулом при ОИ.

Предел не меньшей эффективности для первичного критерия оценки определялся как нижняя граница 95% ДИ дельты выше -15%.

В исследование было включено 238 субъектов, половина из которых получала рифаксимин (400 мг три раза в сутки), а другая половина - ванкомицин (125 мг четыре раза в сутки). В табл. 38 представлена демографическая характеристика субъектов, вовлеченных в исследование.

Таблица 38

	Рифаксимин (n=117)	Ванкомицин (n=115)	Всего (n=232)
Возраст (среднее, СО)	58,9 (16,2)	60,0 (18,1)	59,5 (17,1)
Возрастная группа			
<65	74 (63%)	65 (57%)	139 (60%)
$\geq 65$	43 (37%)	50 (43%)	93 (40)
Пол			
Мужчины	43 (37%)	48 (42%)	91 (39%)
Женщины	74 (63%)	67 (58%)	141 (61%)
Расовая принадлежность			
Белые	103 (88%)	102 (89%)	205 (88%)
Небелые	14 (12%)	13 (11%)	27 (12%)

Характеристики субъектов, вовлеченных в исследование, на исходном уровне приведены в табл. 39. Таблица 39

	Рифаксимин (n=117)	Ванкомицин (n=115)	Всего (n=232)
Лихорадка			
Да	7 (6%)	5 (4%)	12 (5%)
Нет	110 (94%)	110 (96%)	220 (95%)
Пролеченная ранее w/ <i>C. Diff</i>			
Да	23 (20%)	25 (22%)	48 (21%)
Нет	94 (80%)	90 (78%)	184 (79%)
Препарат, применявшийся для лечения			
Метронидазол	22 (19%)	22 (19%)	44 (19%)
Метронидазол	2 (2%)	3 (3%)	5 (2%)
Ванкомицин	3 (3%)	0	3 (1%)
Прочие			

Как показано в табл. 38 и 39, демографические и исходные характеристики были сходными между группами; большинство субъектов (92,7%) имели умеренную тяжесть инфекции CDI.

Клиническая эффективность лечения CDI рифаксимином приведена в табл. 40. Клиническая эффективность определялась как: отсутствие сильно выраженной боли в животе при ОИ или отсутствие лихо-



радки (< 38°C) при ОИ, или < 3 испражнений с неоформленным стулом при ОИ. Оценка излечения определяется как день 14±1 день.

Таблица 40

	Рифаксимин (n=117)	Ванкомицин (n=115)	Отличие в лечении (95% ДИ)
Клиническая эффективность [1]	67 (57%)	73 (64%)	-6,2%
Да	50 (43%)	42 (37%)	(-18,8%; 6,4%)
Нет			

В табл. 41 представлена краткая информация о кишечных симптомах при ОИ.

Таблица 41

	Рифаксимин (n=117)	Ванкомицин (n=115)	Отличие в лечении (95% ДИ)
Сильно выраженная боль в животе /дискомфорт	n=108 80 (74%)	n=111 95 (86%)	-11,5%
Нет	28 (26%)	16 (14%)	(-22,1%; -0,98%)
Да			
Лихорадка	n=108	n=111	-7,5%
Нет	98 (91%)	109 (98%)	(-13,5%; -1,5%)
Да	10 (9%)	2 (2%)	
С диареей	n=108	n=111	-1,5%
Нет	86 (80%)	90 (81%)	(-12,0%; 9,1%)
Да	22 (20%)	21 (19%)	

В табл. 42 и 43 приведен анализ в подгруппах относительно диареи при ОИ.

Таблица 42

	Рифаксимин	Ванкомицин	Отличие в лечении (95% ДИ)
Возрастная группа			
<65	n=69	n=62	-3,8%
Без диареи	53 (77%)	50 (81%)	(-17,8%; 10,2%)
С диареей	16 (23%)	12 (19%)	3,0%
>=65	n=39	n=49	(-12,7%; 18,7%)
Без диареи	33 (85%)	40 (82%)	
С диареей	6 (15%)	9 (18%)	
Пол			
Мужчины	n=40	n=47	1,3%
Без диареи	32 (80%)	37 (79%)	(-15,8%; 18,3%)
С диареей	8 (20%)	10 (21%)	-3,4%
Женщины	n= 68	n=64	(-16,7%; 9,9%)
Без диареи	54 (79%)	53 (83%)	
С диареей	14 (21%)	11 (17%)	

Таблица 43

	Рифаксимин	Ванкомицин	Отличие в лечении (95% ДИ)
Возрастная группа			
<65	n=69	n=62	-3,8%
Без диареи	53 (77%)	50 (81%)	(-17,8%; 10,2%)
С диареей	16 (23%)	12 (19%)	3,0%
>=65	n=39	n=49	(-12,7%; 18,7%)
Без диареи	33 (85%)	40 (82%)	
С диареей	6 (15%)	9 (18%)	
Пол			
Мужчины	n=40	n=47	1,3%
Без диареи	32 (80%)	37 (79%)	(-15,8%; 18,3%)
С диареей	8 (20%)	10 (21%)	-3,4%
Женщины	n= 68	n=64	(-16,7%; 9,9%)
Без диареи	54 (79%)	53 (83%)	
С диареей	14 (21%)	11 (17%)	

В табл. 44 приведены результаты анализа для определения процента субъектов, имеющих рецидив CDI. Рецидив определялся как появление диареи и положительный анализ кала на токсин *C. diff.*, которые регистрировались после клинической эффективности первичного лечения.

Таблица 44

	Рифаксимин (n=67)	Ванкомицин (n=73)	Отличие в лечении (95% ДИ)
Без рецидива	61 (91%)	63 (86%)	4,7%
Рецидив	6 (9%)	10 (14%)	(-5,7%; 15,2%)

Данные о субъектах со всеобъемлющим излечением от диареи, приведены в табл. 45. Всеобъемлющее излечение от диареи определяли у субъектов, которые излечились от диареи на момент ОИ без дальнейшего рецидива в периоде последующего наблюдения.

Таблица 45

	Рифаксимин (n=117)	Ванкомицин (n=115)	Отличие в лечении (95% ДИ)
Рассматриваемое в целом излечение от диареи	83 (71%)	85 (74%)	-3,0%
Да	34 (29%)	30 (26%)	(-14,5%; 8,5%)
Нет			

В табл. 46 приведена частота рецидивов CDI на человеко-лет.

Таблица 46

	Рифаксимин (n=117)	Ванкомицин (n=115)	Отличие в лечении (95% ДИ)
Рецидив			
Да	6 (5%)	10 (7%)	
Нет	111 (95%)	105 (93%)	
Частота рецидивов на человеко-лет воздействия	0,613	0,912	0,67 (соотношение) (0,24; 1,86)

Количество субъектов с продолжающимся патологическим состоянием приведено в табл. 47.

Таблица 47

	Рифаксимин (n=117)	Ванкомицин (n=115)	Отличие в лечении (95% ДИ)
Продолжающееся патологическое состояние [1]	90 (77%)	99 (86%)	-9,2%
Нет	27 (23%)	16 (14%)	(-19,1%; 0,8%)
Да			

В табл. 48 приведены результаты эффективности с учетом сопутствующего применения лекарственных средств.

Таблица 48

	Рифаксимин (n=117)	Ванкомицин (n=115)	Отличие в лечении (95% ДИ)
Клиническая эффективность			
Да	58 (50%)	69 (60%)	-10,4%
Нет	59 (50%)	46 (40%)	(-23,2%; 2,3%)
С диареей	n=109	n=112	-8,1%
Нет	71 (65%)	82 (73%)	(-20,2%; 4,1%)
Да	38 (35%)	30 (27%)	

В табл. 49 приведено количество испражнений с неоформленным стулом в течение периода лечения.

Таблица 49

	Рифаксимин (n=117)	Ванкомицин (n=115)	Отличие в лечении (95% ДИ) Соотношение (95% ДИ)
Скорректированное среднее количество испражнений с неоформленным стулом - ANOVA [1]	2,36	1,90	0,46 (-0,08; 1,00) 1,20 (0,90; 1,59)
Общее отличие в лечении по количеству испражнений с неоформленным стулом - смешанная модель [2]			0,32 (-0,08; 0,72) 1,22 (0,96; 1,56)

[1] В качестве основных эффектов модель ANOVA включала лечение и центр.

[2] В качестве фиксированных эффектов модель смешанных эффектов включала лечение, центр и день исследования.

Анализ времени до последнего неоформленного стула.

На фиг. 16 показано количество дней между началом двойного слепого лечения и последнего неоформленного стула до достижения клинической эффективности. Данные субъекты, которые завершили участие в исследовании без достижения клинической эффективности, были проанализированы на день 14.

Анализ времени до устранения диарей.

На фиг. 17 показано количество дней между началом двойного слепого лечения и устранения диареи, которое определяли как отсутствие неоформленного стула в течение по меньшей мере 48 ч до дня 10.

На фиг. 18 показано среднее количество испражнений с неоформленным стулом на день исследования.

Результаты этого исследования демонстрируют, что рифаксимин является эффективным для лечения CDI и рецидива CDI. Кроме того, результаты показывают, что рифаксимин сравним с ванкомицином в лечении CDI. Подтверждающие доказательства этого эффекта также наблюдались в исследованиях, которые были проведены с целью определения безопасности и эффективности применения рифаксимицина для лечения пациентов, страдающих печеночной энцефалопатией (ПЭ). В исследовании ПЭ отмечено, что частота выявления инфекции, вызванной *S. difficile*, была значительно ниже у пациентов, получавших рифаксимин, по сравнению с пациентами, получавшими лактулозу ( $p < 0,007$ ).

Пример 12. Анализ эффективности и безопасности повторного лечения рифаксимином.

В настоящем документе описан анализ эффективности и безопасности повторного лечения рифаксимином в дозе 550 мг три раза в сутки у пациентов с синдромом раздраженного кишечника с диареей (СРК-Д). Исследование представляло собой многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование у взрослых пациентов с СРК-безЗ. Продолжительность исследования составляла до 51 недели, с участием около 600 пациентов. Они включали совокупную выборку "пациентов с назначенным исследуемым лечением" (ИТТ), составляющую 328 субъектов, которые получали рифаксимин, и 308 субъектов, получавших плацебо. Фаза второго повторного лечения включала 295 субъектов, которые получали рифаксимин, и 283 субъекта, получавших плацебо.

Примерный дизайн исследования показан на фиг. 19.

В настоящем документе описаны успешные результаты исследования, в котором подтверждается эффективность и безопасность повторного лечения рифаксимином в дозе 550 мг три раза в сутки (трижды в сутки) в течение 14 дней у пациентов с синдромом раздраженного кишечника с диареей, или СРК-Д, которые отвечают на курс первичного лечения рифаксимином в дозе 550 мг три раза в сутки в течение 14 дней. В настоящем исследовании статистически значимая большая процентная часть субъектов, получающих рифаксимин (по сравнению с плацебо), ответили на повторное лечение при анализе критерия оценки, заключающегося в купировании боли в животе, связанной с СРК, и улучшении консистенции стула в течение 4-недельного периода последующего наблюдения без лечения (период первичной оценки или ППО) во время фазы лечения в двойном слепом повторном режиме.

Фаза лечения 1 или скрининга состоит из 7-13 дней, предшествующих Дню 1 исследования. В одном исследовании термин "субъект, отвечающий на терапию", включал субъекта, у которого отмечалась по меньшей мере 2-недельная положительная динамика обеих основных симптомов СРК (например, боли в животе и нарушенной консистенции стула) в течение 4-недельного периода последующего наблю-

дения без лечения.

В другом исследовании термин "субъект, отвечающий на терапию", включал субъекта, у которого отмечалась по меньшей мере 2-недельная положительная динамика одного из основных симптомов СРК (например, боли в животе или нарушенной консистенции стула) в течение 4-недельного периода последующего наблюдения без лечения.

Субъекты, отвечающие на терапию, во время фазы лечения 2 были включены в поддерживающую фазу 1 и оценивались на предмет безопасности, эффективности и рецидива в течение 18 недель. Субъекты, не отвечающие на терапию, исключались из исследования и входили в фазу последующего наблюдения при окончании исследования (ОИ).

Целью исследования являлась оценка безопасности и эффективности повторного лечения рифаксимин в дозе 550 мг три раза в сутки у пациентов, которые ответили на первичное лечение рифаксимин. Оценивали процент субъектов, которые ответили на повторное лечение как купированием боли в животе, связанной с СРК, так и улучшением консистенции стула в течение 4-недельного периода последующего наблюдения без лечения (период первичной оценки или ППО) при ДСП- (двойном слепом повторном) режиме фазы лечения 3.

Кроме того, оценивали процент субъектов, которые ответили на лечение либо купированием боли в животе, связанной с СРК, либо улучшением консистенции стула в течение 4-недельного периода последующего наблюдения без лечения (период первичной оценки или ППО) при ДСП- (двойном слепом повторном) режиме фазы лечения 3.

Кроме того, оценивали процент субъектов, которые положительно ответили на лечение как купированием боли в животе, связанной с СРК, так и улучшением консистенции стула в течение ППО и фазы ДСП-лечения 3, и не имели рецидива до конца поддерживающей фазы 2 и продолжали отвечать на лечение без наступления рецидива до конца Недели 6 фазы ДСП-лечения 4. Этот анализ продемонстрировал эффективность профилактики боли в животе, связанной с СРК, и нарушения консистенции стула. В этом анализе, если у субъекта отсутствовал еженедельный ответ на лечение либо боли в животе, либо нарушенной консистенции стула в течение по меньшей мере 3 недель на протяжении цикла последовательных 4 недель периода оценки, такой субъект расценивался как имеющий рецидив.

Кроме того, оценивали процент субъектов, которые ответили на повторное лечение как купированием боли в животе, связанной с СРК, так и улучшением консистенции стула в течение ППО в фазе ДСП-лечения 3, и не имели рецидива до конца поддерживающей фазы 2. Установлено, что эти субъекты демонстрировали устойчивое купирование симптомов СРК.

Кроме того, оценивали процент субъектов, которые ответили на повторную терапию купированием вздутия живота в ППО в ходе фазы ДСП-лечения 3.

Безопасность оценивалась путем анализа частоты, интенсивности и типа нежелательных явлений (НЯ), таких как, например, изменения лабораторных показателей по сравнению с исходным уровнем (гематология, клиническая химия, анализ мочи), изменения жизненно важных показателей по сравнению с исходным уровнем и изменения результатов физикального осмотра по сравнению с исходным уровнем.

Совокупность субъектов для оценки безопасности состояла из субъектов, которые были включены в исследование и приняли по меньшей мере одну дозу исследуемого препарата в фазе лечения 2.

Совокупность "пациентов с назначенным исследуемым лечением" (ИТТ-совокупность) включала субъектов, которые были рандомизированы и получили по меньшей мере одну дозу исследуемого препарата в фазе лечения 3/ДСП-лечения. Эти субъекты представляли собой основную анализируемую совокупность. Анализ эффективности проводился на ИТТ-совокупности пациентов.

Оценки безопасности основывались на частоте, интенсивности и типе НЯ, а также клинически значимых изменениях жизненно важных показателей и клинических результатов лабораторных исследований.

Табл. 50-53 ниже показывают, что рифаксимин является эффективным для лечения симптомов боли в животе и нарушения консистенции стула, связанных с СРК, в фазе первого повторного лечения, а также для лечения субъектов, которые вошли в фазу второго повторного лечения.

Табл. 50-53 также показывают, что рифаксимин является эффективным для лечения симптомов боли в животе, связанных с СРК, в фазе первого повторного лечения, а также для лечения субъектов, которые вошли в фазу второго повторного лечения.

Табл. 51 показывает, что рифаксимин является эффективным для лечения симптомов боли в животе, связанных с СРК, в фазе первого повторного лечения, а также для лечения субъектов, которые вошли в фазу второго повторного лечения.

Таблица 50. Анализ эффективности в зависимости от лечения: субъекты (%), которые ответили на лечение купированием боли в животе, связанной с СРК, и улучшением консистенции стула в течение периода первичной оценки (недели от 3 до 6) во время фазы двойного слепого повторного лечения

ITT-совокупность субъектов

Критерий оценки	Плацебо ДС (n=308) n/n (%)	ДС Рифаксимин 550 мг три раза в сутки (n=328) n/n (%)	Значение p
Субъекты с ответом на лечение: купирование боли в животе, связанной с СРК, и улучшение консистенции стула	77/308 (25,0%)	107/328 (32,6%)	0,0232
Субъекты с ответом на лечение: купирование боли в животе, связанной с СРК	130/308 (42,2%)	166/328 (50,6%)	0,0348
Субъекты с ответом на лечение: улучшение консистенции стула	111/308 (36,0%)	138/328 (42,1%)	0,081

Таблица 51. Субъекты (%), которые ответили на лечение купированием боли в животе, связанной с СРК, и улучшением консистенции стула в течение периода первичной оценки (недели от 3 до 6) во время фазы двойного слепого повторного лечения (анализ LOCF) ITT-совокупность субъектов

Критерий оценки	Плацебо ДС (n=308) n/n (%)	ДС Рифаксимин 550 мг три раза в сутки (n=328) n/n (%)	Значение p
Субъекты с ответом на лечение: купирование боли в животе, связанной с СРК, и улучшение консистенции стула	79/308 (25,6%)	116/328 (35,4%)	0,0051
Субъекты с ответом на лечение: купирование боли в животе, связанной с СРК	135/308 (43,8%)	173/328 (52,7%)	0,0254
Субъекты с ответом на лечение: улучшение консистенции стула	114/308 (37,0%)	148/328 (45,1%)	0,0241

Таблица 52. Субъекты (%), которые ответили на лечение купированием симптома СРК, в течение недели 3 по неделю 6 во время фазы второго повторного лечения, в зависимости от получаемой терапии, и критерий оценки (анализ наихудшего случая) Совокупность: субъекты, вошедшие в фазу второго повторного лечения

Критерий оценки	Плацебо ДС (n=283) n/n (%)	ДС Рифаксимин 550 мг три раза в сутки (n=295) n/n (%)	Значение p
Субъекты с ответом на лечение: купирование боли в животе, связанной с СРК, и улучшение консистенции стула	77/283 (27,2%)	104/295 (35,3%)	0,0263
Субъекты с ответом на лечение: купирование боли в животе, связанной с СРК	119/283 (42,0%)	151/295 (51,2%)	0,0235
Субъекты с ответом на лечение: улучшение консистенции стула	101/283 (35,7%)	126/295 (42,7%)	0,0606

Таблица 53. Субъекты (%), которые ответили на лечение купированием симптома СРК, в течение недели 3 по неделю 6 включительно во время фазы второго повторного лечения, в зависимости от получаемой терапии, и критерий оценки (LOCF анализ) Совокупность: Субъекты, вошедшие в фазу второго повторного лечения

Критерий оценки	Плацебо ДС (n=283) n/n (%)	ДС Рифаксимин 550 мг три раза в сутки (n=295) n/n (%)	Значение p
Субъекты с ответом на лечение: купирование боли в животе, связанной с СРК, и улучшение консистенции стула	82/283 (29,0%)	109/295 (36,9%)	0,0302
Субъекты с ответом на лечение: купирование боли в животе, связанной с СРК	126/283 (44,5%)	155/295 (52,5%)	0,0439
Субъекты с ответом на лечение: улучшение консистенции стула	108/283 (38,2%)	133/295 (45,1%)	0,0668

В этом исследовании безопасность рифаксими́на при повторном лечении продемонстрирована с помощью анализа частоты нежелательных явлений, которая в целом регистрировалась ниже, чем в группе плацебо. В ряде случаев частота нежелательных явлений ниже уровня плацебо.

Пример 13. Ингибирование эффлюксного транспорта рифаксими́на ингибиторами р-гликопротеина *in vitro*.

Рифаксимин является субстратом для Р-гликопротеина *in vitro* в клетках Сасо-2, представляющих собой клеточную линию эпителиальной колоректальной аденокарциномы человека, а также в мембранных везикулах. Роль рифаксими́на как субстрата, вероятно, способствует его минимальному системному воздействию после перорального введения. В проведенном исследовании, направленном на изучение того факта, являлся ли рифаксимин субстратом и/или ингибитором человеческого эффлюксного транспортера Р-гликопротеина в клетках Сасо-2, рифаксимин продемонстрировал гораздо более низкую апикально-базолатеральную (абсорбционную) проницаемость, чем базолатерально-апикальную (эффлюксную) проницаемость во всех 3 анализируемых концентрациях (0,5; 5 и 50 мкМ или 0,4; 4; 40 мкг/мл), что указывает на то, что один или более транспортеров участвуют в эффлюксном транспорте рифаксими́на через монослии Сасо-2. Фактическая проницаемость в абсорбционном направлении была минимальной, около  $1 \times 10^{-6}$  см/с, что свидетельствует о том, что низкое системное воздействие рифаксими́на у человека после перорального введения зависит главным образом от его ограниченной транслокации через кишечную стенку.

Таким образом, двунаправленную проницаемость рифаксими́на также исследовали в присутствии двух мощных ингибиторов Р-гликопротеина: GF120918 и верапами́ла. Табл. 54 иллюстрирует среднее эффлюксное отношение (ЭО) рифаксими́на отдельно и в комбинации с GF120918 и верапами́лом *in vitro* в клетках Сасо. ЭО представляет собой отношение эффлюксной проницаемости (базолатерально-апикальной, Б-А) к абсорбционной проницаемости (апикально-базолатеральной, А-Б), причем значения  $> 1$  свидетельствуют о большем эффлюксе, чем абсорбции. Высокая степень эффлюксной проницаемости рифаксими́на (5 мкМ) в клетках Сасо подтверждается средним эффлюксным отношением (ЭО) из 135 в первом эксперименте (цикл 1) и средним ЭО из 79 во втором эксперименте (цикл 2). Рифаксимин (5 мкМ) в присутствии ингибиторов Р-гликопротеина GF120918 (Elaclidar, 0,5 мкМ) и верапами́ла (60 мкМ) уменьшал ЭО рифаксими́на в 8-12 раз в цикле 1 и в 3-6 раз в цикле 2.

Таблица 54. Ингибирование Р-гликопротеином транспорта рифаксими́на в клетках Сасо  
Специфические ингибиторы

	ЭО рифаксимин	ЭО рифаксимин + верапамил	ЭО рифаксимин +GF120918
Цикл 1, среднее $\pm$ со	134,54 $\pm$ 0,1	10,89 $\pm$ 0,2	16,48 $\pm$ 0,17
Цикл 2, среднее $\pm$ со	78,53 $\pm$ 0,32	11,56 $\pm$ 0,28	29,68 $\pm$ 0,11

Примечание: Эффлюксное отношение (ЭО) представляет собой отношение эффлюксной проницаемости (базолатерально-апикальной, Б-А) к абсорбционной проницаемости (апикально-базолатеральной, А-Б).

Сокращения:

1.  $ЭО_{\text{рифаксимин}}$  = Эффлюксное отношение во время инкубации с рифаксимином.
2.  $ЭО_{\text{рифаксимин+верапамил}}$  = Эффлюксное отношение во время инкубации с рифаксимином в присутствии верапамила, являющегося ингибитором Р-гликопротеина.
3.  $ЭО_{\text{рифаксимин+GF120918}}$  = Эффлюксное отношение во время инкубации с рифаксимином в присутствии GF120918, являющегося ингибитором Р-гликопротеина.
4. Pgp = Р-гликопротеин.
5. CO = стандартное отклонение.

Эффлюксное отношение рифаксимиона, рассчитанное как базолатерально-апикальная (Б-А) проницаемость, разделенная на апикально-базолатеральную (А-Б) проницаемость], уменьшалось в присутствии обоих ингибиторов, наталкивая на предположение о том, что проницаемость рифаксимиона будет изменяться при ингибировании Р-гликопротеина, но ингибирование наблюдалось лишь частичное. Максимальное наблюдаемое эффлюксное отношение (Б-А/А-Б), равное 12, достигалось в присутствии 60 мкМ верапамила, а 30 - в присутствии 0,5 мкМ GF120918. При полном ингибировании Р-гликопротеина (которое может произойти под действием любого ингибитора при этих концентрациях), соотношение будет снижаться до около 1. Кроме того, в присутствии ингибиторов эффлюксная проницаемость (Б-А) не изменялась или уменьшалась лишь незначительно.

Максимальное ингибирование эффлюксной проницаемости рифаксимиона в результате ингибирования Р-гликопротеина верапамилем было 12-кратным в клетках Caco; поэтому, если этот эффект *in vitro* был предиктором влияния ингибирования Р-гликопротеина на фармакокинетику рифаксимиона *in vivo*, прогнозируемое значение  $C_{\text{max}}$  после однократной дозы 550 мг натошак у здоровых субъектов должно увеличиться до 49,2 нг/мл или будет ниже максимального воздействия, наблюдаемого в клиническом исследовании фармакокинетики рифаксимиона. Учитывая обнаружение высокой эффлюксной проницаемости рифаксимиона *in vitro*, в исследовании было предложено оценить эффект ингибирования эффлюксного транспорта на концентрации рифаксимиона в плазме *in vivo*.

Пример 14. Влияние введения ингибитора Р-гликопротеина на фармакокинетику рифаксимиона, вводимого перорально.

Было проведено исследование для оценки влияния вводимого перорально циклоспорина на фармакокинетику вводимого перорально рифаксимиона у здоровых добровольцев. Цель данного исследования состояла в том, чтобы определить, изменяет ли пероральный циклоспорин в дозе 600 мг фармакокинетику однократной пероральной дозы 550 мг рифаксимиона у здоровых субъектов мужского и женского пола. Изменения фармакокинетики рифаксимиона в результате сопутствующего введения циклоспорина свидетельствуют о диспозициональных изменениях вследствие ингибирования Р-гликопротеина.

В исследовании *in vitro* (пример 1) диапазон изменений эффлюксного отношения, наблюдаемых в условиях ингибирования Р-гликопротеина, составлял около 3-12 раз; поэтому, если максимальное 12-кратное изменение эффлюксного отношения *in vitro* является предиктором влияния ингибирования Р-гликопротеина на фармакокинетику рифаксимиона *in vivo*, прогнозируемое значение  $C_{\text{max}}$  после однократной дозы 550 мг натошак у здоровых субъектов должно увеличиться от 4,1 нг/мл до 49,2 нг/мл или будет ниже максимального воздействия, наблюдаемого в клиническом исследовании фармакокинетики рифаксимиона. Таким образом, предполагается, что однократная доза рифаксимиона 550 мг у здоровых лиц является безопасной в условиях ингибирования Р-гликопротеина.

Это было одноцентровое, открытое, рандомизированное, двунаправленное, перекрестное исследование фармакокинетического лекарственного взаимодействия, с двумя периодами, 1 фазы, изучающее эффект перорального циклоспорина в дозе 600 мг на фармакокинетику однократной пероральной дозы рифаксимиона 550 мг у здоровых субъектов. Субъектами, подходящими для участия в исследовании, были здоровые мужчины и женщины в возрасте от 18 до 45 лет. Субъекты перорально получали однократную дозу рифаксимиона 550 мг в таблетке в качестве монотерапии или с однократной пероральной дозой циклоспорина 600 мг (поставляется как НЕОРАЛ (NEORAL®) капсулы по 100 мг). Субъекты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу 1 (День 1: только рифаксимин; День 8: рифаксимин+циклоспорин) или в группу 2 (День 1: рифаксимин+циклоспорин; 8-й день: только рифаксимин). 2 периода введения доз были разделены интервалом в 7 дней. Образцы крови для фармакокинетического анализа концентраций рифаксимиона в плазме собирали перед введением дозы (непосредственно перед введением) и через 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2; 3; 4; 6; 8; 12; 16; 20; 24; 32; 48 ч после введения дозы в день 1 и день 8, с окном  $\pm 0,05$  ч до 6 ч после введения дозы,  $\pm 0,25$  ч от момента времени 6 ч до момента времени 24 ч, и  $\pm 2$  ч для моментов времени 32 и 48 ч с целью определения концентраций рифаксимиона и циклоспорина в плазме. Субъектов в течение ночи ( $\geq 8$  ч) контролировали на предмет воздержания от пищи перед введением дозы и в течение 4 ч после приема препарата, тогда как употребление воды было разрешено без ограничения. Субъекты оставались в клиническом исследовательском центре со дня 0 до утра дня 3, и со дня 7 по день 10 включительно. С целью последующего мониторинга за субъектами через 3 (+1) дня после выписки с ними устанавливали телефонный контакт, что было частью их участия в исследовании. Продолжительность исследования составляла до 35 дней, включая 21-

дневное скрининговое окно, введение дозы на день 1, 7-дневный период отмывания, введение дозы на день 8, выписку из клиники на день 10, и 3 (+1)-дневный период последующего наблюдения после выписки. Схематическое изображение дизайна исследования приведено на фиг. 1.

В этом исследовании было запланировано определение следующих фармакокинетических параметров для рифаксими́на:

$AUC_{0-t}$ : Площадь под кривой концентрации в плазме в зависимости от кривой времени от момента времени 0 (перед введением дозы) до последней поддающейся количественному определению точки концентрация-время.

$AUC_{0-\infty}$ : Площадь под кривой концентрации в плазме в зависимости от кривой времени от момента времени 0 (перед введением дозы) до временной бесконечности.

$C_{max}$ : Максимальная наблюдаемая концентрация в плазме крови.

$CL/F$ : кажущийся общий клиренс, рассчитанный как доза/ $AUC_{0-\infty}$ .

$\lambda_z$ : конечная или распределительная константа скорости.

$T_{max}$ : время до  $C_{max}$ .

$t_{1/2}$ : конечный или распределительный период полураспада.

Критерии оценки безопасности были следующими.

Частота нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ), возникших в процессе лечения, сгруппированных по системам организма, связь с исследуемым препаратом, а также тяжесть.

Изменения показателей клинических лабораторных исследований по сравнению с исходным уровнем: гематологии, клинической химии, анализа мочи на день 10 или при исключении из исследования.

Изменения параметров жизненно важных функций по сравнению с исходным уровнем до дня 10 включительно или до исключения из исследования.

Результаты физикального осмотра.

Тридцать субъектов получили по меньшей мере 1 дозу исследуемого препарата, из которых двадцать семь субъектов завершили исследование и были включены в группу фармакокинетической оценки. В табл. 55 приведены фармакокинетические параметры однократной дозы рифаксими́на после введения 550 мг рифаксими́на в качестве монотерапии и после введения 550 мг рифаксими́на+600 мг циклоспори́на. Средние арифметические значения  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  и  $AUC_{0-\infty}$  для рифаксими́на были заметно выше после комбинированного введения рифаксими́на с циклоспори́ном по сравнению с введением одного рифаксими́на. Например, после введения однократной дозы рифаксими́на в комбинации с циклоспори́ном среднее значение  $C_{max}$  составляло 40,0 нг/мл, а средняя  $AUC_{0-\infty}$  - 314 нг·ч/мл. В отличие от этого, после введения однократной дозы только рифаксими́на среднее значение  $C_{max}$  составляло 0,48 нг/мл, а средняя  $AUC_{0-\infty}$  - 2,53 нг·ч/мл.

Поскольку значение  $t_{1/2}$  эквивалентно  $\ln 2/\lambda_z$ , различия в  $\lambda_z$  для рифаксими́на между видами лечения отражают различия в  $t_{1/2}$  рифаксими́на. Различия в  $\lambda_z$  между рифаксими́ном, вводимым в комбинации с циклоспори́ном, и рифаксими́ном, вводимым в качестве монотерапии, были статистически значимыми. Соответственно, значение  $t_{1/2}$  для рифаксими́на было значительно больше после введения рифаксими́на в комбинации с циклоспори́ном ( $t_{1/2}=6,61$  ч) по сравнению с введением одного рифаксими́на ( $t_{1/2}=2,86$  ч). Также установлено, что медиана  $T_{max}$  рифаксими́на значительно больше после введения рифаксими́на в комбинации с циклоспори́ном ( $T_{max}=2$  ч) по сравнению с введением одного рифаксими́на ( $T_{max}=1$  ч).



Таблица 55. Фармакокинетические параметры однократных доз рифаксими́на после введения 550 мг рифаксими́на в качестве монотерапии или после введения 550 мг рифаксими́на в комбинации с 600 мг циклоспори́на

Параметр	Рифаксимин в качестве монотерапии				Рифаксимин+Циклоспорин <sup>c</sup>			
	Среднее значение	СО	КВ %	N	Среднее значение	СО	КВ %	N
$C_{\max}$ , нг/мл	0,480	0,241	50,2	27	40,0	13,4	33,6	27
$T_{\max}$ <sup>a</sup> , ч	1,00	(0,25-6,00)	Н/П	27	2,00	(1,00-6,00)	Н/П	27
$AUC_{0-t}$ , нг·ч/мл	1,53	1,12	73,2	27	311	128	41,1	27
$AUC_{0-\infty}$ , нг·ч/мл	2,54	2,04	80,3	27	314	129	41,0	27
CL/F, л/мин	5740	3510	61,1	27	33,8	13,5	40,0	27
$\lambda_z$ , ч <sup>-1</sup>	0,242	0,146	60,3	27	0,105	0,0375	35,7	27
$t_{1/2}$ <sup>b</sup> , ч	2,86	1,74	60,8	27	6,61	2,39	36,2	27
Rsq	0,926	0,0796	0,59	27	0,992	0,00502	0,507	27

<sup>a</sup> →Выражается в среднем значении и с указанием диапазона.  
<sup>b</sup> →Выражается в виде гармонического среднего и псевдостандартного отклонения на основе дисперсии расщепленной выборки.  
<sup>c</sup> → 600 мг циклоспори́на, вводимого перорально в комбинации с рифаксими́ном.  
Сокращения:  
1.  $AUC_{0-t}$ =Площадь под кривой концентрации в плазме в зависимости от кривой времени от момента времени 0 (перед введением дозы) до последней поддающейся количественному определению точки "концентрация в плазме-время"  
2.  $AUC_{0-\infty}$ =AUC от времени 0 (перед введением дозы) до временной бесконечности  
3. CL/F=кажущийся общий клиренс  
4.  $C_{\max}$ = максимальная наблюдаемая концентрация в плазме крови  
5.  $\lambda_z$ =конечная или распределительная константа скорости  
6. Н/П=Не применимо  
7. Rsq=коэффициент детерминации из расчета линейной регрессии  $\lambda_z$   
8.  $t_{1/2}$ =конечный или распределительный период полураспада  
9.  $T_{\max}$ =время до  $C_{\max}$ .

Для сравнения, после однократного введения субъектам пероральной дозы 550 мг натошак и после приема пищи значения средней площади под кривой "концентрация в плазме в зависимости от кривой времени" (AUC) от времени 0 (перед введением дозы) до временной бесконечности ( $AUC_{0-\infty}$ ) составили 11,1 нг·ч/мл и 22,5 нг·ч/мл, соответственно. Схемы, предусматривающие введение многократных доз два раза в сутки (дважды в сутки) или 3 раза в день (трижды в сутки) здоровым субъектам, обуславливали средние значения AUC 12,3 нг·ч/мл ( $AUC_{\text{тау}}$ , стационарное состояние) и 9,3 нг·ч/мл ( $AUC_{\text{тау}}$ , стационарное состояние), соответственно. У субъектов с СРК-безЗ регистрировались значения  $AUC_{\text{тау}}$ , составляющие 9,69 нг·ч/мл и 16,0 нг·ч/мл после однократной дозы и многократных доз два раза в сутки соответственно, свидетельствуя о коэффициенте накопления (Rc; многократная доза  $AUC_{\text{тау}}$ /однократная доза  $AUC_{\text{тау}}$ ), составляющему 1,77. У пациентов с печеночной недостаточностью, системное воздействие определяется выше, чем у здоровых субъектов или субъектов с синдромом раздраженного кишечника без запоров, но в тоже время регистрируется низким. После введения повторной дозы 550 мг по схеме "два раза в сутки" субъектам с нарушенной функцией печени, средние значения  $AUC_{\text{тау}}$  в стационарном состоянии регистрировались на уровне 118 нг·ч/мл, 161 нг·ч/мл и 246 нг·ч/мл при классе А по Чайлд-Пью, классе В по Чайлд-Пью и классе С по Чайлд-Пью, соответственно.

В табл. 56 представлены соотношения среднегеометрических величин (ССВ) анализируемого лечения к эталонному лечению (т.е., рифаксими́на в комбинации с циклоспори́ном [анализируемое лечение], к рифаксими́ну в качестве монотерапии [эталонное лечение]) для  $C_{\max}$ ,  $AUC_{0-t}$ , и  $AUC_{0-\infty}$  и 90% ДИ для ССВ; и результаты статистических тестов для определения различий в параметрах рифаксими́на после введения однократных доз рифаксими́на как монотерапии в сравнении с рифаксими́ном в комбинации с циклоспори́ном. Системное воздействие рифаксими́на было заметно выше после комбинированного введения рифаксими́на с циклоспори́ном по сравнению с введением одного рифаксими́на. Соотношения среднегеометрических величин для рифаксими́на в комбинации с циклоспори́ном (анализируемое лечение) по сравнению с рифаксими́ном как монотерапией (эталонное лечение) продемонстрировали, что при комбинации с циклоспори́ном значения  $C_{\max}$ ,  $AUC_{0-t}$  и  $AUC_{0-\infty}$  рифаксими́на увеличивались в 88, 239, и 149 раз соответственно.

Кроме того, как показано в табл. 5, верхние пределы 90% доверительных интервалов (ДИ) ССВ (соотношения "анализируемое лечение/эталонное лечение") для  $C_{\max}$ ,  $AUC_{0-t}$ , и  $AUC_{0-\infty}$  рифаксими́на были больше, чем 125% верхней границы 80% - 125% ДИ диапазона биоэквивалентности после введения ри-

факсимины в комбинации с циклоспорином (анализируемое лечение) по сравнению с рифаксимином как монотерапией (эталонное лечение). Таким образом, в соответствии с 80% - 125% правилом биоэквивалентности, циклоспорин в дозе 600 мг увеличивал системное воздействие рифаксимины; результат согласуется с циклоспорин-опосредованным ингибированием Р-гликопротеин-опосредованного эффлюксного транспорта рифаксимины из эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта (пример 2).

Таблица 56. Соотношения среднегеометрических величин (ССВ, рифаксимин+циклоспорин [анализируемое лечение] к рифаксимины как монотерапии [эталонное лечение]) и 90% доверительные интервалы для ССВ

Параметр	Лечение	Геометрическое среднее, рассчитанное методом наименьших квадратов (LSM) <sup>a</sup>	ССВ <sup>b</sup>	90% ДИ для ССВ		р-значение <sup>c</sup>	Мощность <sup>d</sup>
				Нижний предел	Верхний предел		
C <sub>max</sub> , нг/мл	Рифаксимин как монотерапия	0,429					
	Рифаксимин+Циклоспорин	37,9	8831	7615	10242	~0	80,2
AUC <sub>0-t</sub> , нг·ч/мл	Рифаксимин как монотерапия	1,20					
	Рифаксимин+Циклоспорин	287	23868	19405	29359	~0	55,3
AUC <sub>0-∞</sub> , нг·ч/мл	Рифаксимин как монотерапия	1,95					
	Рифаксимин+Циклоспорин	291	14901	11850	18738	~0	48,4

<sup>a</sup> Геометрическое среднее, рассчитанное методом наименьших квадратов.

<sup>b</sup> Соотношение среднегеометрических величин рифаксимины в комбинации с циклоспорином (анализируемое лечение) к рифаксимины как монотерапии (эталонное лечение); выраженное в процентах.

<sup>c</sup> р-значение для анализируемой разности параметра, преобразованного натуральным логарифмом, между рифаксимином в комбинации с циклоспорином (анализируемое лечение) и рифаксимином в качестве монотерапии (эталонное лечение) с использованием методики 2 односторонних t-критериев и анализа модели разброса результатов исследования с фиксированным эффектом относительно лечения.

<sup>d</sup> Выраженное в процентах.

Сокращения:

1. C<sub>max</sub> = максимальная наблюдаемая концентрация в плазме крови
2. AUC<sub>0-∞</sub> = площадь под кривой концентрации в плазме в зависимости от кривой времени от момента времени 0 (перед введением дозы) до временной бесконечности
3. AUC<sub>0-t</sub> = AUC от времени 0 (перед введением дозы) до последней поддающейся количественному определению точки "концентрация в плазме-время".

В заключение, системное воздействие рифаксимины в данном исследовании (измеряемое с помощью C<sub>max</sub> и AUC<sub>0-∞</sub> плазмы) увеличивалось после комбинированного введения рифаксимины с циклоспорином.

В общей сложности у 27 субъектов (90%) в исследовании отмечались нежелательные явления, возникшие в процессе лечения (НЯВЛ). У большинства пациентов НЯВЛ регистрировались в периоде лечения рифаксимином в комбинации с циклоспорином (27 из 29 субъектов; 93%). В противоположность этому, только у 7 субъектов (25%) отмечались НЯВЛ в периоде лечения рифаксимином. Наиболее часто встречающимися НЯВЛ (>10% субъектов) были: чувство жара (53%), тошнота (47%), головная боль (33%), першение в горле (27%), боль в месте пункции сосуда (17%), рвота (17%), дискомфорт в животе (13%), головокружение (13%) и парестезия (13%). Большинство НЯВЛ возникали в периоде лечения рифаксимины в комбинации с циклоспорином. Спектр НЯ, наблюдаемый в этом периоде лечения, соответствовал спектру НЯ, наблюдаемому в предыдущих клинических исследованиях с циклоспорином.

Большинство НЯВЛ в исследовании были оценены исследователем как связанные с препаратом; также как и все НЯВЛ, НЯВЛ, связанные с препаратом, чаще возникали в период лечения рифаксимином в комбинации с циклоспорином. В целом, в исследовании не регистрировалось каких-либо серьезных НЯВЛ, СНЯ или смерти, а большинство явлений характеризовались умеренной интенсивностью. Во время исследования у субъектов наблюдались только минимальные изменения результатов лабораторных анализов и не было каких-либо клинически значимых тенденций в любой период лечения. Ни один результат лабораторного анализа не был рассмотрен исследователем как НЯВЛ.

Данные in vitro свидетельствуют о том, что влияние ингибирования Р-гликопротеина в клинических условиях, вероятно, было незначительным. Кроме того, учитывая низкий уровень системного воздействия рифаксимины после перорального введения, ожидается, что любой эффект ингибирования Р-гликопротеина ограничивается взаимодействием в просвете кишечника, в отличие от системных эффектов. Однако ингибирование Р-гликопротеина in vivo в результате однократного перорального приема циклоспорины в дозе 600 мг приводило к значительному увеличению системного воздействия рифаксимины. Взятые в целом, результаты этого исследования показывают, что однократная пероральная доза

циклоспорина 600 мг значительно увеличивала системное воздействие ( $C_{\max}$  и AUC), а также конечный период полураспада рифаксими́на после введения однократной дозы 550 мг. У здоровых субъектов рифаксимин оказывает минимальное системное воздействие; в присутствии циклоспорина средние значения  $C_{\max}$  и  $AUC_{t-\infty}$  составляли 40 нг/мл и 314 нг·ч/мл, соответственно. Эти воздействия были сопоставимы с теми, которые наблюдались у субъектов с нарушением функции печени (средние значения  $C_{\max}$  и  $AUC_{t-\infty}$  у субъектов с классом С по Чайлд-Пью, получающих рифаксимин в дозе 550 мг два раза в сутки, в стационарном состоянии составляли 39,7 нг/мл и 257 нг·ч/мл, соответственно). Кроме того, период полураспада рифаксими́на в плазме в присутствии циклоспорина (6,61 ч) регистрировался выше, чем у здоровых субъектов, и был сопоставим с 6,35-часовым средним периодом полураспада у субъектов с нарушением функции печени класса С по Чайлд-Пью. Эти сравнения показывают, что максимальный эффект ингибирования Р-гликопротеина *in vivo* сопоставим с эффектами, наблюдаемыми при нарушении функции печени.

Поскольку местом действия рифаксими́на является просвет желудочно-кишечного тракта, влияние ингибирования Р-гликопротеина на эффективность не ожидается. Кроме того, не прогнозируется и неблагоприятное влияние характерного увеличения воздействия на профиль безопасности рифаксими́на; тем не менее, тем, пациентам, которые одновременно принимают вещество, являющееся известным ингибитором Р-гликопротеина, рифаксимин следует вводить с осторожностью. Нежелательные эффекты, наблюдаемые при ингибировании Р-гликопротеина в настоящем исследовании, соответствуют информации о лекарственном препарате и клинически наблюдаемым эффектам типичного ингибитора циклоспорина.

В качестве дополнительного факта, многочисленные исследования продемонстрировали согласованный эффект Р-гликопротеина и СYP3A4 на распределение субстрата (Benetetal.2004. IntJPharm 277(12):3-9). Поскольку циклоспорин, как сообщалось, ингибирует СYP3A4-опосредованный метаболизм, а также транспорт Р-гликопротеина, сила его влияния на воздействие рифаксими́на может быть опосредована ингибированием этого пути, а также ингибированием Р-гликопротеина (Amundsenetal. 2012. DrugMetabolismandDisposition 40(4):655-661).

Пример 15. Совместное применение рифаксими́на с ингибиторами Р-гликопротеина.

Совместное применение рифаксими́на с препаратами, которые являются ингибиторами Р-гликопротеина, может значительно увеличить системное воздействие рифаксими́на. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении рифаксими́на и ингибитора Р-гликопротеина, такого как, например, циклоспорин. У пациентов с нарушением функции печени потенциальный аддитивный эффект снижения метаболизма и одновременно вводимых ингибиторов Р-гликопротеина может дополнительно увеличить системное воздействие рифаксими́на.

Как описано ниже, исследование *in vitro* показало, что рифаксимин является субстратом Р-гликопротеина. Кроме того, совместное введение циклоспорина, являющегося сильным ингибитором Р-гликопротеина, с рифаксими́ном приводило к 83-кратному и 124-кратному увеличению среднего  $C_{\max}$  и AUC рифаксими́на у здоровых субъектов.

Исследования *in vitro* также продемонстрировали, что рифаксимин не ингибирует изоферменты 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и СYP3A4 цитохрома P450 в диапазоне концентраций от 2 до 200 нг/мл. Рифаксимин не ингибирует эти ферменты *in vitro*.

Исследование *in vivo* показало, что рифаксимин индуцирует СYP3A4, однако, у пациентов с нормальной функцией печени индуцирование СYP3A4 рифаксими́ном не ожидается. Тем не менее, это следует учитывать при введении рифаксими́на одновременно с субстратами СYP3A4 субъектам с нарушенной функцией печени, которые получают повышенные концентрации рифаксими́на.

Для снижения развития резистентных к препарату бактерий и поддержания эффективности рифаксими́на и других антибактериальных препаратов, рифаксимин следует использовать только для лечения или профилактики инфекций, бактериальная этиология которых доказана или предполагается с большой вероятностью.

Как описано в настоящем документе, рифаксимин следует применять для лечения пациентов 12 лет и старше. Кроме того, рифаксимин не следует вводить субъектам с гиперчувствительностью к рифаксими́ну, рифамициновым антимикробным агентам или любому из компонентов рифаксими́на.

В других вариантах реализации изобретения наблюдается повышение системного воздействия у пациентов с тяжелым нарушением функции печени, поэтому следует проявлять осторожность при введении рифаксими́на пациентам с тяжелым нарушением функции печени (класс С по Чайлд-Пью).

Введение рифаксими́на беременным крысам и кроликам в дозах, вызывающих снижение прироста массы тела, приводило к порокам развития органа зрения как у крыс, так и у кроликов. Дополнительные пороки развития, наблюдающиеся у плодов кроликов, включали расщепление неба, поясничный сколиоз, брахигнатию, дефект межжелудочковой перегородки, и большое предсердие.

Пороки развития плодов крыс наблюдались в исследовании беременных крыс, получавших высокую дозу, которая соответствовала 16-кратной терапевтической дозе для пациентов с диареей или 1-кратной терапевтической дозе для пациентов с печеночной энцефалопатией (на основании сравнении

AUC плазмы). Пороки развития плодов у кроликов наблюдались у тех беременных кроликов, которым вводили средние и высокие дозы, которые соответствовали 1- или 2-кратной терапевтической дозе для пациентов с диареей или менее 0,1-кратной дозе для пациентов с печеночной энцефалопатией, что основывалось на сравнении AUC плазмы. В крысят от беременных/кормящих самок крыс, которым вводили препарат в самой высокой дозе в период от гестации до 20 дня после родов, постнатальных эффектов на развитие не наблюдалось, при этом доза соответствовала примерно 16-кратной терапевтической дозе для пациентов с диареей путешественников (на основании AUC) или примерно 1-кратным AUC, полученным из терапевтических доз для пациентов с печеночной энцефалопатией.

В контролируемом исследовании применения рифаксими́на в дозе 550 мг при печеночной энцефалопатии, 19,4% субъектов были в возрасте 65 лет и старше, в то время как 2,3% - 75 лет и старше. В целом в этом исследовании различий в параметрах безопасности или эффективности между пожилыми субъектами и субъектами более молодого возраста не обнаружено; другие зарегистрированные клинические данные также не указывали на различия в ответах на лечение между пожилыми и более молодыми пациентами, но не исключали более высокую чувствительность у некоторых пожилых людей.

Пример 16.

Эти критерии оценивали купирование симптомов в течение периода первичной оценки (ППО) в фазе первого повторного лечения и профилактику последующих симптомов рецидива (у лиц с купированными симптомами) в ходе:

двойной слепой фазы исследования (тип ответа - устойчивый и длительный): процент субъектов, которые соответствовали комплексному критерию оценки FDA относительно положительного ответа на лечение с купированием боли в животе, связанной с СРК, и улучшением консистенции стула в течение ППО в фазе первого повторного двойного слепого плацебо-контролируемого лечения, и продолжали отвечать без рецидива до конца недели 6 после второго повторного двойного слепого, плацебо-контролируемого лечения. Полученные результаты указывают на значительно больший процент субъектов, пролеченных рифаксими́ном и соответствующих этому критерию оценки, по сравнению с субъектами, получавшими плацебо ( $p=0,0068$ );

двойного слепого повторного лечения и последующего наблюдения (тип ответа - устойчивый): процент субъектов, которые соответствовали комплексному критерию оценки FDA относительно положительного ответа на лечение с купированием боли в животе, связанной с СРК, и улучшением консистенции стула в течение ППО в фазе первого повторного двойного слепого плацебо-контролируемого лечения, и продолжали отвечать без рецидива до конца недели 12, независимо от какого-либо дополнительного лечения. Полученные результаты указывают на значительно больший процент субъектов, пролеченных рифаксими́ном и соответствующих этому критерию оценки, по сравнению с субъектами, получавшими плацебо ( $p$ -значение=0,0419).

В целом полученные данные показывают, что у субъектов с СРК-Д эффективность сохраняется после повторного лечения рифаксими́ном на срок до 3 циклов лечения, без признаков значительного воздействия на возникновение патогена, восприимчивость к патогену или общую микробную популяцию в образцах кала или соскобах из кожи.

Пример 17.

Рифаксими́н показан для лечения синдрома раздраженного кишечника с диареей (СРК-Д) у пациентов  $\geq 18$  лет. Наиболее распространенные нежелательные реакции при СРК-Д ( $\geq 2\%$ ): тошнота и боли в животе. Рифаксими́н может быть использован для повторного лечения. Таблетки рифаксими́на 550 мг можно принимать перорально три раза в сутки в течение 14 дней, независимо от приема пищи. Эпизоды рецидивов: рекомендуемая доза рифаксими́на 550 мг для лечения эпизодов рецидивов СРК-Д составляет одну таблетку, принимаемую перорально три раза в сутки в течение 14 дней. Терапия должна быть начата при рецидиве признаков или симптомов боли в животе, связанной с СРК, или при увеличении на 50% ежедневного количества испражнений с жидким или водянистым стулом в течение недели.

Синдром раздраженного кишечника с диареей (СРК-Д). Безопасность рифаксими́на в дозе 550 мг три раза в сутки для лечения СРК с диареей оценивали в трех плацебо-контролируемых исследованиях с участием 952 пациентов, при этом 96% пациентов получали рифаксими́н по меньшей мере в течение 14 дней. В двух исследованиях 624 пациентов получали только один курс 14-дневного лечения. В третьем исследовании оценивали безопасность повторного лечения после первичного лечения рифаксими́ном у 328 пациентов с рецидивом по меньшей мере одного из симптомов СРК-Д, негативной динамикой боли в животе или увеличением на 50% количества испражнений со стулом жидкой или водянистой консистенции в течение недели. Средний возраст изучаемой совокупности пациентов составлял 46,6 (диапазон: 18-88) лет, из которых около 11% пациентов были в возрасте  $\geq 65$  лет, 72% составляли женщины и 88% были белыми, 9% были чернокожими и 12% составляли выходцы из Испании.

Нежелательные реакции, возникающие при лечении рифаксими́ном в дозе 550 мг или плацебо с частотой  $\geq 2\%$  в плацебо-контролируемых исследованиях третьей фазы 3, приведены в табл. 57. (К ним относятся нежелательные реакции, которые могут быть связаны с основным заболеванием.)

Таблица 57. Нежелательные реакции, возникающие по меньшей мере у 2% пациентов, получавших рифаксимин, и с частотой выше или равной плацебо в плацебо-контролируемых исследованиях третьей фазы 3

Предпочтительный термин MedDRA	Количество (%) пациентов	
	Таблетки рифаксими- на, 1650 мг/сутки n=952	Плацебо n=942
Тошнота	22 (2%)	16 (2%)
Боль в животе	18 (2%)	19 (2%)

Наиболее распространенными нежелательными реакциями ( $\geq 2\%$ ), возникающими во время повторного лечения рифаксимином или плацебо, были: повышение активности АЛТ (рифаксимин - 2%, плацебо - 1%) и тошнота (рифаксимин - 2%, плацебо - 1%),

В трех плацебо-контролируемых клинических исследованиях, в которых по поводу СРК с диареей применяли таблетки по 550 мг три раза в сутки, в  $\geq 0,5\%$  [или пять или более] пациентов, принимавших рифаксимин, также регистрировались нежелательные реакции, представленные ниже по системам организма. Следующий перечень включает нежелательные реакции, независимо от причинной связи с воздействием препарата.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: вздутие живота, чувствительность в области живота, запор, диарея, диспептические расстройства, метеоризм, рвота.

Инфекции и инвазии: грипп, назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей.

Изменения лабораторных параметров: повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: артралгии.

Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, головная боль.

Нарушения со стороны сосудов: гипертензия.

Сопутствующий прием ингибиторов транспортного полипептида органических анионов (ОАТР).

Исследование *in vitro* показало, что рифаксимин является субстратом и слабым ингибитором ОАТР1А2, ОАТР1В1, ОАТР1В3, но не является субстратом или ингибитором ОАТР2В1. Предполагается, что рифаксимин не характеризуется клинически значимым ингибированием ОАТР *in vivo*.

В контролируемом исследовании применения рифаксимины в дозе 550 мг при печеночной энцефалопатии, 19,4% субъектов были в возрасте 65 лет и старше, в то время как 2,3% - 75 лет и старше. В контролируемом исследовании применения рифаксимины в дозе 550 мг при синдроме раздраженного кишечника с диареей, 11% пациентов в возрасте 65 лет и старше, в то время как 2% - 75 лет и старше. В целом в этом исследовании различий в параметрах безопасности или эффективности между пожилыми субъектами и субъектами более молодого возраста относительно любого показателя не обнаружено; другие зарегистрированные клинические данные также не указывали на различия в ответах на лечение между пожилыми и более молодыми пациентами, но не исключали более высокую чувствительность у некоторых пожилых людей.

Какой-либо конкретной информации о лечении избыточными дозами рифаксимины не существует. В клинических исследованиях при применении доз выше, чем рекомендуемая доза ( $>600$  мг/сут для лечения диареи путешественников,  $>1100$  мг/сут для лечения печеночной энцефалопатии или  $>1650$  мг/сут для лечения СРК-Д), нежелательные реакции были аналогичными у пациентов, получавших дозы выше, чем рекомендуемая доза и плацебо. В случае передозировки, необходимо прекратить введение рифаксимины, провести симптоматическое лечение, а также инициировать проведение общеподдерживающих мероприятий при необходимости. Синдром раздраженного кишечника с диареей (СРК-Д) РК рифаксимины у пациентов с активным синдромом раздраженного кишечника с диареей (СРК-Д) оценивали после введения рифаксимины в дозе 550 мг три раза в сутки. Фармакокинетические параметры измеряли после однократной дозы и многократных доз (14 дней). В этом исследовании системное воздействие рифаксимины, измеренное с помощью АUC и  $C_{max}$ , регистрировалось низким, а фармакокинетические параметры в целом были сопоставимы между субъектами с СРК-Д в сравнении со здоровыми лицами (табл. 58).

Таблица 58. Средние ( $\pm$ CO) фармакокинетические параметры рифаксими́на в дозе 550 мг три раза в сутки у пациентов с СРК-Д и здоровых субъектов

	Здоровые субъекты		Пациенты с СРК-Д	
	Однократная доза (день 1) n=12	Многократная доза три раза в сутки (день 14) n=14	Однократная доза (день 1) n=24	Многократная доза три раза в сутки (день 14) n=24
$C_{max}$ (нг/мл)	4,04 (1,51)	2,39 (1,28)	3,49 (1,36)	4,22 (2,66)
$T_{max}$ (ч) а	0,75 (0,5-2,05)	1,00 (0,5-2,03)	0,775 (0-2)	1,00 (0,5-2)
AUC <sub>0-24h</sub> (нг•ч/мл)	10,4 (3,47)	9,30 (2,7)	9,69 (4,16)	16,0 (9,59)
Период полураспада (ч) б	1,83 (1,38)	5,63 (5,27)	3,14 (1,71) б	6,08 (1,68) б

а - Медиана (диапазон).

б - Данные представлены в виде гармонического среднего (псевдо CO).

В открытом исследовании орального контрацептива в 39 здоровых субъектов женского пола оценивали фармакокинетические эффекты перорально применяемого рифаксими́на в дозе 550 мг три раза в сутки в течение 7 дней на фармакокинетику однократной дозы орального контрацептива, содержащего 0,025 мг этинилэстрадиола [ЭЭ] и 0,25 мг норэргестромата [НГ]. Результаты показали несколько ниже значения  $C_{max}$  для каждого компонента орального контрацептива (ОК) и несколько ниже значения  $C_{max}$  и AUC для НГ, наталкивая на предположение о том, что рифаксимин является слабым индуктором CYP3A4. Клиническая значимость снижения минимальных  $C_{max}$  (ЭЭ, НГ) и AUC (НГ) в присутствии рифаксими́на не известна.

Эффект рифаксими́на на микробиоценоз желудочно-кишечного тракта исследовали у пациентов с СРК-Д, получавших перорально рифаксимин в дозе 550 мг три раза в сутки в течение по меньшей мере 14 дней.

Устойчивое снижение риска явного рецидива ПЭ и госпитализации длилось до 42 месяцев при открытом расширенном лечении, когда пациенты получали рифаксимин без перерыва.

Синдром раздраженного кишечника с диареей (СРК-Д).

Эффективность рифаксими́на в пероральной дозе 550 мг три раза в сутки в течение 14 дней для лечения СРК-Д оценивали в 3 рандомизированных, многоцентровых, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях с участием взрослых пациентов. В первых двух исследованиях с одинаковым дизайном: TARGET 1 и 2, в общей сложности 1258 пациентов с СРК, отвечающих критериям Рим II, после успешного прохождения периода определения соответствия критериям отбора, составляющего  $\geq 7$  дней, получали рифаксимин в дозе 550 мг (n=624) или плацебо (n=634) в течение 14 дней, а затем наблюдались в течение 10 недель. В исследовании TARGET 3 оценивали повторное лечение у взрослых (18 лет и старше) с СРК-Д, отвечающим критериям Рим III. В общей сложности 2579 пациентов получали немаскированный рифаксимин по поводу рецидива симптомов в течение 14 дней после первичного лечения; при этом пациенты были рандомизированы для получения рифаксими́на или плацебо в течение двух повторных курсов лечения, разделенных интервалом в 10 недель. Средний возраст изучаемой совокупности пациентов с СРК составлял 46,6 (диапазон: 18-88) лет, из которых около 11% пациентов были в возрасте  $\geq 65$  лет, 72% составляли женщины и 8 8% были белыми.

В исследованиях TARGET 1 и 2 первичным критерием оценки был процент субъектов, у которых регистрировалось эффективное купирование симптомов СРК в течение по меньшей мере 2 из 4 недель в течение месяца после 14 дней лечения. Эффективное купирование определяли как ответ "да" на следующий еженедельный вопрос, предусмотренный общей оценкой субъектов (SGA): "Касательно ваших симптомов СРК, по сравнению с тем, как вы себя чувствовали до начала приема исследуемого препарата, отмечали ли Вы за последние 7 дней эффективное купирование симптомов СРК? [Да/Нет]".

Эффективное купирование симптомов СРК регистрировалось у значительно большего числа пациентов, получавших рифаксимин, по сравнению с теми, кто получал плацебо, в течение месяца после 2 недель лечения (еженедельные результаты SGA-СРК: 41% против 31%,  $p=0,0125$  [TARGET 1]; 41% против 32%,  $p=0,0263$  [TARGET 2] (см. табл. 59).

Ключевым критерием оценки был процент субъектов, у которых регистрировалось эффективное купирование вздутия живота, связанного с СРК, в течение по меньшей мере 2 из 4 недель в течение месяца после 2 недель лечения. Эффективное купирование вздутия живота, связанного с СРК, определяли при ответе "да" на следующий еженедельный (каждые 7 дней) вопрос, предусмотренный общей оценкой

субъектов (SGA): "Касательно вашего симптома СРК -вздутия живота, по сравнению с тем, как вы себя чувствовали до начала приема исследуемого препарата, отмечали ли Вы за последние 7 дней эффективное купирование вашего симптома СРК -вздутия живота? [Да/Нет]".

Эффективное купирование вздутия живота, связанного с СРК, регистрировалось у значительно большего числа пациентов, получавших рифаксимин, по сравнению с теми, кто получал плацебо, в течение месяца после 2 недель лечения (40% против 29%,  $p=0,0045$  [TARGET 1]; 41% против 32%,  $p=0,0167$  [TARGET 2]) (см. табл. 59).

Таблица 59. Эффективное купирование симптомов СРК и вздутия живота, связанного с СРК, в течение месяца после двух недель лечения

Критерий оценки	TARGET 1			TARGET 2		
	Рифаксимин 550 мг три раза в сутки n=309 n (%)	Плацебо n=314 n (%)	P-значение	Рифаксимин 550 мг три раза в сутки n=315 n (%)	Плацебо n=320 n (%)	P-значение
Эффективное купирование симптомов СРК	126 (41)	98 (31)	0,0125	128 (41)	103 (32)	0,0263
Эффективное купирование вздутия живота, связанного с СРК	122 (40)	90 (29)	0,0045	129 (41)	102 (32)	0,0167

В исследовании анализировали соответствие комплексному критерию оценки с определением субъектов, отвечающих на лечение, с помощью балльной оценки боли в животе, связанной с СРК, и консистенции стула. Пациенты расценивались как отвечающие на терапию, если у них отмечалось снижение балльной оценки боли в животе на  $\geq 30\%$  от исходного уровня в течение  $\geq 2$  недель на протяжении месяца после 2 недель лечения. Пациенты расценивались как отвечающие на терапию относительно консистенции стула, если у них отмечался еженедельный средний балл консистенции стула  $< 4$  (жидкий стул) в течение  $\geq 2$  недель периода первичной оценки. Пациенты расценивались как отвечающие на терапию на месячный период, если они соответствовали критериям эффективности купирования КАК боли в животе, так и нарушений консистенции стула в течение  $\geq 2$  недель в месяц. Значительно большее количество пациентов, получающих рифаксимин в дозе 550 мг три раза в сутки, являлись такими, которые отвечают на терапию на месячный период по критерию купирования боли в животе и нарушений консистенции стула в исследовании TARGET 1 (47% против 39%,  $p=0,0401$ ), также как и в TARGET 2 (47% против 36%,  $p=0,0077$ ). (См. табл. 60)

Таблица 60. TARGET 1 и TARGET 2. Пациенты, которые отвечали на терапию купированием боли в животе/тяжелого дискомфорта, связанных с СРК, и нарушений консистенции стула в течение месяца после двух недель лечения

Критерий оценки	TARGET 1			TARGET 2		
	Рифаксимин 550 мг три раза в сутки n=309 n (%)	Плацебо n=314 n (%)	P-значение	Рифаксимин 550 мг три раза в сутки n=315 n (%)	Плацебо n=320 n (%)	P-значение
Субъекты с ответом на лечение: купирование боли в животе и улучшение консистенции стула	144 (47)	121 (39)	0,0401	147 (47)	116 (36)	0,0077
Субъекты с ответом на лечение: купирование боли в животе	159 (51)	132 (42)	0,0157	165 (52)	138 (43)	0,0194
Субъекты с ответом на лечение: улучшение консистенции стула	244 (79)	212 (68)	0,0015	233 (74)	206 (64)	0,0096

В исследовании TARGET 3 2579 пациентов получали первичное лечение немаскированным рифаксимином в дозе 550 мг три раза в сутки в течение 14 дней с последующим 4-недельным периодом наблюдения без лечения. В конце недели 6 у пациентов оценивали ответ на лечение. Пациенты расценивались как отвечающие на терапию, если у них отмечалось улучшение еженедельного среднего балла боли в животе  $\geq 30\%$  по сравнению с исходным уровнем на основании ежедневного вопроса: "Что касается вашего конкретного симптома СРК: боли в животе, оцените по шкале от 0 до 10, какой интенсивностью характеризовалась ваша самая сильная боль в животе, связанная с СРК, в течение последних 24 ч? "Ноль" означает, что вы не ощущали никакой боли вообще; "десять" означает самую интенсивную боль, которую можно только себе представить". И/ИЛИ по меньшей мере уменьшение на 50% количества дней в неделю с ежедневной консистенцией стула типа 6 или 7 по сравнению с исходным уровнем согласно Бристольской шкале формы стула. Затем пациенты, ответившие на терапию, наблюдались на предмет возникновения рецидива симптомов, связанных с СРК, до 18 недель включительно. Было 1074 (41,6%) пациентов, которые ответили на первичное лечение положительной динамикой боли в животе и/или консистенции стула.

Таблица 61. Пациенты, ответившие на лечение немаскированным (НМ) рифаксимином купированием симптомов СРК

Критерий оценки	Рифаксимин НМ 550 мг три раза в сутки (n=2579) n/n (%)
Субъекты с ответом на лечение: купирование боли в животе, связанной с СРК, и улучшение консистенции стула	1074/2438 (41,6)
Субъекты с ответом на лечение: купирование боли в животе, связанной с СРК	1384/2438 (53,7)
Субъекты с ответом на лечение: улучшение консистенции стула	1466/2438 (56,8)
Улучшение балльной оценки ежедневных симптомов СРК: боли в животе и консистенции стула на $\geq 1$ пункт	793/2438 (30,7)





лечение, у 382 не было рецидивов симптомов, связанных с СРК: боли в животе или нарушения консистенции стула в течение 22 недель после первичного лечения. Медиана времени до рецидива симптомов, связанных с СРК после 14-дневного первичного лечения составляла 8 недель. В общей сложности в фазу повторного лечения в исследовании были рандомизированы 636 пациентов (328 - для получения рифаксимины; 308 - для получения плацебо).

Первичным критерием оценки в двойной слепой плацебо-контролируемой части исследования был процент пациентов, которые отвечают на повторное лечение как купированием боли в животе, связанной с СРК, так и улучшением консистенции кала, как определено выше, в течение 4 недель после первого повторного лечения рифаксимином. Значительно большее количество пациентов, получающих рифаксимин в дозе 550 мг три раза в сутки, являлись такими, которые отвечают на терапию на месячный период по критерию купирования боли в животе и нарушений консистенции стула в исследовании TARGET 3 (33% против 25%,  $p=0,0232$ ) (см. табл. 63.)

Таблица 63. TARGET 3 Пациенты, которые отвечали на терапию купированием боли в животе/тяжелого дискомфорта, связанных с СРК, и нарушений консистенции стула в течение месяца после двух недель повторного лечения\*

Критерий оценки	TARGET 3		
	Рифаксимин 550 мг три раза в сутки n=328 n (%)	Плацебо n=308 n (%)	P-значение
Субъекты с ответом на лечение: купирование боли в животе и улучшение консистенции стула	107 (33)	77 (25)	0,0232
Субъекты с ответом на лечение: купирование боли в животе	166 (51)	130 (42)	0,0348
Субъекты с ответом на лечение: улучшение консистенции стула	138 (42)	111 (36)	0,0810

\*Применение анализа наихудшего случая

Повторное лечение рифаксимином также оценивали с помощью двух ключевых вторичных критериев: профилактика рецидива СРК после первого повторного лечения и устойчивый ответ на повторное лечение. Пациенты расценивались как ответившие на профилактическое лечение боли в животе, связанной с СРК, и нарушений консистенции стула, если они соответствовали первичному критерию оценки, и по-прежнему не имели рецидива каких-либо симптомов в течение 6-недельного поддерживающего периода после 4-недельного периода последующего наблюдения без лечения (10 недель) с последующим вторым 14-дневным лечением с применением рифаксимины и 4 дополнительными неделями без лечения, что в общей сложности составляет 20 недель. У значительно большего количества пациентов, пролеченных рифаксимином, достигалась профилактика рецидива боли в животе и улучшалась консистенция стула по сравнению с пациентами, получавшими плацебо в анализе (13% против 7%,  $p=0,0068$ ) (см. табл. 64). Ответ пациентов классифицировали как устойчивый, если пациенты отвечали на первый курс повторного лечения и не имели рецидива симптомов, связанных с СРК, в течение поддерживающего периода (10 недель после повторного лечения). В целом, у значительно большего количества пациентов, рандомизированных для получения повторного лечения рифаксимином, регистрировался устойчивый ответ относительно боли в животе и консистенции стула по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (17% против 12%,  $p=0,0419$ ) (см. табл. 65)

Таблица 64. Профилактика рецидивов: Пациенты, ответившие на повторное лечение купированием боли в животе и улучшением консистенции стула, без появления рецидива до конца фазы второго повторного лечения (Совокупность: все субъекты, которые вошли в фазу второго повторного лечения)

Критерий оценки	Плацебо ДС (n=283) n/n (%)	Рифаксимин ДС 550 мг три раза в сутки (n=295) n/n (%)	p-значение
Субъекты с ответом на лечение: купирование боли в	20/283 (7,1)	39/295 (13,2)	0,0068

Критерий оценки	Плацебо ДС (n=283) n/n (%)	Рифаксимин ДС 550 мг три раза в сутки (n=295) n/n (%)	p-значение
животе и улучшение консистенции стула			
Компонент: Субъекты с ответом на лечение (купирование боли в животе)	54/283 (19,1)	74/295 (25,1)	0,0586
Компонент: Субъекты с ответом на лечение (улучшение консистенции стула)	42/283 (14,8)	52/295 (17,6)	0,2941

Сокращения: ДС=двойное слепое повторное.

Таблица 65. Пациенты, ответившие на повторное лечение купированием боли в животе и улучшением консистенции стула, без появления рецидива в течение 10 недель после лечения (ITT-совокупность)

Критерий оценки	Плацебо (n=308) n/n (%)	Рифаксимин ДС 550 мг три раза в сутки (n=328) n/n (%)	p-значение
Субъекты с ответом на лечение: купирование боли в животе и улучшение консистенции стула	36/308 (11,7)	56/328 (17,1)	0,0419
Компонент: Субъекты с ответом на лечение (купирование боли в животе)	71/308 (23,1)	98/328 (29,9)	0,0487
Компонент: Субъекты с ответом на лечение (улучшение консистенции стула)	61/308 (19,8)	72/328 (22,0)	0,4543

Сокращения: ITT=рандомизированные пациенты, получившие не менее одной дозы исследуемого препарата.

Включение в описание изобретения сведений посредством ссылки.

Содержания всех ссылок, патентов, заявок на патенты и опубликованных патентов, цитируемых в настоящей заявке, специально включены посредством ссылки.

Эквиваленты.

Специалистам в данной области техники будет понятно, или они смогут определить с использованием не более чем рутинных экспериментов, множество эквивалентов конкретных вариантов реализации изобретения, описанного в настоящем документе. Такие эквиваленты охватываются следующей формулой изобретения.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения заболевания кишечника, включающий введение терапевтической дозы рифаксими́на и ингибитора Р-гликопротеина (Pgp), представляющего собой циклоспорин, субъекту, которому это необходимо.

2. Способ по п.1, в котором определяют указанную терапевтическую дозу рифаксими́на для субъекта по меньшей мере на основании одного из следующих: уровень рифаксими́на в плазме крови, скорость клиренса рифаксими́на в конечной и распределительной фазах, период полувыведения рифаксими́на в конечной и распределительной фазах и время, необходимое для достижения максимальной концентрации рифаксими́на в плазме крови.

3. Способ по п.1 или 2, в котором рифаксимин вводят в дозе от около 50 мг до около 6000 мг в сутки; в дозе 550, 600 или 1650 мг три раза в сутки, один раз в сутки или два раза в сутки; в дозе от около 100 мг до около 6000 мг; от около 50 мг до около 2500 мг два раза в сутки; от около 50 мг до около 2000 мг три раза в сутки; 200 мг три раза в сутки; 200 мг два раза в сутки или 200 мг один раз в сутки.

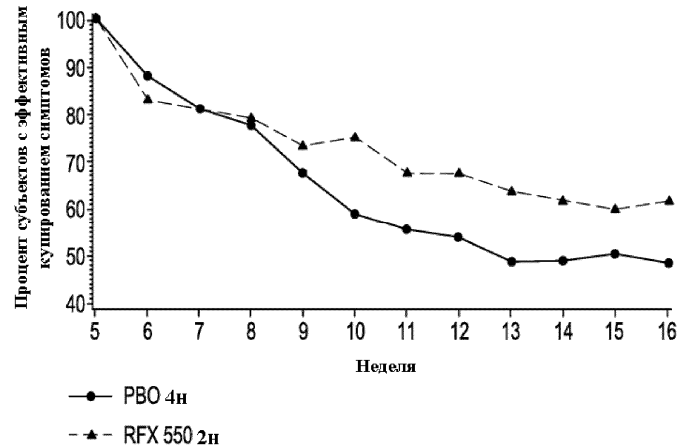
4. Способ по любому из пп.1-3, в котором рифаксимин вводят в течение от около 1 недели до около

24 месяцев или в течение от около 2 недель до около 24 недель.

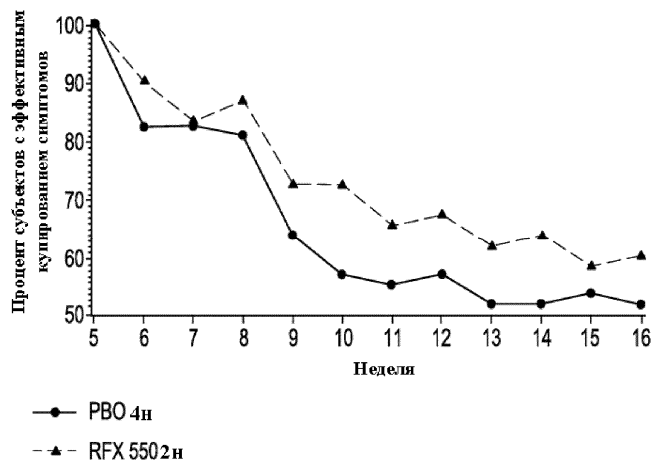
5. Способ по любому из пп.1-4, в котором заболевание кишечника выбирается из воспалительного заболевания кишечника (ВЗК), энтерита, колита, синдрома раздраженного кишечника (СРК), синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи (д-СРК), синдрома раздраженного кишечника без преобладания запора (СРК-безЗ), диареи путешественников (ДП), дивертикулярной болезни и избыточного бактериального роста в тонком кишечнике.

6. Способ по п.5, в котором воспалительное заболевание кишечника выбрано из болезни Крона и неспецифического язвенного колита.

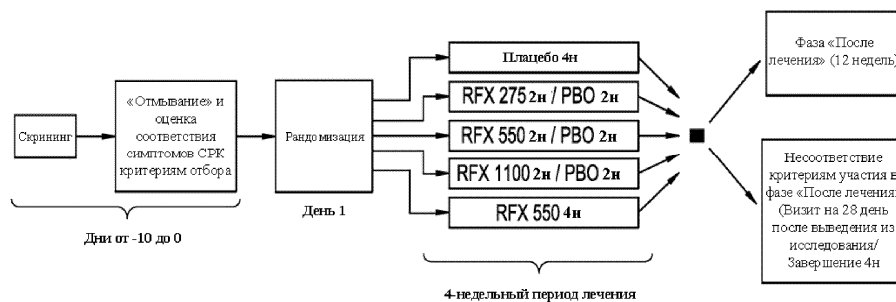
7. Применение рифаксимины для лечения заболевания кишечника у субъекта, которому вводят ингибитор Р-гликопротеина (РРР), представляющий собой циклоспорин.



Фиг. 1

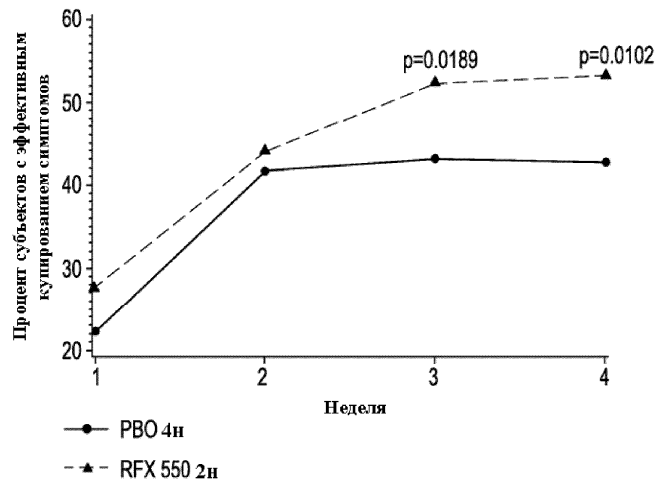


Фиг. 2



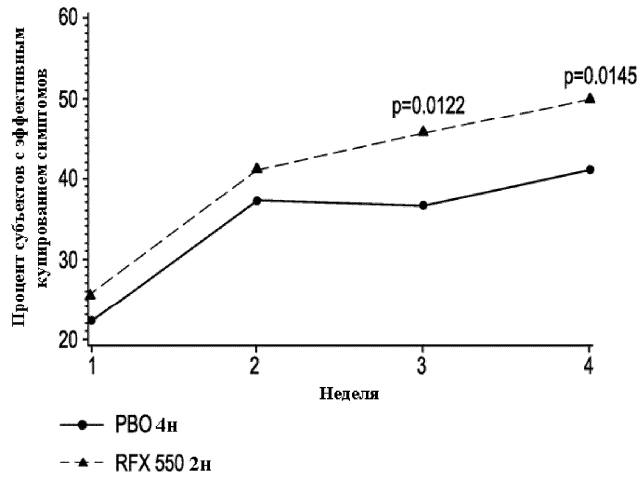
Фиг. 3

Эффективное купирование симптомов СРК



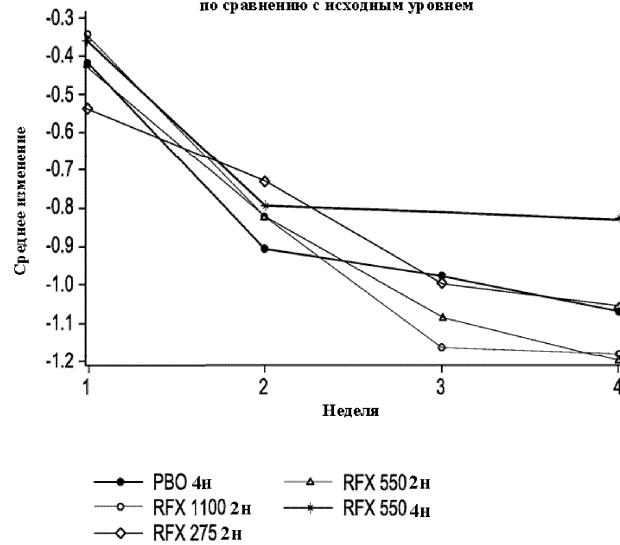
Фиг. 4

Эффективное купирование симптома вздутия живота



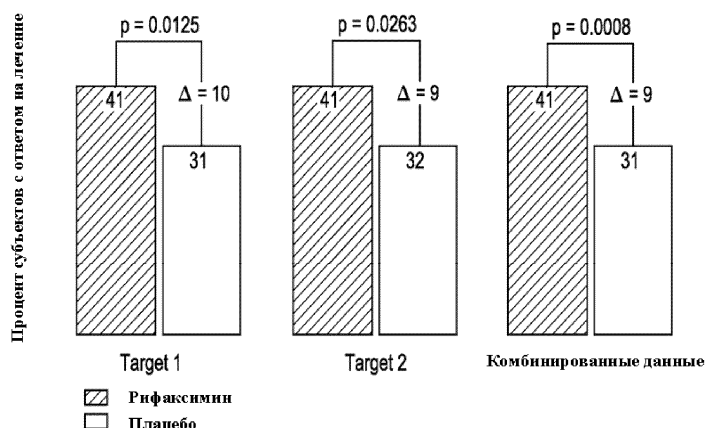
Фиг. 5

Изменение симптома вздутия живота по сравнению с исходным уровнем



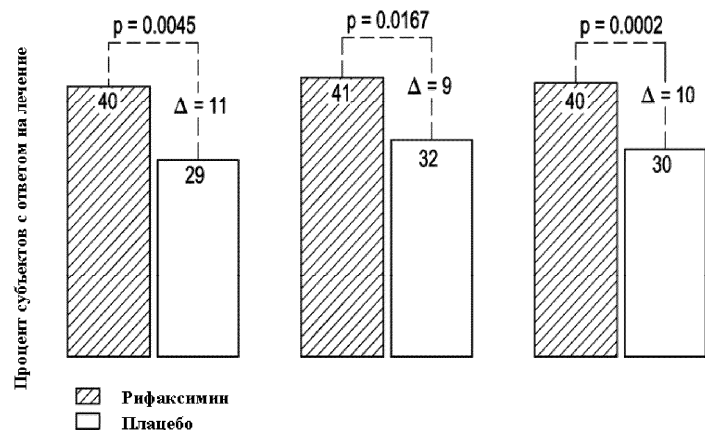
Фиг. 6

Первичный критерий оценки СРК SGA от  
недели 3 по неделю 6 включительно (ШПО)

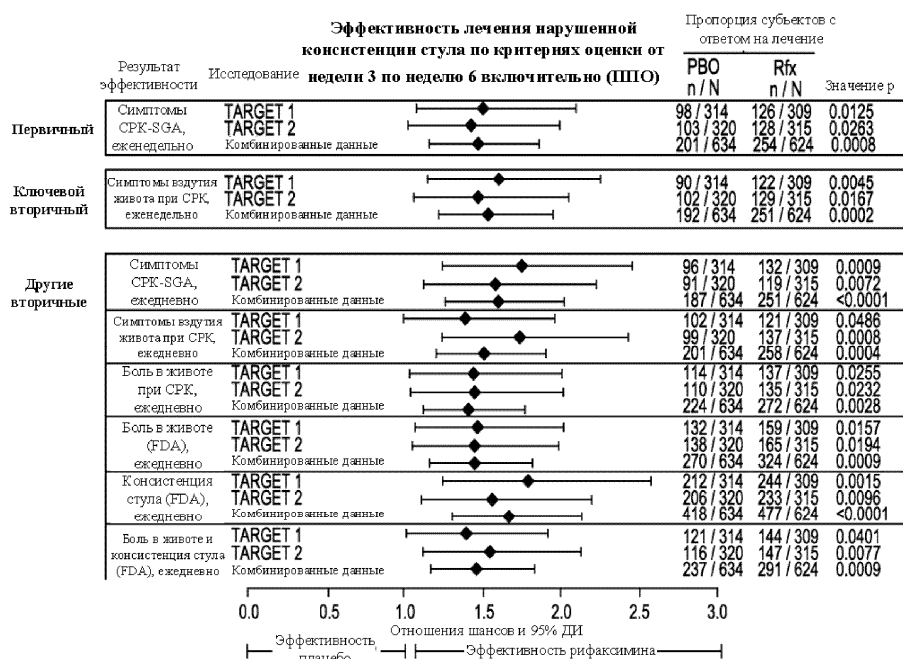


Фиг. 7

Ключевой вторичный критерий оценки: вздутие живота  
при СРК - от недели 3 по неделю 6 включительно (ШПО)

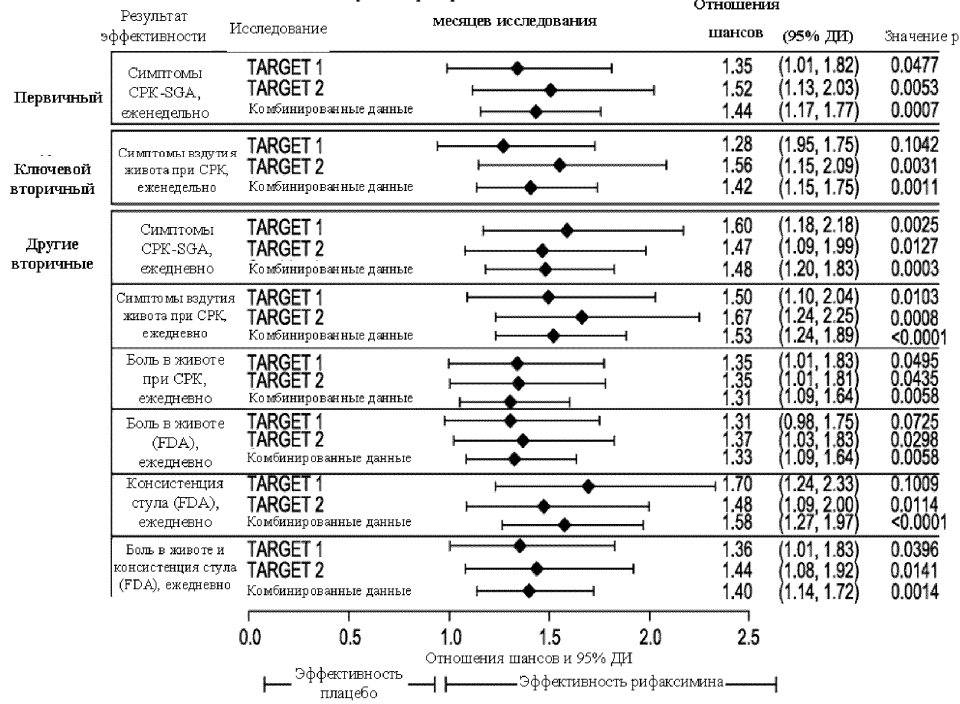


Фиг. 8



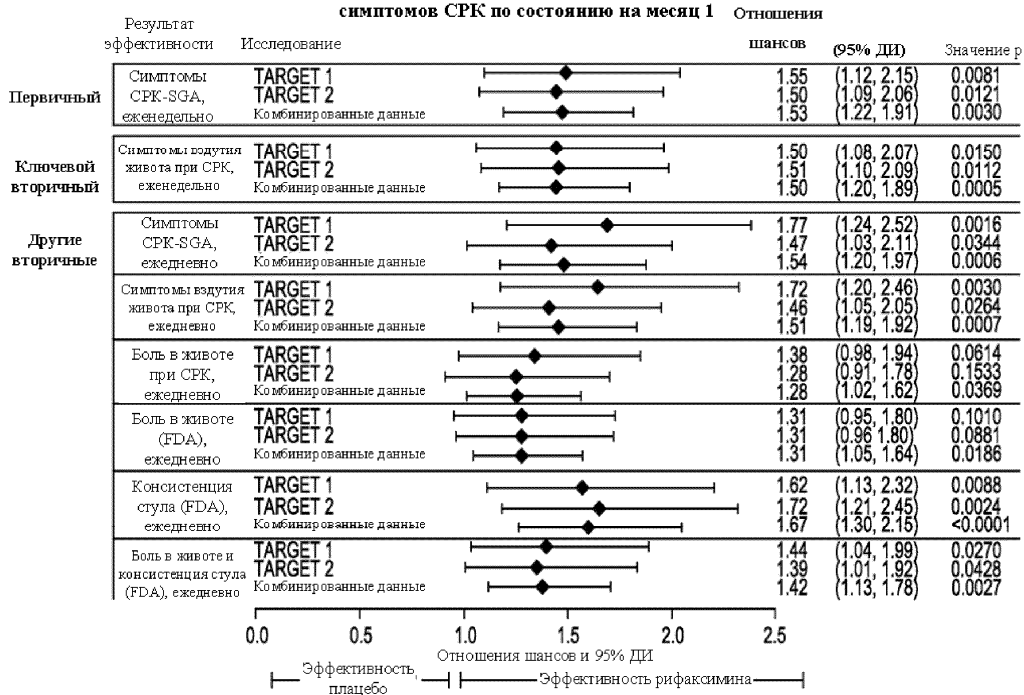
Фиг. 9

Эффективность лечения нарушенной консистенции  
стула по критериях оценки в течение полных 3

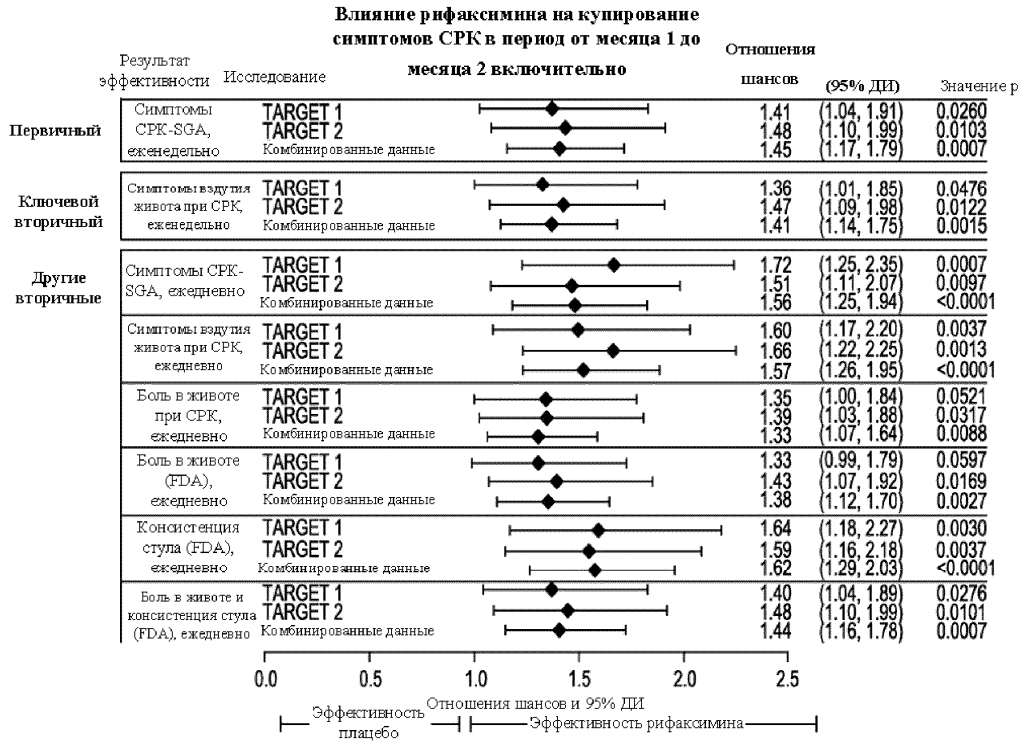


Фиг. 10

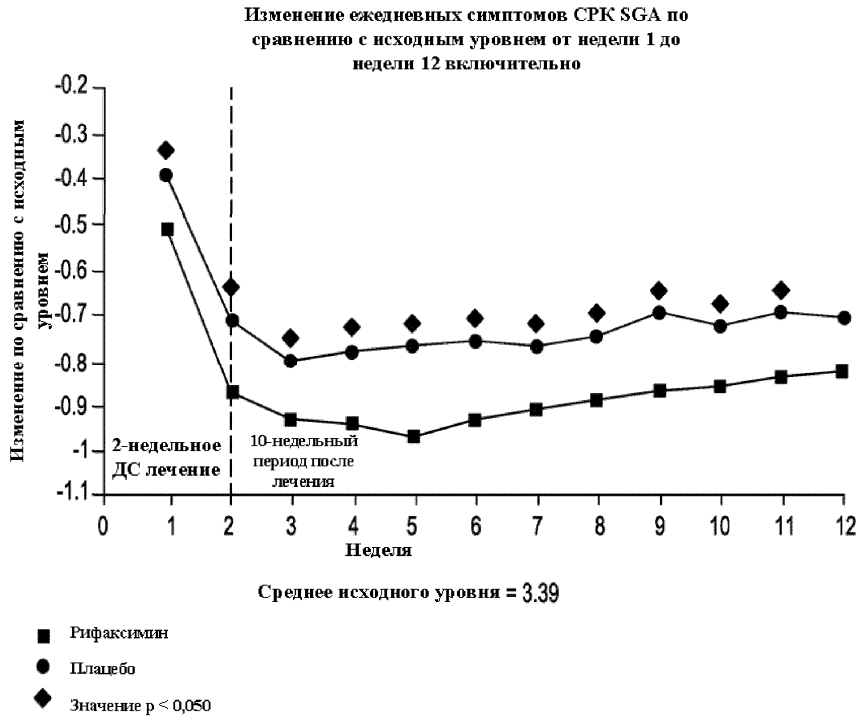
Влияние рифаксимина на купирование  
симптомов СРК по состоянию на месяц 1



Фиг. 11

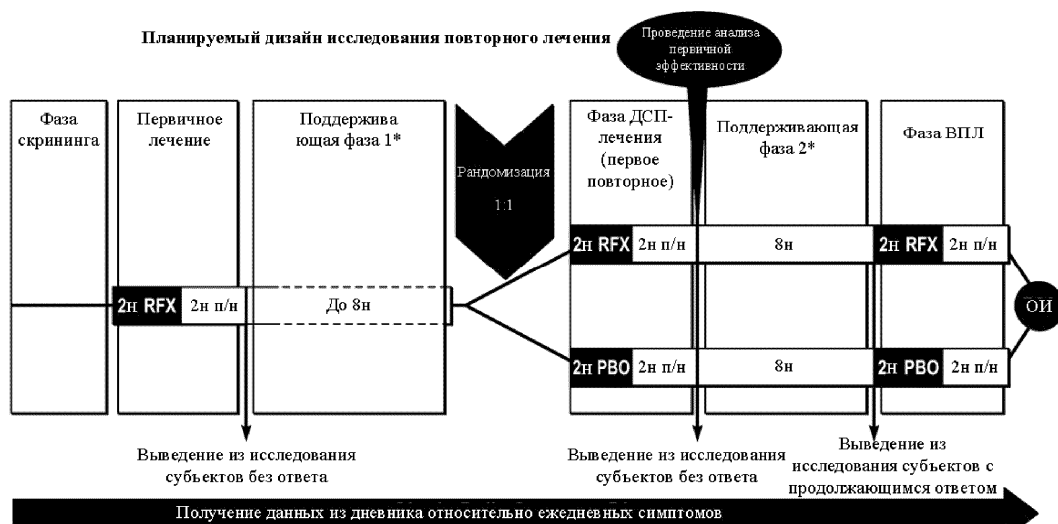


Фиг. 12



Фиг. 13





Сокращения: RFX = рифаксимин; PBO = плацебо; п/н = последующее наблюдение;

ДСП = двойное слепое (повторное), рандомизированное;

ВПЛ = Второе повторное лечение; и ОИ = окончание исследования.

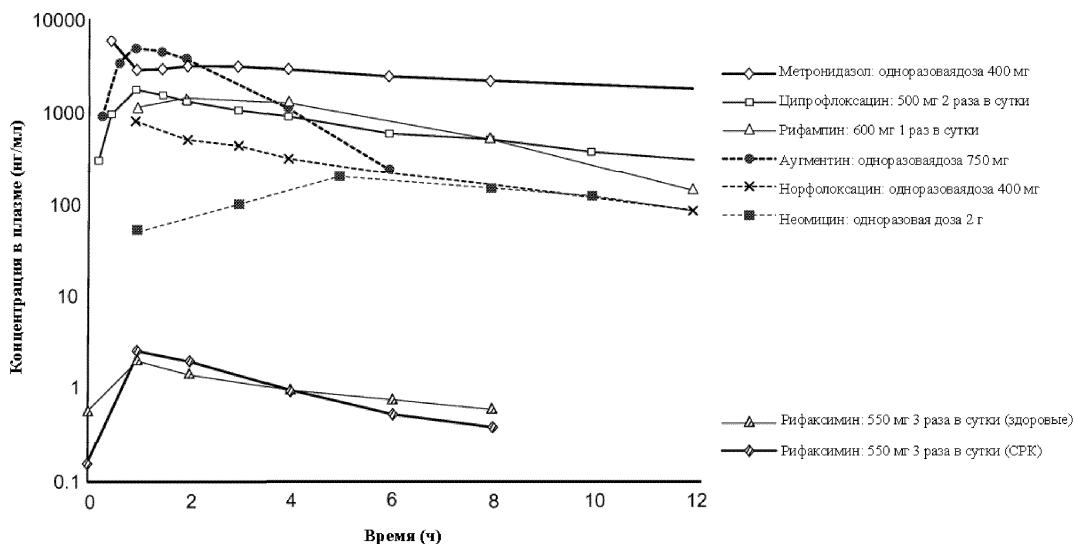
\* Во время поддерживающей фазы субъекты с рецидивом входят в фазы повторного лечения:

- Поддерживающая фаза 1: Субъекты, которые не отвечают критериям рецидива к концу 8 недели поддерживающей фазы, смогут продолжить участие в исследовании еще до 12 дополнительных недель, пока у них не возникнет рецидив; или до соответствия критериям фазы ДСП (повторного лечения).

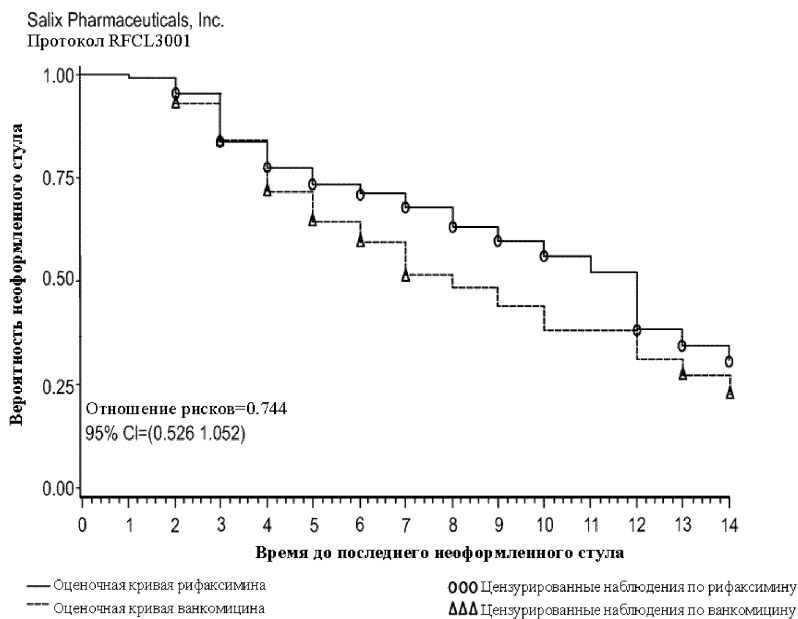
- Поддерживающая фаза 2: Субъекты, которые не отвечают критериям рецидива к концу 8 недели, будут выведены из исследования.

Фиг. 14

**Системное воздействие рифаксимина существенно ниже по сравнению другими антибиотиками, используемыми при СРК/ИБРТК**



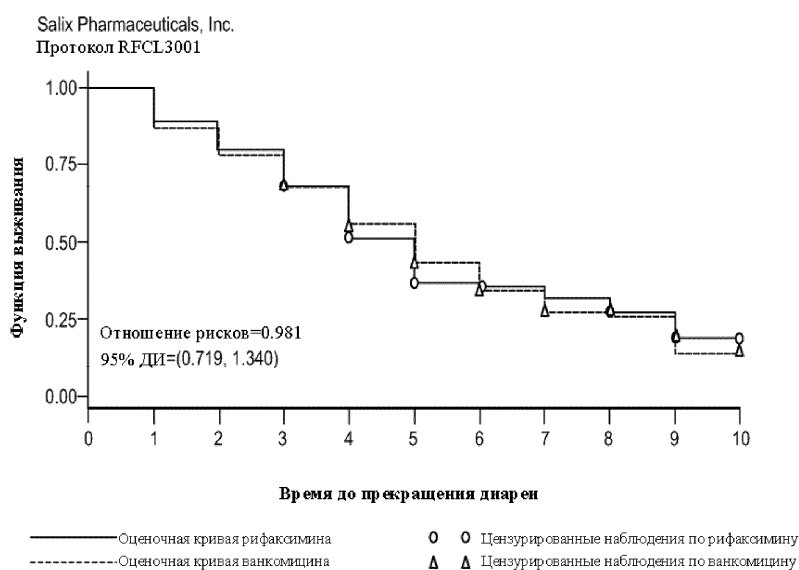
Фиг. 15



Примечание: оценку отношения рисков (рифаксимин по сравнению с ванкомицином) получают из модели пропорциональных рисков Кокса с эффектом для лечения, стратифицированных аналитическим центром. Доверительный интервал и p-значение основаны на статистике Вальда. Считается, что рифаксимин не уступает по эффективности ванкомицину, если нижний предел одностороннего 97,5% ДИ отношения рисков для рифаксимина по сравнению с ванкомицином превышает 0,67.

Программа: F\_LIFETEST.sas; Запуск: 03ОКТ2011 16:06; Набор данных: ЭФФЕКТИВНОСТЬ; Создано: 08СЕН11: 09: 17: 44

Фиг. 16



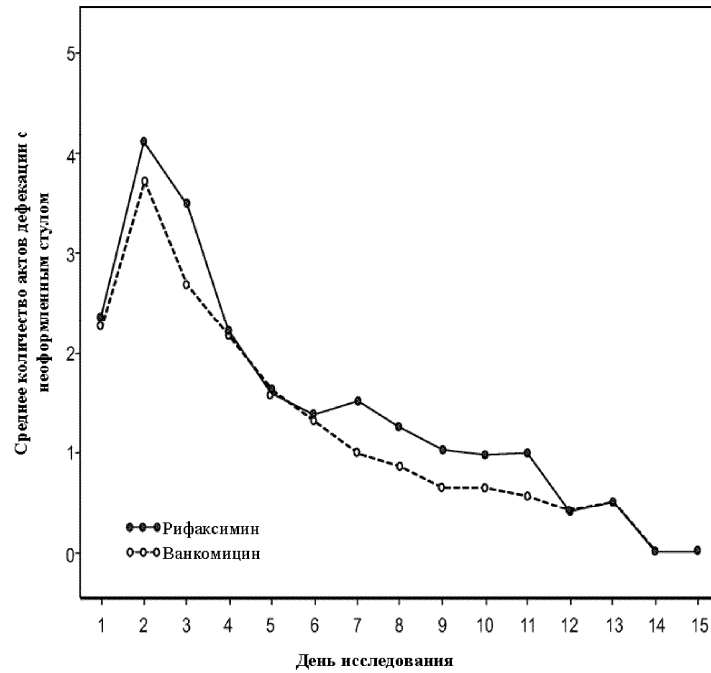
Note: Hazard ratio estimate (Rifaximin compared to Vancomycin) is obtained from Cox proportional hazards model with effect for treatment, stratified by analysis center. Confidence interval and p-value based on Wald statistic. Rifaximin is considered non-inferior to Vancomycin if the lower limit of the one-sided 97.5% CI of the hazard ratio for Rifaximin compared to Vancomycin exceeds 0.67.

Примечание: оценку отношения рисков (рифаксимин по сравнению с ванкомицином) получают из модели пропорциональных рисков Кокса с эффектом для лечения, стратифицированных аналитическим центром. Доверительный интервал и p-значение основаны на статистике Вальда. Считается, что рифаксимин не уступает по эффективности ванкомицину, если нижний предел одностороннего 97,5% ДИ отношения рисков для рифаксимина по сравнению с ванкомицином превышает 0,67.

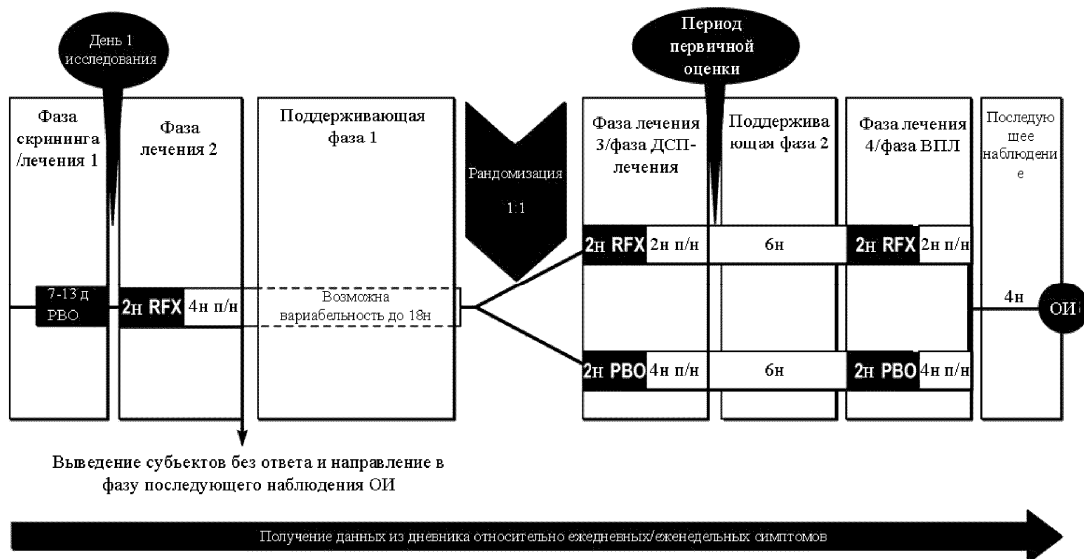
Программа: F\_LIFETEST.sas; Запуск: 13СЕН2011 15:55; Набор данных: ЭФФЕКТИВНОСТЬ; Создано: 08СЕН11: 09: 17: 44

Фиг. 17

Среднее количество актов дефекации с неоформленным стулом в течение периода лечения по дням исследования



Фиг. 18



Фиг. 19