

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292725** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.05.02

(22) Дата подачи заявки
2021.03.24

(51) Int. Cl. *A61K 31/437* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)

(54) **ТВЕРДЫЕ ДИСПЕРСИИ РИФАКСИМИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЯВНОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ**

(31) **62/994,013; 63/158,784**

(32) **2020.03.24; 2021.03.09**

(33) **US**

(86) **PCT/EP2021/057647**

(87) **WO 2021/191318 2021.09.30**

(71) Заявитель:
**БАУШ ХЭЛС АЙЛЭНД ЛИМИТЕД
(IE)**

(72) Изобретатель:
**Хеймансон Зеев, Израэль Роберт Дж.,
Рамакришна Тхейджасви, Виттитоу
Джейсон Ламар (US)**

(74) Представитель:
**Костюшенкова М.Ю., Гизатуллин
Ш.Ф., Угрюмов В.М., Гизатуллина
Е.М., Строкова О.В. (RU)**

(57) В настоящем изобретении предложены твердые дисперсии, содержащие рифаксимин, и способы их применения для лечения явной печеночной энцефалопатии и осложнений, ассоциированных с циррозом печени.

A1

202292725

202292725

A1

ТВЕРДЫЕ ДИСПЕРСИИ РИФАКСИМИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЯВНОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Эта заявка испрашивает приоритет в отношении предварительной заявки США № 62/994 013, поданной 24 марта 2020 г., и предварительной заявки США № 63/158 784, поданной 9 марта 2021 г., полное содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Распространенность заболеваний печени постоянно растет и будет оставаться серьезной проблемой для общественного здравоохранения. Алкоголь является основной причиной заболеваний печени, но метаболический синдром как причина неалкогольной жировой болезни печени может вскоре превзойти алкоголь как основную причину CLD. Цирроз является основной причиной большей части хронических заболеваний печени (CLD – англ.: chronic liver disease), по меньшей мере, в США, и занимает первое место среди причин смертей, связанных с CLD, а цирроз и CLD вместе взятые являются 11-й основной причиной смерти в США. Смертность от осложнений цирроза по данным базы данных Nationwide Inpatient Sample (NIS) с 1998 по 2006 год оценивалась приблизительно в 8%, 18%, 10% и 45% при асците, печеночной энцефалопатии (HE – англ. hepatic encephalopathy), варикозном кровотечении и гепаторенальном синдроме (HRS – англ.: hepatorenal syndrome), соответственно. См., например, *Mol Pharm.* 2011;8:1573–1581. Аналогично, другие исследования продемонстрировали, что внутрибольничная смертность пациентов со спонтанным бактериальным перитонитом (SBP – англ.: spontaneous bacterial peritonitis) колеблется в пределах 10-50%. См., например, *Hepatology*, 1993 Feb; 17(2):251-7; *J Hepatol*, 2004 May; 40(5):823-30.

[0003] Тактика лечения цирроза печени и его осложнений зависит от тяжести заболевания и от того, развились ли осложнения (например, декомпенсация заболевания). Развитие кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода (EVB – англ.: esophageal variceal bleeding), асцита, спонтанного бактериального перитонита (SBP – англ.: spontaneous bacterial peritonitis), HE или гепаторенального синдрома (HRS) оказывает существенное влияние на прогноз. Несмотря на современные медикаментозные методы лечения EVB, асцита, SBP и HE, у пациентов с компенсированным заболеванием, у которых развивается одно из этих осложнений, пятилетняя выживаемость составляет от 20% до 50% (*Gastroenterology* 1987;93: 234–241; *Gastroenterology*. 1997;112:463–472). Выживаемость пациентов, у которых развивается SBP или HRS, особенно низкая. Что касается SBP, менее половины пациентов выживают в течение 1 года; медиана выживаемости пациентов с HRS

I типа составляет менее 2 недель (Gastroenterology. 1993;104:1133–8; Gastroenterology 1993;105: 229–236). Показатель 30-дневной и 3-месячной смертности в группе SBP составил 26,1 и 50,7% соответственно, при этом показатель 30-дневной смертности при HRS составил 46,72%.

[0004] Учитывая повышение распространенности и тяжести заболеваний печени и сопутствующих патологических состояний, в этой области существует потребность в новых методах терапии и лечения.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] Как описано в данном документе, неожиданно было обнаружено, что лекарственная форма рифаксимины с немедленным высвобождением (IR – англ.: immediate release) в виде растворимой твердой дисперсии (SSD – англ.: soluble solid dispersion), содержащая дозу рифаксимины 40 мг, в комбинации с лактулозой превосходила по эффективности лактулозу при лечении пациентов с явной печеночной энцефалопатией (ОHE – англ.: Overt Hepatic Encephalopathy). Принимая во внимание эти данные, в изобретении, описанном в данном документе, предлагается, например, терапия ОHE, включая предотвращение или отсрочку начала ОHE и предотвращение или отсрочку развития осложнений цирроза печени у субъектов, например, при ранней декомпенсации.

[0006] В качестве еще одного примера, в изобретении, описанном в данном документе, обеспечивается одно или более из следующих преимуществ: снижение риска ОHE, снижение тяжести ОHE, сокращение продолжительности ОHE и снижение частоты госпитализаций, связанных с HE, при этом настоящее изобретение включает введение по меньшей мере одной композиции рифаксимины SSD, описанной в данном документе.

[0007] Например, преимущества рифаксимины SSD IR (40 мг) были продемонстрированы (1) сокращением времени до разрешения ОHE (по сравнению с применением только лактулозы), которое измеряли по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI – англ.: Hepatic Encephalopathy Grading Instrument); и (2) сокращением времени до улучшения оценки по шкале HEGI (по сравнению с применением только лактулозы).

[0008] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОHE) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной таблетки 40 мг рифаксимины SSD IR до исчезновения симптомов ОHE.

[0009] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОHE) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной

таблетки рифаксими́на SSD IR 40 мг в течение по меньшей мере одного дня, или по меньшей мере двух дней, или по меньшей мере 3 дней, или по меньшей мере 4 дней, или по меньшей мере 5 дней, или по меньшей мере 6 дней, или по меньшей мере 7 дней, или по меньшей мере 8 дней, или по меньшей мере 9 дней, или по меньшей мере 10 дней, или по меньшей мере 11 дней, или по меньшей мере 12 дней, или по меньшей мере 13 дней, или по меньшей мере 14 дней.

[0010] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОHE) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту таблетки 40 мг рифаксими́на SSD IR 1 р/д в течение по меньшей мере одного дня, или по меньшей мере двух дней, или по меньшей мере 3 дней, или по меньшей мере 4 дней, или по меньшей мере 5 дней, или по меньшей мере 6 дней, или по меньшей мере 7 дней, или по меньшей мере 8 дней, или по меньшей мере 9 дней, или по меньшей мере 10 дней, или по меньшей мере 11 дней, или по меньшей мере 12 дней, или по меньшей мере 13 дней, или по меньшей мере 14 дней.

[0011] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОHE) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту таблетки 40 мг рифаксими́на SSD IR 2 р/д в течение по меньшей мере одного дня, или по меньшей мере двух дней, или по меньшей мере 3 дней, или по меньшей мере 4 дней, или по меньшей мере 5 дней, или по меньшей мере 6 дней, или по меньшей мере 7 дней, или по меньшей мере 8 дней, или по меньшей мере 9 дней, или по меньшей мере 10 дней, или по меньшей мере 11 дней, или по меньшей мере 12 дней, или по меньшей мере 13 дней, или по меньшей мере 14 дней.

[0012] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОHE) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту таблетки 40 мг рифаксими́на SSD IR 3 р/д в течение по меньшей мере одного дня, или по меньшей мере двух дней, или по меньшей мере 3 дней, или по меньшей мере 4 дней, или по меньшей мере 5 дней, или по меньшей мере 6 дней, или по меньшей мере 7 дней, или по меньшей мере 8 дней, или по меньшей мере 9 дней, или по меньшей мере 10 дней, или по меньшей мере 11 дней, или по меньшей мере 12 дней, или по меньшей мере 13 дней, или по меньшей мере 14 дней.

[0013] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОHE) у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту лактулозы и по меньшей мере одной таблетки 40 мг рифаксими́на SSD IR до исчезновения симптомов ОHE.

[0014] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе,

предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и по меньшей мере одной таблетки рифаксимины SSD IR 40 мг в течение по меньшей мере одного дня, или по меньшей мере двух дней, или по меньшей мере 3 дней, или по меньшей мере 4 дней, или по меньшей мере 5 дней, или по меньшей мере 6 дней, или по меньшей мере 7 дней, или по меньшей мере 8 дней, или по меньшей мере 9 дней, или по меньшей мере 10 дней, или по меньшей мере 11 дней, или по меньшей мере 12 дней, или по меньшей мере 13 дней, или по меньшей мере 14 дней.

[0015] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и таблетки 40 мг рифаксимины SSD IR 1 р/д в течение по меньшей мере одного дня, или по меньшей мере двух дней, или по меньшей мере 3 дней, или по меньшей мере 4 дней, или по меньшей мере 5 дней, или по меньшей мере 6 дней, или по меньшей мере 7 дней, или по меньшей мере 8 дней, или по меньшей мере 9 дней, или по меньшей мере 10 дней, или по меньшей мере 11 дней, или по меньшей мере 12 дней, или по меньшей мере 13 дней, или по меньшей мере 14 дней.

[0016] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и таблетки 40 мг рифаксимины SSD IR 2 р/д в течение по меньшей мере одного дня, или по меньшей мере двух дней, или по меньшей мере 3 дней, или по меньшей мере 4 дней, или по меньшей мере 5 дней, или по меньшей мере 6 дней, или по меньшей мере 7 дней, или по меньшей мере 8 дней, или по меньшей мере 9 дней, или по меньшей мере 10 дней, или по меньшей мере 11 дней, или по меньшей мере 12 дней, или по меньшей мере 13 дней, или по меньшей мере 14 дней.

[0017] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и таблетки 40 мг рифаксимины SSD IR 3 р/д в течение по меньшей мере одного дня, или по меньшей мере двух дней, или по меньшей мере 3 дней, или по меньшей мере 4 дней, или по меньшей мере 5 дней, или по меньшей мере 6 дней, или по меньшей мере 7 дней, или по меньшей мере 8 дней, или по меньшей мере 9 дней, или по меньшей мере 10 дней, или по меньшей мере 11 дней, или по меньшей мере 12 дней, или по меньшей мере 13 дней, или по меньшей мере 14 дней.

[0018] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной таблетки 40 мг рифаксимины SSD IR до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[0019] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной таблетки 40 мг рифаксимины SSD IR до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2 класса.

[0020] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту таблетки 40 мг рифаксимины SSD IR 1 р/д до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[0021] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту таблетки 40 мг рифаксимины SSD IR 1 р/д до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2.

[0022] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту таблетки 40 мг рифаксимины SSD IR 2 р/д до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[0023] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту таблетки 40 мг рифаксимины SSD IR 2 р/д до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2.

[0024] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе,

предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту таблетки 40 мг рифаксимины SSD IR 3 р/д до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[0025] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту таблетки 40 мг рифаксимины SSD IR 3 р/д до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2.

[0026] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий одновременное введение лактулозы и по меньшей мере одной таблетки 40 мг рифаксимины SSD IR до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[0027] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и по меньшей мере одной таблетки 40 мг рифаксимины SSD IR до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2.

[0028] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и таблетки 40 мг рифаксимины SSD IR 1 р/д до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[0029] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы таблетки 40 мг рифаксимины SSD IR 1 р/д до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2.

[0030] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе,

предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и таблетки 40 мг рифаксимины SSD IR 2 р/д до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[0031] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы таблетки 40 мг рифаксимины SSD IR 2 р/д до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2.

[0032] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и таблетки 40 мг рифаксимины SSD IR 3 р/д до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[0033] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы таблетки 40 мг рифаксимины SSD IR 3 р/д до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2.

[0034] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной таблетки 40 мг рифаксимины SSD IR до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена (WHC – англ.: West Haven Criteria) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[0035] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной таблетки 40 мг рифаксимины SSD IR до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2 или с класса 2 до класса 1 или с класса 1 до класса 0.

[0036] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту таблетки 40 мг рифаксимины SSD IR 1 р/д до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[0037] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту таблетки 40 мг рифаксимины SSD IR 1 р/д до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2 или с класса 2 до класса 1 или с класса 1 до класса 0.

[0038] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту таблетки 40 мг рифаксимины SSD IR 2 р/д до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[0039] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту таблетки 40 мг рифаксимины SSD IR 2 р/д до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2 или с класса 2 до класса 1 или с класса 1 до класса 0.

[0040] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту таблетки 40 мг рифаксимины SSD IR 3 р/д до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[0041] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту таблетки 40 мг рифаксимины SSD IR 3 р/д до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2 или с класса 2 до класса 1 или с

класса 1 до класса 0.

[0042] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОПЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и по меньшей мере одной таблетки 40 мг рифаксими́на SSD IR до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[0043] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОПЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и по меньшей мере одной таблетки 40 мг рифаксими́на SSD IR до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2 или с класса 2 до класса 1 или с класса 1 до класса 0.

[0044] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОПЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и таблетки 40 мг рифаксими́на SSD IR 1 р/д до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[0045] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОПЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и таблетки 40 мг рифаксими́на SSD IR 1 р/д до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2 или с класса 2 до класса 1 или с класса 1 до класса 0.

[0046] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОПЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и таблетки 40 мг рифаксими́на SSD IR 2 р/д до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[0047] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОПЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и таблетки 40 мг рифаксими́на SSD IR 2 р/д до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена

(WHC) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2 или с класса 2 до класса 1 или с класса 1 до класса 0.

[0048] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и таблетки 40 мг рифаксимины SSD IR 3 р/д до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[0049] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и таблетки 40 мг рифаксимины SSD IR 3 р/д до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2 или с класса 2 до класса 1 или с класса 1 до класса 0.

[0050] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту суточной дозы 40 мг рифаксимины в лекарственной форме таблетки рифаксимины SSD IR в течение по меньшей мере одного дня, или по меньшей мере двух дней, или по меньшей мере 3 дней, или по меньшей мере 4 дней, или по меньшей мере 5 дней, или по меньшей мере 6 дней, или по меньшей мере 7 дней, или по меньшей мере 8 дней, или по меньшей мере 9 дней, или по меньшей мере 10 дней, или по меньшей мере 11 дней, или по меньшей мере 12 дней, или по меньшей мере 13 дней, или по меньшей мере 14 дней.

[0051] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту суточной дозы 80 мг рифаксимины в лекарственной форме таблетки рифаксимины SSD IR в течение по меньшей мере одного дня, или по меньшей мере двух дней, или по меньшей мере 3 дней, или по меньшей мере 4 дней, или по меньшей мере 5 дней, или по меньшей мере 6 дней, или по меньшей мере 7 дней, или по меньшей мере 8 дней, или по меньшей мере 9 дней, или по меньшей мере 10 дней, или по меньшей мере 11 дней, или по меньшей мере 12 дней, или по меньшей мере 13 дней, или по меньшей мере 14 дней.

[0052] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту суточной дозы 120 мг

рифаксими́на в лекарственной форме таблетки рифаксими́на SSD IR в течение по меньшей мере одного дня, или по меньшей мере двух дней, или по меньшей мере 3 дней, или по меньшей мере 4 дней, или по меньшей мере 5 дней, или по меньшей мере 6 дней, или по меньшей мере 7 дней, или по меньшей мере 8 дней, или по меньшей мере 9 дней, или по меньшей мере 10 дней, или по меньшей мере 11 дней, или по меньшей мере 12 дней, или по меньшей мере 13 дней, или по меньшей мере 14 дней.

[0053] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту суточной дозы 40 мг рифаксими́на в лекарственной форме таблетки рифаксими́на SSD IR до исчезновения симптомов ОНЕ.

[0054] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и суточной дозы 40 мг рифаксими́на в лекарственной форме таблетки рифаксими́на SSD IR в течение по меньшей мере одного дня, или по меньшей мере двух дней, или по меньшей мере 3 дней, или по меньшей мере 4 дней, или по меньшей мере 5 дней, или по меньшей мере 6 дней, или по меньшей мере 7 дней, или по меньшей мере 8 дней, или по меньшей мере 9 дней, или по меньшей мере 10 дней, или по меньшей мере 11 дней, или по меньшей мере 12 дней, или по меньшей мере 13 дней, или по меньшей мере 14 дней.

[0055] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и суточной дозы 80 мг рифаксими́на в лекарственной форме таблетки рифаксими́на SSD IR в течение по меньшей мере одного дня, или по меньшей мере двух дней, или по меньшей мере 3 дней, или по меньшей мере 4 дней, или по меньшей мере 5 дней, или по меньшей мере 6 дней, или по меньшей мере 7 дней, или по меньшей мере 8 дней, или по меньшей мере 9 дней, или по меньшей мере 10 дней, или по меньшей мере 11 дней, или по меньшей мере 12 дней, или по меньшей мере 13 дней, или по меньшей мере 14 дней.

[0056] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и суточной дозы 120 мг рифаксими́на в лекарственной форме таблетки рифаксими́на SSD IR в течение по меньшей мере одного дня, или по меньшей мере двух дней, или по меньшей мере 3 дней, или по меньшей мере 4 дней, или по меньшей мере 5 дней, или по меньшей мере 6 дней,

или по меньшей мере 7 дней, или по меньшей мере 8 дней, или по меньшей мере 9 дней, или по меньшей мере 10 дней, или по меньшей мере 11 дней, или по меньшей мере 12 дней, или по меньшей мере 13 дней, или по меньшей мере 14 дней.

[0057] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту суточной дозы 40 мг рифаксими́на в лекарственной форме таблетки рифаксими́на SSD IR до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[0058] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту суточной дозы 40 мг рифаксими́на в лекарственной форме таблетки рифаксими́на SSD IR до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2.

[0059] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту суточной дозы 80 мг рифаксими́на в лекарственной форме таблетки рифаксими́на SSD IR до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[0060] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту суточной дозы 80 мг рифаксими́на в лекарственной форме таблетки рифаксими́на SSD IR до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2.

[0061] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту суточной дозы 120 мг рифаксими́на в лекарственной форме таблетки рифаксими́на SSD IR до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[0062] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в

этом пациента, включающий введение указанному пациенту суточной дозы 120 мг рифаксими́на в лекарственной форме таблетки рифаксими́на SSD IR до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2.

[0063] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОHE) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту лактулозы и суточной дозы 40 мг рифаксими́на в лекарственной форме таблетки рифаксими́на SSD IR до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[0064] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОHE) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и суточной дозы 40 мг рифаксими́на в лекарственной форме таблетки рифаксими́на SSD IR до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2.

[0065] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОHE) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту лактулозы и суточной дозы 80 мг рифаксими́на в лекарственной форме таблетки рифаксими́на SSD IR до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[0066] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОHE) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и суточной дозы 80 мг рифаксими́на в лекарственной форме таблетки рифаксими́на SSD IR до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2.

[0067] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОHE) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту лактулозы и суточной дозы 120 мг рифаксими́на в лекарственной форме таблетки рифаксими́на SSD IR до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится

по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[0068] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОПЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и суточной дозы 120 мг рифаксими́на в лекарственной форме таблетки рифаксими́на SSD IR до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2.

[0069] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОПЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту суточной дозы 40 мг рифаксими́на в лекарственной форме таблетки рифаксими́на SSD IR до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[0070] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОПЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту суточной дозы 40 мг рифаксими́на в лекарственной форме таблетки рифаксими́на SSD IR до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2 или с класса 2 до класса 1 или с класса 1 до класса 0.

[0071] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОПЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту суточной дозы 80 мг рифаксими́на в лекарственной форме таблетки рифаксими́на SSD IR до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[0072] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОПЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту суточной дозы 80 мг рифаксими́на в лекарственной форме таблетки рифаксими́на SSD IR до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2 или с класса 2 до класса 1 или с класса 1 до класса 0.

[0073] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОПЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту суточной дозы 120 мг рифаксими́на в

лекарственной форме таблетки рифаксими́на SSD IR до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[0074] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОHE) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту суточной дозы 120 мг рифаксими́на в лекарственной форме таблетки рифаксими́на SSD IR до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2 или с класса 2 до класса 1 или с класса 1 до класса 0.

[0075] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОHE) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту лактулозы и суточной дозы 40 мг рифаксими́на в лекарственной форме таблетки рифаксими́на SSD IR до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[0076] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОHE) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и суточной дозы 40 мг рифаксими́на в лекарственной форме таблетки рифаксими́на SSD IR до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2 или с класса 2 до класса 1 или с класса 1 до класса 0.

[0077] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОHE) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту лактулозы и суточной дозы 80 мг рифаксими́на в лекарственной форме таблетки рифаксими́на SSD IR до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[0078] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОHE) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и суточной дозы 80 мг рифаксими́на в лекарственной форме таблетки рифаксими́на SSD IR до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2 или с класса 2 до класса 1 или с класса 1 до класса 0.

[0079] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОHE) у нуждающегося в

этом пациента, включающий введение пациенту лактулозы и суточной дозы 120 мг рифаксими́на в лекарственной форме таблетки рифаксими́на SSD IR до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[0080] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОHE) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и суточной дозы 120 мг рифаксими́на в лекарственной форме таблетки рифаксими́на SSD IR до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2 или с класса 2 до класса 1 или с класса 1 до класса 0.

[0081] Также описаны способы лечения явной печеночной энцефалопатии (ОHE) у пациента, нуждающегося в этом, включающие введение указанному пациенту по меньшей мере одной таблетки рифаксими́на SSD IR.

[0082] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОHE) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной композиции рифаксими́на SSD IR (например, таблетки) до исчезновения симптомов ОHE.

[0083] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОHE) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной композиции рифаксими́на SSD IR (например, таблетки) в течение по меньшей мере одного дня, или по меньшей мере двух дней, или по меньшей мере 3 дней, или по меньшей мере 4 дней, или по меньшей мере 5 дней, или по меньшей мере 6 дней, или по меньшей мере 7 дней, или по меньшей мере 8 дней, или по меньшей мере 9 дней, или по меньшей мере 10 дней, или по меньшей мере 11 дней, или по меньшей мере 12 дней, или по меньшей мере 13 дней, или по меньшей мере 14 дней.

[0084] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОHE) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту композиции рифаксими́на SSD IR (например, таблетки) 1 р/д в течение по меньшей мере одного дня, или по меньшей мере двух дней, или по меньшей мере 3 дней, или по меньшей мере 4 дней, или по меньшей мере 5 дней, или по меньшей мере 6 дней, или по меньшей мере 7 дней, или по меньшей мере 8 дней, или по меньшей мере 9 дней, или по меньшей мере 10 дней, или по меньшей мере 11 дней, или по меньшей мере 12 дней, или по меньшей мере 13 дней, или по меньшей мере 14 дней.

[0085] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту композиции рифаксими́на SSD IR (например, таблетки) 2 р/д в течение по меньшей мере одного дня, или по меньшей мере двух дней, или по меньшей мере 3 дней, или по меньшей мере 4 дней, или по меньшей мере 5 дней, или по меньшей мере 6 дней, или по меньшей мере 7 дней, или по меньшей мере 8 дней, или по меньшей мере 9 дней, или по меньшей мере 10 дней, или по меньшей мере 11 дней, или по меньшей мере 12 дней, или по меньшей мере 13 дней, или по меньшей мере 14 дней.

[0086] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту композиции рифаксими́на SSD IR (например, таблетки) 3 р/д в течение по меньшей мере одного дня, или по меньшей мере двух дней, или по меньшей мере 3 дней, или по меньшей мере 4 дней, или по меньшей мере 5 дней, или по меньшей мере 6 дней, или по меньшей мере 7 дней, или по меньшей мере 8 дней, или по меньшей мере 9 дней, или по меньшей мере 10 дней, или по меньшей мере 11 дней, или по меньшей мере 12 дней, или по меньшей мере 13 дней, или по меньшей мере 14 дней.

[0087] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту введение лактулозы и по меньшей мере одной композиции рифаксими́на SSD IR (например, таблетки) до исчезновения симптомов ОНЕ.

[0088] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и по меньшей мере одной композиции рифаксими́на SSD IR (например, таблетки) в течение по меньшей мере одного дня, или по меньшей мере двух дней, или по меньшей мере 3 дней, или по меньшей мере 4 дней, или по меньшей мере 5 дней, или по меньшей мере 6 дней, или по меньшей мере 7 дней, или по меньшей мере 8 дней, или по меньшей мере 9 дней, или по меньшей мере 10 дней, или по меньшей мере 11 дней, или по меньшей мере 12 дней, или по меньшей мере 13 дней, или по меньшей мере 14 дней.

[0089] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и композиции

рифаксими́на SSD IR (например, таблетки) 1 р/д в течение по меньшей мере одного дня, или по меньшей мере двух дней, или по меньшей мере 3 дней, или по меньшей мере 4 дней, или по меньшей мере 5 дней, или по меньшей мере 6 дней, или по меньшей мере 7 дней, или по меньшей мере 8 дней, или по меньшей мере 9 дней, или по меньшей мере 10 дней, или по меньшей мере 11 дней, или по меньшей мере 12 дней, или по меньшей мере 13 дней, или по меньшей мере 14 дней.

[0090] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОHE) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и композиции рифаксими́на SSD IR (например, таблетки) 2 р/д в течение по меньшей мере одного дня, или по меньшей мере двух дней, или по меньшей мере 3 дней, или по меньшей мере 4 дней, или по меньшей мере 5 дней, или по меньшей мере 6 дней, или по меньшей мере 7 дней, или по меньшей мере 8 дней, или по меньшей мере 9 дней, или по меньшей мере 10 дней, или по меньшей мере 11 дней, или по меньшей мере 12 дней, или по меньшей мере 13 дней, или по меньшей мере 14 дней.

[0091] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОHE) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и композиции рифаксими́на SSD IR (например, таблетки) 3 р/д в течение по меньшей мере одного дня, или по меньшей мере двух дней, или по меньшей мере 3 дней, или по меньшей мере 4 дней, или по меньшей мере 5 дней, или по меньшей мере 6 дней, или по меньшей мере 7 дней, или по меньшей мере 8 дней, или по меньшей мере 9 дней, или по меньшей мере 10 дней, или по меньшей мере 11 дней, или по меньшей мере 12 дней, или по меньшей мере 13 дней, или по меньшей мере 14 дней.

[0092] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОHE) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной композиции рифаксими́на SSD IR (например, таблетки) до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[0093] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОHE) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной композиции рифаксими́на SSD IR (например, таблетки) до тех пор, пока оценка пациента

по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2 класса.

[0094] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту композиции рифаксими́на SSD IR (например, таблетки) 1 р/д до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[0095] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту композиции рифаксими́на SSD IR (например, таблетки) 1 р/д до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2 класса.

[0096] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту композиции рифаксими́на SSD IR (например, таблетки) 2 р/д до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[0097] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту композиции рифаксими́на SSD IR (например, таблетки) 2 р/д до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2 класса.

[0098] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту композиции рифаксими́на SSD IR (например, таблетки) 3 р/д до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[0099] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту композиции рифаксими́на SSD

IR (например, таблетки) 3 р/д до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2 класса.

[00100] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий одновременное введение лактулозы и по меньшей мере одной композиции рифаксимины SSD IR (например, таблетки) до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[00101] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и по меньшей мере одной композиции рифаксимины SSD IR (например, таблетки) до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2 класса.

[00102] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и композиции рифаксимины SSD IR (например, таблетки) 1 р/д до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[00103] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и композиции рифаксимины SSD IR (например, таблетки) 1 р/д до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2 класса.

[00104] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и композиции рифаксимины SSD IR (например, таблетки) 2 р/д до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[00105] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе,

предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и композиции рифаксимины SSD IR (например, таблетки) 2 р/д до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2 класса.

[00106] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и композиции рифаксимины SSD IR (например, таблетки) 3 р/д до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[00107] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и композиции рифаксимины SSD IR (например, таблетки) 3 р/д до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2.

[00108] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной композиции рифаксимины SSD IR (например, таблетки) до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[00109] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной композиции рифаксимины SSD IR (например, таблетки) до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2 или с класса 2 до класса 1 или с класса 1 до класса 0.

[00110] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту композиции рифаксимины SSD IR (например, таблетки) 1 р/д до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[00111] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту композиции рифаксими́на SSD IR (например, таблетки) 1 р/д до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2 или с класса 2 до класса 1 или с класса 1 до класса 0.

[00112] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту композиции рифаксими́на SSD IR (например, таблетки) 2 р/д до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[00113] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту композиции рифаксими́на SSD IR (например, таблетки) 2 р/д до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2 или с класса 2 до класса 1 или с класса 1 до класса 0.

[00114] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту композиции рифаксими́на SSD IR (например, таблетки) 3 р/д до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[00115] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту композиции рифаксими́на SSD IR (например, таблетки) 3 р/д до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2 или с класса 2 до класса 1 или с класса 1 до класса 0.

[00116] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и по меньшей мере одной композиции рифаксими́на SSD IR (например, таблетки) до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится по меньшей мере на один класс,

или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[00117] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОПЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и по меньшей мере одной композиции рифаксими́на SSD IR (например, таблетки) до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2 или с класса 2 до класса 1 или с класса 1 до класса 0.

[00118] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОПЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и композиции рифаксими́на SSD IR (например, таблетки) 1 р/д до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[00119] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОПЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и композиции рифаксими́на SSD IR (например, таблетки) 1 р/д до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2 или с класса 2 до класса 1 или с класса 1 до класса 0.

[00120] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОПЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и композиции рифаксими́на SSD IR (например, таблетки) 2 р/д до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[00121] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОПЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и композиции рифаксими́на SSD IR (например, таблетки) 2 р/д до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2 или с класса 2 до класса 1 или с класса 1 до класса 0.

[00122] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОПЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и композиции рифаксими́на SSD IR (например, таблетки) 3 р/д до тех пор, пока оценка пациента по

критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[00123] В одном варианте осуществления изобретения, описанного в данном документе, предлагается способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОПЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту лактулозы и композиции рифаксимины SSD IR (например, таблетки) 3 р/д до тех пор, пока оценка пациента по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2 или с класса 2 до класса 1 или с класса 1 до класса 0.

[00124] Как описано в данном документе, неожиданно было обнаружено, что составы растворимой твердой дисперсии (SSD) рифаксимины были эффективны для предотвращения осложнений цирроза печени или смерти по любой причине, или того и другого, у пациентов с декомпенсацией функции печени. В одном варианте осуществления настоящего изобретения состав рифаксимины с немедленным высвобождением (IR) в виде растворимой твердой дисперсии (SSD), содержащий дозу рифаксимины 40 мг, был статистически более эффективным в отношении комбинированного критерия оценки: госпитализации по любой причине/смерти по любой причине (первичным критерием оценки в исследовании была госпитализация по поводу любого из осложнений цирроза печени (HE, EVB, SBP или HRS).

[00125] Например, у субъектов в подгруппе с циррозом, индуцированным только алкоголем, была статистически значимая разница во времени до госпитализации по любой причине/смерти по любой причине по сравнению с плацебо при лечении SSD IR 40 мг. Субъекты со степенью тяжести по шкале Conn, равной 0, продемонстрировали статистически значимую разницу как при общем сравнении лечения любой дозой рифаксимины SSD по сравнению с плацебо, так и преимущественно в пользу состава IR 40 мг. Результаты анализа чувствительности популяции пациентов, строго придерживающихся протокола (PP – англ.: per protocol), продемонстрировали статистически значимую разницу во времени до госпитализации по поводу любого из осложнений цирроза печени или смерти по любой причине до 24 недель в пользу состава рифаксимины с пролонгированным высвобождением (SER – англ.: extended release) в виде растворимой твердой дисперсии (SSD – англ.: soluble solid dispersion), содержащий дозу рифаксимины 80 мг, по сравнению с плацебо. Субъекты в подгруппе с циррозом, индуцированным только алкоголем, имели статистически значимую разницу во времени до госпитализации по любой причине/смерти по любой причине по сравнению с плацебо при лечении рифаксимином SER 80 мг QHS.

[00126] В одном варианте осуществления изобретения, описанное в данном документе,

включает способ предотвращения осложнений цирроза печени у пациента с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции рифаксими́на SSD (например, таблетки).

[00127] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения осложнений цирроза печени у пациента с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции рифаксими́на SSD (например, таблетки), при этом у пациента задокументирован медикаментозно контролируемый нерефрактерный асцит.

[00128] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения осложнений цирроза печени у пациента с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции рифаксими́на SSD (например, таблетки), при этом у пациента до начала лечения не было спонтанного бактериального перитонита (SBP), кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (EVB) или гепаторенального синдрома (HRS).

[00129] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения осложнений цирроза печени у пациента с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции рифаксими́на SSD (например, таблетки), при этом у пациента задокументирован медикаментозно контролируемый нерефрактерный асцит и при этом у пациента до начала лечения не было спонтанного бактериального перитонита (SBP), кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (EVB) или гепаторенального синдрома (HRS).

[00130] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения осложнений цирроза печени у пациента с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 40 мг рифаксими́на SSD IR (например, таблетки).

[00131] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения осложнений цирроза печени у пациента с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 40 мг рифаксими́на SSD IR (например, таблетки), при этом у пациента задокументирован медикаментозно контролируемый нерефрактерный асцит.

[00132] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения осложнений цирроза печени у пациента с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 40 мг рифаксими́на SSD IR (например, таблетки), при этом у пациента до начала лечения не было спонтанного бактериального перитонита (SBP), кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (EVB) или гепаторенального синдрома (HRS).

[00133] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения осложнений цирроза печени у пациента с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 40 мг рифаксими́на SSD IR (например, таблетки), при этом у пациента задокументирован медикаментозно контролируемый нерезфрактерный асцит, и при этом у пациента до начала лечения не было спонтанного бактериального перитонита (SBP), кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (EVB) или гепаторенального синдрома (HRS).

[00134] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения осложнений цирроза печени у пациента с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 80 мг рифаксими́на SSD SER (например, таблетки).

[00135] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения осложнений цирроза печени у пациента с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 80 мг рифаксими́на SSD SER (например, таблетки), при этом у пациента задокументирован медикаментозно контролируемый нерезфрактерный асцит.

[00136] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения осложнений цирроза печени у пациента с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 80 мг рифаксими́на SSD SER (например, таблетки), при этом у пациента до начала лечения не было спонтанного бактериального перитонита (SBP), кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (EVB) или гепаторенального синдрома (HRS).

[00137] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения осложнений цирроза печени у пациента с

декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 80 мг рифаксимины SSD SER (например, таблетки), при этом у пациента задокументирован медикаментозно контролируемый нерифрактерный асцит и при этом у пациента до начала лечения не было спонтанного бактериального перитонита (SBP), кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (EVB) или гепаторенального синдрома (HRS).

[00138] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения смертности по любой причине у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции рифаксимины SSD (например, таблетки).

[00139] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения смертности по любой причине у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции рифаксимины SSD (например, таблетки), при этом у пациента задокументирован медикаментозно контролируемый нерифрактерный асцит.

[00140] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения смертности по любой причине у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции рифаксимины SSD (например, таблетки), при этом у пациента до начала лечения не было спонтанного бактериального перитонита (SBP), кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (EVB) или гепаторенального синдрома (HRS).

[00141] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения смертности по любой причине у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции рифаксимины SSD (например, таблетки), при этом у пациента задокументирован медикаментозно контролируемый нерифрактерный асцит и при этом у пациента до начала лечения не было спонтанного бактериального перитонита (SBP), кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (EVB) или гепаторенального синдрома (HRS).

[00142] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения смертности по любой причине у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 40 мг рифаксимины SSD IR (например,

таблетки).

[00143] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения смертности по любой причине у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 40 мг рифаксими́на SSD IR (например, таблетки), при этом у пациента задокументирован медикаментозно контролируемый нерезфрактерный асцит.

[00144] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения смертности по любой причине у пациентов с декомпенсацией печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 40 мг рифаксими́на SSD IR (например, таблетки), при этом у пациента до начала лечения не было спонтанного бактериального перитонита (SBP), кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (EVB) или гепаторенального синдрома (HRS).

[00145] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения смертности по любой причине у пациентов с декомпенсацией печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 40 мг рифаксими́на SSD IR (например, таблетки), при этом у пациента задокументирован медикаментозно контролируемый нерезфрактерный асцит и при этом у пациента до начала лечения не было спонтанного бактериального перитонита (SBP), кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (EVB) или гепаторенального синдрома (HRS).

[00146] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения смертности по любой причине у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 80 мг рифаксими́на SSD SER (например, таблетки).

[00147] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения смертности по любой причине у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 80 мг рифаксими́на SSD SER (например, таблетки), при этом у пациента задокументирован медикаментозно контролируемый нерезфрактерный асцит.

[00148] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения смертности по любой причине у пациентов с

декомпенсацией печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 80 мг рифаксими́на SSD SER (например, таблетки), при этом у пациента до начала лечения не было спонтанного бактериального перитонита (SBP), кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (EVB) или гепаторенального синдрома (HRS).

[00149] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения смертности по любой причине у пациентов с декомпенсацией печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 80 мг рифаксими́на SSD SER (например, таблетки), при этом у пациента задокументирован медикаментозно контролируемый нерифрактерный асцит и при этом у пациента до начала лечения не было спонтанного бактериального перитонита (SBP), кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (EVB) или гепаторенального синдрома (HRS).

[00150] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения осложнений цирроза печени и смертности по любой причине у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции рифаксими́на SSD (например, таблетки).

[00151] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения осложнений цирроза печени и смертности по любой причине у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции рифаксими́на SSD (например, таблетки), при этом у пациента задокументирован медикаментозно контролируемый нерифрактерный асцит.

[00152] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения осложнений цирроза печени и смертности по любой причине у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции рифаксими́на SSD (например, таблетки), при этом у пациента до начала лечения не было спонтанного бактериального перитонита (SBP), кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (EVB) или гепаторенального синдрома (HRS).

[00153] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения осложнений цирроза печени и смертности по любой причине у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции рифаксими́на

SSD (например, таблетки), при этом у пациента задокументирован медикаментозно контролируемый нерефрактерный асцит и при этом у пациента до начала лечения не было спонтанного бактериального перитонита (SBP), кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (EVB) или гепаторенального синдрома (HRS).

[00154] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения осложнений цирроза печени и смертности по любой причине у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 40 мг рифаксимины SSD IR (например, таблетки).

[00155] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения осложнений цирроза печени и смертности по любой причине у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 40 мг рифаксимины SSD IR (например, таблетки), при этом у пациента задокументирован медикаментозно контролируемый нерефрактерный асцит.

[00156] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения осложнений цирроза печени и смертности по любой причине у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 40 мг рифаксимины SSD IR (например, таблетки), при этом у пациента до начала лечения не было спонтанного бактериального перитонита (SBP), кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (EVB) или гепаторенального синдрома (HRS).

[00157] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения осложнений цирроза печени и смертности по любой причине у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 40 мг рифаксимины SSD IR (например, таблетки), при этом у пациента до начала лечения не было спонтанного бактериального перитонита (SBP), печеночной энцефалопатии (HE), кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (EVB) или гепаторенального синдрома (HRS).

[00158] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения осложнений цирроза печени и смертности по любой причине у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 40 мг рифаксимины SSD IR (например, таблетки), при этом у пациента задокументирован

медикаментозно контролируемый нерезрактивный асцит и при этом у пациента до начала лечения не было спонтанного бактериального перитонита (SBP), кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (EVB) или гепаторенального синдрома (HRS).

[00159] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения осложнений цирроза печени и смертности по любой причине у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 40 мг рифаксимины SSD IR (например, таблетки), при этом у пациента задокументирован медикаментозно контролируемый нерезрактивный асцит и при этом у пациента до начала лечения не было спонтанного бактериального перитонита (SBP), печеночной энцефалопатии (HE), кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (EVB) или гепаторенального синдрома (HRS).

[00160] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения осложнений цирроза печени и смертности по любой причине у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 80 мг рифаксимины SSD SER (например, таблетки).

[00161] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения осложнений цирроза печени и смертности по любой причине у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 80 мг рифаксимины SSD SER (например, таблетки), при этом у пациента задокументирован медикаментозно контролируемый нерезрактивный асцит.

[00162] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения осложнений цирроза печени и смертности по любой причине у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 80 мг рифаксимины SSD SER (например, таблетки), при этом у пациента до начала лечения не было спонтанного бактериального перитонита (SBP), кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (EVB) или гепаторенального синдрома (HRS).

[00163] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения осложнений цирроза печени и смертности по любой причине у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 80 мг рифаксимины SSD SER (например, таблетки), при этом у пациента до начала лечения не

было спонтанного бактериального перитонита (SBP), печеночной энцефалопатии (HE), кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (EVB) или гепаторенального синдрома (HRS).

[00164] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения осложнений цирроза печени и смертности по любой причине у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 80 мг рифаксимины SSD SER (например, таблетки), при этом у пациента задокументирован медикаментозно контролируемый нерезрактивный асцит и при этом у пациента до начала лечения не было спонтанного бактериального перитонита (SBP), кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (EVB) или гепаторенального синдрома (HRS).

[00165] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения осложнений цирроза печени и смертности по любой причине у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 80 мг рифаксимины SSD SER (например, таблетки), при этом у пациента задокументирован медикаментозно контролируемый нерезрактивный асцит и при этом у пациента до начала лечения не было спонтанного бактериального перитонита (SBP), кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (EVB), печеночной энцефалопатии (HE) или гепаторенального синдрома (HRS).

[00166] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения госпитализаций, связанных с осложнениями цирроза печени у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции рифаксимины SSD (например, таблетки).

[00167] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения госпитализаций, связанных с осложнениями цирроза печени у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции рифаксимины SSD (например, таблетки), при этом у пациента задокументирован медикаментозно контролируемый нерезрактивный асцит.

[00168] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения госпитализаций, связанных с осложнениями цирроза печени у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции рифаксимины SSD

(например, таблетки), при этом у пациента до начала лечения не было спонтанного бактериального перитонита (SBP), кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (EVB) или гепаторенального синдрома (HRS).

[00169] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения госпитализаций, связанных с осложнениями цирроза печени у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции рифаксимины SSD (например, таблетки), при этом у пациента до начала лечения не было спонтанного бактериального перитонита (SBP), кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (EVB), печеночной энцефалопатии (HE) или гепаторенального синдрома (HRS).

[00170] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения госпитализаций, связанных с осложнениями цирроза печени у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции рифаксимины SSD (например, таблетки), при этом у пациента задокументирован медикаментозно контролируемый нерезрактивный асцит и при этом у пациента до начала лечения не было спонтанного бактериального перитонита (SBP), кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (EVB) или гепаторенального синдрома (HRS).

[00171] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения госпитализаций, связанных с осложнениями цирроза печени у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции рифаксимины SSD (например, таблетки), при этом у пациента задокументирован медикаментозно контролируемый нерезрактивный асцит и при этом у пациента до начала лечения не было спонтанного бактериального перитонита (SBP), кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (EVB), печеночной энцефалопатии (HE) или гепаторенального синдрома (HRS).

[00172] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения госпитализаций, связанных с осложнениями цирроза печени у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 40 мг рифаксимины SSD IR (например, таблетки).

[00173] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения госпитализаций, связанных с осложнениями цирроза печени у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному

пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 40 мг рифаксими́на SSD IR (например, таблетки), при этом у пациента задокументирован медикаментозно контролируемый нерифрактерный асцит.

[00174] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения госпитализаций, связанных с осложнениями цирроза печени у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 40 мг рифаксими́на SSD IR (например, таблетки), при этом у пациента до начала лечения не было спонтанного бактериального перитонита (SBP), кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (EVB) или гепаторенального синдрома (HRS).

[00175] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения госпитализаций, связанных с осложнениями цирроза печени у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 40 мг рифаксими́на SSD IR (например, таблетки), при этом у пациента до начала лечения не было спонтанного бактериального перитонита (SBP), кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (EVB), печеночной энцефалопатии (HE) или гепаторенального синдрома (HRS).

[00176] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения госпитализаций, связанных с осложнениями цирроза печени у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 40 мг рифаксими́на SSD IR (например, таблетки), при этом у пациента задокументирован медикаментозно контролируемый нерифрактерный асцит и при этом у пациента до начала лечения не было спонтанного бактериального перитонита (SBP), кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (EVB) или гепаторенального синдрома (HRS).

[00177] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения госпитализаций, связанных с осложнениями цирроза печени у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 40 мг рифаксими́на SSD IR (например, таблетки), при этом у пациента задокументирован медикаментозно контролируемый нерифрактерный асцит и при этом у пациента до начала лечения не было спонтанного бактериального перитонита (SBP), кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (EVB), печеночной энцефалопатии (HE) или гепаторенального синдрома (HRS).

[00178] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе,

включает способ предотвращения госпитализаций, связанных с осложнениями цирроза печени у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 80 мг рифаксимины SSD SER (например, таблетки).

[00179] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения госпитализаций, связанных с осложнениями цирроза печени у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 80 мг рифаксимины SSD SER (например, таблетки), при этом у пациента задокументирован медикаментозно контролируемый нерезрактивный асцит.

[00180] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения госпитализаций, связанных с осложнениями цирроза печени у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 80 мг рифаксимины SSD SER (например, таблетки), при этом у пациента до начала лечения не было спонтанного бактериального перитонита (SBP), кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (EVB) или гепаторенального синдрома (HRS).

[00181] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения госпитализаций, связанных с осложнениями цирроза печени у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 80 мг рифаксимины SSD SER (например, таблетки), при этом у пациента до начала лечения не было спонтанного бактериального перитонита (SBP), кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (EVB), печеночной энцефалопатии (HE) или гепаторенального синдрома (HRS).

[00182] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения госпитализаций, связанных с осложнениями цирроза печени у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 80 мг рифаксимины SSD SER (например, таблетки), при этом у пациента задокументирован медикаментозно контролируемый нерезрактивный асцит и при этом у пациента до начала лечения не было спонтанного бактериального перитонита (SBP), кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (EVB) или гепаторенального синдрома (HRS).

[00183] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ предотвращения госпитализаций, связанных с осложнениями цирроза печени у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному

пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 80 мг рифаксими́на SSD SER (например, таблетки), при этом у пациента задокументирован медикаментозно контролируемый нерезфрактерный асцит и при этом у пациента до начала лечения не было спонтанного бактериального перитонита (SBP), кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (EVB), печеночной энцефалопатии (HE) или гепаторенального синдрома (HRS).

[00184] В предыдущих вариантах осуществления настоящего изобретения, относящихся к предотвращению осложнений цирроза печени или смертности по любой причине у пациентов, или и того, и другого, у пациентов с декомпенсацией функции печени, композицию рифаксими́на SSD можно вводить пациентам в течение по меньшей мере одного дня, или по меньшей мере двух дней, или по меньшей мере 3 дней, или по меньшей мере 4 дней, или по меньшей мере 5 дней, или по меньшей мере 6 дней, или по меньшей мере 7 дней, или по меньшей мере 8 дней, или по меньшей мере 9 дней, или по меньшей мере 10 дней, или по меньшей мере 11 дней, или по меньшей мере 12 дней, или по меньшей мере 13 дней, или по меньшей мере 14 дней.

[00185] В предыдущих вариантах осуществления настоящего изобретения, относящихся к предотвращению осложнений цирроза печени или смертности по любой причине у пациентов, или того и другого, у пациентов с декомпенсацией функции печени, композицию рифаксими́на SSD можно вводить пациентам один, два или три раза в день.

[00186] В вариантах осуществления настоящего изобретения, относящихся к предотвращению осложнений цирроза печени или смертности по любой причине у пациентов, или того и другого, у пациентов с декомпенсацией функции печени, композицию рифаксими́на SSD можно вводить пациентам в дозе 40 мг (например, одна таблетка рифаксими́на SSD 40 мг IR), 80 мг (например, две таблетки рифаксими́на SSD 40 мг IR) или 120 мг (например, три таблетки рифаксими́на SSD 40 мг IR).

[00187] В предыдущих вариантах осуществления настоящего изобретения, относящихся к предотвращению осложнений цирроза печени или смертности по любой причине у пациентов, или и того, и другого, у пациентов с декомпенсацией функции печени, композицию рифаксими́на SSD можно вводить пациентам один, два или три раза в день в течение периода времени по меньшей мере один день, или по меньшей мере два дня или по меньшей мере 3 дня, или по меньшей мере 4 дня, или по меньшей мере 5 дней, или по меньшей мере 6 дней, или по меньшей мере 7 дней, или по меньшей мере 8 дней, или по меньшей мере 9 дней, или по меньшей мере 10 дней, или по меньшей мере 11 дней, или по меньшей мере 12 дней, или по меньшей мере 13 дней, или по меньшей мере 14 дней.

[00188] В предыдущих вариантах осуществления настоящего изобретения, относящихся

к предотвращению госпитализаций, связанных с осложнениями цирроза печени, у пациентов с декомпенсацией функции печени, композицию рифаксими́на SSD можно вводить указанным пациентам в течение по меньшей мере одного дня, или по меньшей мере двух дней, или по меньшей мере 3 дней, или по меньшей мере 4 дней, или по меньшей мере 5 дней, или по меньшей мере 6 дней, или по меньшей мере 7 дней, или по меньшей мере 8 дней, или по меньшей мере 9 дней, или по меньшей мере 10 дней, или по меньшей мере 11 дней, или по меньшей мере 12 дней, или по меньшей мере 13 дней, или по меньшей мере 14 дней.

[00189] В предыдущих вариантах осуществления настоящего изобретения, относящихся к предотвращению госпитализаций, связанных с осложнениями цирроза печени, у пациентов с декомпенсацией функции печени, композицию рифаксими́на SSD можно вводить указанным пациентам один, два или три раза в день.

[00190] В вариантах осуществления настоящего изобретения, относящихся к предотвращению госпитализаций, связанных с осложнениями цирроза печени, у пациентов с декомпенсацией функции печени, композицию рифаксими́на SSD можно вводить указанным пациентам в дозе 40 мг (например, одна таблетка рифаксими́на SSD 40 мг IR), 80 мг (например, две таблетки рифаксими́на SSD 40 мг IR) или 120 мг (например, три таблетки рифаксими́на SSD 40 мг IR).

[00191] В предыдущих вариантах осуществления настоящего изобретения, относящихся к предотвращению госпитализаций, связанных с осложнениями цирроза печени, у пациентов с декомпенсацией функции печени, композицию рифаксими́на SSD можно вводить пациентам один, два или три раза в день в течение периода времени по меньшей мере один день, или по меньшей мере два дня, или по меньшей мере 3 дня, или по меньшей мере 4 дня, или по меньшей мере 5 дней, или по меньшей мере 6 дней, или по меньшей мере 7 дней, или по меньшей мере 8 дней, или по меньшей мере 9 дней, или по меньшей мере 10 дней, или по меньшей мере 11 дней, или по меньшей мере 12 дней, или по меньшей мере 13 дней, или по меньшей мере 14 дней.

[00192] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ отсрочки начала явной печеночной энцефалопатии (ОПЕ) у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции рифаксими́на SSD (например, таблетки).

[00193] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ отсрочки начала явной печеночной энцефалопатии (ОПЕ) у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 40 мг рифаксими́на SSD IR (например,

таблетки).

[00194] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ отсрочки начала явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции рифаксими́на SSD (например, таблетки), при этом декомпенсация функции печени включает цирроз печени и медикаментозно контролируемый асцит.

[00195] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ отсрочки начала явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 40 мг рифаксими́на SSD IR (например, таблетки), при этом декомпенсация функции печени включает цирроз печени и медикаментозно контролируемый асцит.

[00196] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ отсрочки начала явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции рифаксими́на SSD (например, таблетки), при этом декомпенсация функции печени включает цирроз печени и медикаментозно контролируемый асцит в течение по меньшей мере 30 дней.

[00197] В одном варианте осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ отсрочки начала явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 40 мг рифаксими́на SSD IR (например, таблетки), при этом декомпенсация функции печени включает цирроз печени и медикаментозно контролируемый асцит в течение по меньшей мере 30 дней.

[00198] В одном из вариантов осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ отсрочки начала явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ – англ.: overt hepatic encephalopathy) у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции рифаксими́на SSD (например, таблетки), при этом пациент имеет одну или более из следующих характеристик: класс В от 7 до 9 баллов по классификации Чайлд-Пью без ОНЕ до лечения; менее 15 баллов по Модели терминальной стадии заболевания печени с оценкой уровня натрия (MELD-Na – англ.: Model End Stage Liver Disease-Sodium) до лечения; степень ниже 2 по шкале Conn (критерии Вест-Хейвена) до лечения; и по меньшей мере 25 баллов по Краткой шкале оценки психического состояния (MMSE – англ.: Mini-

Mental State Examination) до лечения. В одном варианте осуществления настоящего изобретения пациент имеет класс В от 7 до 9 баллов по классификации Чайлд-Пью без ОНЕ до лечения. В одном варианте осуществления настоящего изобретения пациент имеет менее 15 баллов по Модели терминальной стадии заболевания печени с оценкой уровня натрия (MELD-Na) до лечения. В одном варианте осуществления настоящего изобретения пациент имеет степень ниже 2 по шкале Conn (критерии Вест-Хейвена) до лечения. В одном варианте осуществления настоящего изобретения пациент имеет по меньшей мере 25 баллов по Краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) до лечения.

[00199] В одном из вариантов осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ отсрочки начала явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 40 мг рифаксимины SSD IR (например, таблетки), при этом пациент имеет одну или более из следующих характеристик: класс В по классификации Чайлд-Пью от 7 до 9 баллов без ОНЕ до лечения; менее 15 баллов по Модели терминальной стадии заболевания печени с оценкой уровня натрия (MELD-Na) до лечения; степень ниже 2 по шкале Conn (критерии Вест-Хейвена) до лечения; и по меньшей мере 25 баллов по Краткой шкале оценки психического состояния (MMSE) до лечения. В одном варианте осуществления настоящего изобретения пациент имеет класс В от 7 до 9 баллов по классификации Чайлд-Пью без ОНЕ до лечения. В одном варианте осуществления настоящего изобретения пациент имеет менее 15 баллов по Модели терминальной стадии заболевания печени с оценкой уровня натрия (MELD-Na) до лечения. В одном варианте осуществления настоящего изобретения пациент имеет степень ниже 2 по шкале Conn (критерии Вест-Хейвена) до лечения. В одном варианте осуществления настоящего изобретения пациент имеет по меньшей мере 25 баллов по Краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) до лечения.

[00200] В одном из вариантов осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ отсрочки начала явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции рифаксимины SSD (например, таблетки), при этом декомпенсация функции печени включает цирроз печени и медикаментозно контролируемый асцит, и при этом пациент имеет одну или более из следующих характеристик: класс В от 7 до 9 баллов по классификации Чайлд-Пью без ОНЕ до лечения; менее 15 баллов по Модели терминальной стадии заболевания печени с оценкой уровня натрия (MELD-Na) до лечения; степень ниже 2 по шкале Conn (критерии Вест-Хейвена) до лечения; и по меньшей мере 25 баллов по Краткой шкале оценки психического

состояния (MMSE) до лечения. В одном варианте осуществления настоящего изобретения пациент имеет класс В от 7 до 9 баллов по классификации Чайлд-Пью без ОНЕ до лечения. В одном варианте осуществления настоящего изобретения пациент имеет менее 15 баллов по Модели терминальной стадии заболевания печени с оценкой уровня натрия (MELD-Na) до лечения. В одном варианте осуществления настоящего изобретения пациент имеет степень ниже 2 по шкале Conn (критерии Вест-Хейвена) до лечения. В одном варианте осуществления настоящего изобретения пациент имеет по меньшей мере 25 баллов по Краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) до лечения.

[00201] В одном из вариантов осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ отсрочки начала явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 40 мг рифаксими́на SSD IR (например, таблетки), при этом декомпенсация функции печени включает цирроз печени и медикаментозно контролируемый асцит, и при этом пациент имеет одну или более из следующих характеристик: класс В от 7 до 9 баллов по классификации Чайлд-Пью без ОНЕ до лечения; менее 15 баллов по Модели терминальной стадии заболевания печени с оценкой уровня натрия (MELD-Na) до лечения; степень ниже 2 по шкале Conn (критерии Вест-Хейвена) до лечения; и по меньшей мере 25 баллов по Краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) до лечения. В одном варианте осуществления настоящего изобретения пациент имеет класс В от 7 до 9 баллов по классификации Чайлд-Пью без ОНЕ до лечения. В одном варианте осуществления настоящего изобретения пациент имеет менее 15 баллов по Модели терминальной стадии заболевания печени с оценкой уровня натрия (MELD-Na) до лечения. В одном варианте осуществления настоящего изобретения пациент имеет степень ниже 2 по шкале Conn (критерии Вест-Хейвена) до лечения. В одном варианте осуществления настоящего изобретения пациент имеет по меньшей мере 25 баллов по Краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) до лечения.

[00202] В одном из вариантов осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ отсрочки начала явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции рифаксими́на SSD (например, таблетки), при этом декомпенсация функции печени включает цирроз печени и медикаментозно контролируемый асцит в течение периода по меньшей мере 30 дней, и при этом пациент имеет одну или более из следующих характеристик: класс В от 7 до 9 баллов по классификации Чайлд-Пью без ОНЕ до лечения; менее 15 баллов по Модели терминальной стадии заболевания печени с оценкой уровня натрия (MELD-Na) до лечения;

степень ниже 2 по шкале Conn (критерии Вест-Хейвена) до лечения; и по меньшей мере 25 баллов по Краткой шкале оценки психического состояния (MMSE) до лечения. В одном варианте осуществления настоящего изобретения пациент имеет класс В от 7 до 9 баллов по классификации Чайлд-Пью без ОНЕ до лечения. В одном варианте осуществления настоящего изобретения пациент имеет менее 15 баллов по Модели терминальной стадии заболевания печени с оценкой уровня натрия (MELD-Na) до лечения. В одном варианте осуществления настоящего изобретения пациент имеет степень ниже 2 по шкале Conn (критерии Вест-Хейвена) до лечения. В одном варианте осуществления настоящего изобретения пациент имеет по меньшей мере 25 баллов по Краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) до лечения.

[00203] В одном из вариантов осуществления изобретение, описанное в данном документе, включает способ отсрочки начала явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной (например, одной) композиции 40 мг рифаксимины SSD IR (например, таблетки), при этом декомпенсация функции печени включает цирроз печени и медикаментозно контролируемый асцит в течение периода по меньшей мере 30 дней, и при этом пациент имеет одну или более из следующих характеристик: класс В от 7 до 9 баллов по классификации Чайлд-Пью без ОНЕ до лечения; менее 15 баллов по Модели терминальной стадии заболевания печени с оценкой уровня натрия (MELD-Na) до лечения; степень ниже 2 по шкале Conn (критерии Вест-Хейвена) до лечения; и по меньшей мере 25 баллов по Краткой шкале оценки психического состояния (MMSE) до лечения. В одном варианте осуществления настоящего изобретения пациент имеет класс В от 7 до 9 баллов по классификации Чайлд-Пью без ОНЕ до лечения. В одном варианте осуществления настоящего изобретения пациент имеет менее 15 баллов по Модели терминальной стадии заболевания печени с оценкой уровня натрия (MELD-Na) до лечения. В одном варианте осуществления настоящего изобретения пациент имеет степень ниже 2 по шкале Conn (критерии Вест-Хейвена) до лечения. В одном варианте осуществления настоящего изобретения пациент имеет по меньшей мере 25 баллов по Краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) до лечения.

[00204] В предыдущих вариантах осуществления настоящего изобретения, относящихся к отсрочке развития явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у пациентов с декомпенсацией функции печени, у пациента не наблюдается когнитивных нарушений до лечения.

[00205] В предыдущих вариантах осуществления настоящего изобретения, относящихся к отсрочке развития явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у пациентов с

декомпенсацией функции печени, пациенту не требуется парацетез.

[00206] В предыдущих вариантах осуществления настоящего изобретения, относящихся к отсрочке развития явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у пациентов с декомпенсацией функции печени, у пациента не наблюдается когнитивных нарушений до лечения и не требуется парацетеза.

[00207] В предыдущих вариантах осуществления настоящего изобретения, относящихся к отсрочке развития явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у пациентов с декомпенсацией функции печени, композицию рифаксими́на SSD можно вводить указанным пациентам в течение по меньшей мере одного дня, или по меньшей мере двух дней, или по меньшей мере 3 дней, или по меньшей мере 4 дней, или по меньшей мере 5 дней, или по меньшей мере 6 дней, или по меньшей мере 7 дней, или по меньшей мере 8 дней, или по меньшей мере 9 дней, или по меньшей мере 10 дней, или по меньшей мере 11 дней, или по меньшей мере 12 дней, или по меньшей мере 13 дней, или по меньшей мере 14 дней.

[00208] В предыдущих вариантах осуществления настоящего изобретения, относящихся к отсрочке развития явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у пациентов с декомпенсацией функции печени, композицию рифаксими́на SSD можно вводить указанным пациентам один, два или три раза в день.

[00209] В вариантах осуществления настоящего изобретения, относящихся к отсрочке развития явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у пациентов с декомпенсацией функции печени, композицию рифаксими́на SSD можно вводить указанным пациентам в дозе 40 мг (например, одна таблетка рифаксими́на SSD 40 мг IR), 80 мг (например, две таблетки рифаксими́на SSD 40 мг IR) или 120 мг (например, три таблетки рифаксими́на SSD 40 мг IR).

[00210] В предыдущих вариантах осуществления настоящего изобретения, относящихся к отсрочке развития явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у пациентов с декомпенсацией функции печени, композицию рифаксими́на SSD можно вводить пациентам один, два или три раза в день в течение по меньшей мере одного дня, или по меньшей мере двух дней, или по меньшей мере 3 дней, или по меньшей мере 4 дней, или по меньшей мере 5 дней, или по меньшей мере 6 дней, или по меньшей мере 7 дней, или по меньшей мере 8 дней, или по меньшей мере 9 дней, или по меньшей мере 10 дней, или по меньшей мере 11 дней, или по меньшей мере 12 дней, или по меньшей мере 13 дней, или по меньшей мере 14 дней.

[00211] В вариантах осуществления, описанных в данном документе, когда рифаксимин вводят с лактулозой, рифаксимин и лактулозу можно вводить пациенту одновременно или

последовательно.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[00212] На **Фигуре 1** представлена оценка Каплана-Мейера относительно распределения времени до госпитализации по поводу любого из осложнений цирроза печени по группам лечения для ИТТ-популяции (все рандомизированные пациенты, принявшие по меньшей мере одну дозу исследуемого лечения) с применением состава, содержащего твердую дисперсию рифаксимины.

[00213] На **Фигуре 2** представлена оценка Каплана-Мейера относительно распределения времени до смерти по любой причине по группам лечения для ИТТ-популяции с применением состава, содержащего твердую дисперсию рифаксимины.

[00214] На **Фигуре 3** представлена оценка Каплана-Мейера относительно распределения времени до госпитализации по поводу любого из осложнений цирроза печени или смерти по любой причине по группам лечения для ИТТ-популяции с применением состава, содержащего твердую дисперсию рифаксимины.

[00215] На **Фигуре 4** представлена оценка Каплана-Мейера относительно распределения времени до госпитализации по поводу любого из осложнений цирроза печени или смерти по любой причине по группам лечения для РР-популяции (пациенты, строго придерживающиеся протокола) с применением состава, содержащего твердую дисперсию рифаксимины.

[00216] На **Фигуре 5** представлена таблица, демонстрирующая время до разрешения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI)

[00217] На **Фигуре 6** представлена таблица, демонстрирующая нежелательные явления, возникающие при лечении, в исследовании ОНЕ.

[00218] На **Фигуре 7** представлен дизайн исследования для оценки эффективности и безопасности рифаксимины SSD-40IR в отношении отсрочке развития ранней декомпенсации энцефалопатии у пациентов с прогрессирующим циррозом печени.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[00219] В настоящем изобретении предлагаются твердые дисперсии, содержащие рифаксимины и гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат сукцинат (HPMC-AS – англ.: hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate), и способы их применения для лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ).

Определения

[00220] Термин "твердая дисперсия" или как он применяется в данном документе,

относится к дисперсии рифаксими́на и инертной матрицы-носителя в твердой форме, т.е. рифаксимин гомологически смешан с инертным носителем. Инертная матрица обычно гидрофильна (например, полимер, такой как НРМС-AS) и может быть кристаллической или аморфной. Следует понимать, что не обязательно способ приготовления определяет свойства твердой дисперсии, а скорее молекулярное расположение содержимого дисперсии. Таким образом, при отсутствии соответствующего выражения или включения ограничений процесса, твердые дисперсии не должны быть ограничены процессом, в соответствии с которым они изготовлены. Термины «твердая дисперсия», «растворимая твердая дисперсия» и сокращения «SD» или «SSD» применяются взаимозаменяемо, и каждый из них относится к описанной твердой дисперсии рифаксими́на.

[00221] В контексте данного документа термины «субъект» и «пациент» могут применяться взаимозаменяемо и означают млекопитающее, нуждающееся в лечении, *например*, домашние животные (*например*, собаки, кошки и т. п.), сельскохозяйственные животные (*например*, коровы, свиньи, лошади, овцы, козы и т. п.) и лабораторные животные (*например*, крысы, мыши, морские свинки и т. п.). Как правило, субъектом является человек, нуждающийся в лечении.

[00222] Выражение «терапевтически эффективное количество» относится к количеству композиции, содержащей твердую дисперсию рифаксими́на, эффективному при однократном или многократном введении дозы субъекту для обеспечения терапевтического эффекта у субъекта.

[00223] «Печеночная энцефалопатия» или сокращенно «HE» определяется как измененное психическое состояние, диагностированное как HE и определяемое как повышение степени по шкале Conn до ≥ 2 (т. е. от 0 или 1 до ≥ 2). HE может быть «скрытой» или «явной» HE (CHE или ONE соответственно) в зависимости от тяжести ассоциированных с ней симптомов. HE можно описать как континуум, обозначенный критериями Вест-Хейвена (WHC): степень 0 – минимальная печеночная энцефалопатия с симптомами, потенциально включающими нарушение комплексного и устойчивого внимания, или отсутствие выявленных личностных или поведенческих отклонений; Степень 1 (CHE) – симптомы включают тривиальное отсутствие сознания, эйфорию или тревогу, укорочение продолжительности концентрации внимания, нарушение сложения или вычитания и измененный ритм сна, при этом клинические признаки включают легкий астериксис или тремор; Степень 2 (ONE) – симптомы включают вялость или апатию, дезориентацию во времени, очевидное изменение личности и неадекватное поведение, при этом клинические признаки включают явный астериксис, диспраксию и невнятную речь; Степень 3 (ONE) – симптомы включают сонливость до полуступора, реакцию на

раздражители, спутанность сознания, грубую дезориентацию и странное поведение, при этом клинические признаки включают мышечную ригидность, клонус и гиперрефлексию; и Степень 4 (ОНЕ) – симптомы включают кому, клинические признаки которой включают децеребрационную позу. ОНЕ также можно наблюдать с помощью шкалы «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI), которая использует клинические данные (присутствующие в течение по меньшей мере 1 часа) для измерения дезориентации пациента и, следовательно, тяжести эпизода НЕ (по шкале от класса 2 до класса 4), при этом класс 4 – самый тяжелый и класс 2 – наименее тяжелый. В одном аспекте ОНЕ, как указано в способах, описанных в данном документе, означает оценку по шкале Conn, равную степени 2 или выше, например, степень 2, степень 3 или степень 4.

[00224] «Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода» или сокращенно «EVB» определяется как возникновение клинически значимого желудочно-кишечного кровотечения, которое определяется как 1) кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода или желудка во время эндоскопии или 2) наличие больших варикозно расширенных вен с явной кровью в желудке и отсутствие другой идентифицируемой причины кровотечения, наблюдаемой во время эндоскопии, и наличие по меньшей мере одного или большего количества из следующих критериев: i) падение уровня гемоглобина более чем на 2 г/дл в течение первых 48 часов после госпитализации, ii) потребность в переливании 2 единиц крови или более в течение 24 часов после госпитализации, iii) систолическое артериальное давление менее 100 мм рт. ст. или iv) частота пульса более 100 ударов в минуту на момент госпитализации.

[00225] «Спонтанный бактериальный перитонит» или сокращенно «SBP» определяется как наличие более 250 полиморфноядерных (PMN – англ.: polymorphonuclear) клеток/мм³ и/или положительной мономикробной культуры в асцитической жидкости.

[00226] «Гепаторенальный синдром» (HRS) определяется как i) прогрессирующее повышение уровня креатинина в сыворотке (> 1,5 мг/дл) без улучшения по меньшей мере через 2 дня после отмены диуретиков и увеличения объема с помощью альбумина, ii) отсутствие паренхиматозного заболевания почек, iii) олигурия, iv) отсутствие шока и v) отсутствие существующего или недавнего (в течение 3 месяцев до рандомизации) лечения нефротоксическими препаратами.

[00227] «Время до развития клинически рефрактерного асцита» определяется как асцит, который больше не может эффективно контролироваться i) диетой с низким содержанием натрия и максимальными дозами диуретиков (например, до 400 мг спиронолактона и 160 мг фуросемида в день) или ii) диуретиками, в связи с непереносимостью побочных эффектов максимальных доз диуретиков.

[00228] Для целей настоящей заявки «цирроз печени» или «цирроз» относится к патологическому состоянию, при котором печень субъекта рубцуется и необратимо повреждается. Цирроз печени может быть диагностирован в соответствии со способами, известными в данной области техники, и/или специалистами-медиками. В одном аспекте цирроз может быть определен по одному или большему количеству гистопатологических признаков цирроза, транзиторной эластографии, наличию варикозно расширенных вен пищевода и тромбоцитопении, характеризующейся уровнем тромбоцитов менее 150000 у пациента с хроническим заболеванием печени. Тяжесть цирроза также может быть охарактеризована с помощью способов, известных в данной области техники, и/или специалистами-медиками. В одном аспекте тяжесть цирроза характеризуется по шкале Чайлд-Пью.

[00229] Система оценки Чайлд-Пью (также известная как шкала Чайлд-Пью-Теркотта) относится к системе классификации Чайлд-Пью для тяжести заболевания печени, приведенной ниже. Система классификации определяет тяжесть заболевания печени в зависимости от степени асцита (посредством клинической оценки), концентрации билирубина и альбумина в сыворотке, международного нормализованного отношения (INR – англ.: International Normalized Ratio) и степени энцефалопатии. Энцефалопатия классифицируется как степень 0-4 по шкале Conn, представленной выше. Сумма баллов 5-6 расценивается как класс А (хорошо компенсированное заболевание); 7-9 – класс В (значительная функциональная недостаточность); 10-15 – класс С (декомпенсация заболевания).

Параметр	Присваиваемые баллы		
	1	2	3
Асцит	Отсутствует	Легкий	От умеренного до тяжелого
Билирубин, мг/дл	< 2	2-3	> 3
Альбумин, г/дл	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
Международное нормализованное отношение	< 1,7	1,71 - 2,20	> 2,20
Энцефалопатия	Отсутствует	Степень 1-2	Степень 3-4

[00230] Осложнения цирроза представляют собой одно или более клинических состояний, возникающих в результате основного заболевания – цирроза. В одном аспекте осложнения включают варикозное расширение вен, спленомегалию, желтушность, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (EVB), портальную гипертензию,

асцит, отек, печеночную энцефалопатию (HE), гепатопульмональную гипертензию, гепатоцеллюлярную карциному, гепаторенальный синдром (HRS), спонтанный бактериальный перитонит (SBP) и нарушения коагуляции. В одном аспекте осложнения цирроза включают одно или более из следующих состояний: печеночная энцефалопатия (HE), кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (EVB), спонтанный бактериальный перитонит (SBP) и гепаторенальный синдром (HRS).

[00231] Модель терминальной стадии заболевания печени (MELD) относится к системе оценки, применяемой для характеристики тяжести хронического заболевания печени. В настоящем изобретении показатель MELD рассчитывается по следующей формуле: $(0,957 * \ln(\text{сывороточный Cr мг/дл}) + 0,378 * \ln(\text{сывороточный билирубин мг/дл}) + 1,120 * \ln(\text{INR}) + 0,643) * 10$. Показатель MELD-Na будет рассчитываться по следующей формуле: $\text{MELD} - \text{Na} - [0,025 * \text{MELD} * (140 - \text{Na})] + 140$.

[00232] Краткая шкала оценки психического состояния (MMSE) известна в данной области техники и относится к краткому скрининговому тесту, который количественно оценивает тяжесть когнитивных нарушений и фиксирует когнитивные изменения, происходящие с течением времени. Она включает 11 вопросов, с помощью которых проверяют когнитивные функции, ориентацию, внимание, память (немедленную и кратковременную память), речь, а также способность выполнять простые устные и письменные команды. См., например, публикацию Cullum et al., Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 3. Art. No.: CD010783. DOI: 10.1002/14651858.CD010783.pub2.

[00233] Декомпенсированный цирроз или декомпенсированный цирроз печени представляет собой прогрессирующее состояние цирроза и обычно относится к острому ухудшению функции печени у пациента с циррозом. Декомпенсированный цирроз может характеризоваться одним или более из следующих симптомов: желтушность, асцит, печеночная энцефалопатия, гепаторенальный синдром или кровотечение из варикозно расширенных вен. В одном аспекте ранний декомпенсированный цирроз печени относится к состоянию у субъектов, у которых диагностирован прогрессирующий цирроз печени и у которых имеется медикаментозно контролируемый асцит (>30 дней), не требующий парацентеза (допускается профилактическое бандажирование варикозно расширенных вен, если в анамнезе не было кровотечения из варикозно расширенных вен).

[00234] Термины «лечение», «лечить» и «воздействие» относятся к обращению вспять, облегчению, уменьшению вероятности развития или ингибированию прогрессирования заболевания или нарушения, или одного или большего количества симптомов, как описано

в данном документе. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лечение может быть назначено после развития одного или большего количества симптомов, т. е., терапевтическое лечение. В других вариантах осуществления настоящего изобретения лечение можно назначать в отсутствие симптомов. Например, лечение может быть назначено восприимчивому индивидууму до появления симптомов (например, с учетом наличия симптомов в анамнезе и/или с учетом генетических или других факторов восприимчивости), т. е. профилактическое лечение для предотвращения возникновения заболевания. или нарушения, или одного или большего количества его симптомов, как описано в данном документе. Лечение также можно продолжать после устранения симптомов, например, для предотвращения или отсрочки их рецидива.

[00235] В контексте данного документа, когда числовое значение модифицировано термином «около», точное числовое значение также считается описанным.

Композиции

[00236] В первом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается твердая дисперсия, содержащая рифаксимин и НРМС-AS.

[00237] Во втором варианте осуществления настоящего изобретения предлагается твердая дисперсия, содержащая рифаксимин и НРМС-AS, при этом НРМС-AS присутствует в количестве от около 10 мас. % до около 60 мас. %, от около 10 мас. % до около 50 мас. %, от около 10 мас. % до около 40 мас. % от около 12 мас. % до около 38 мас. %, от около 15 мас. % до около 35 мас. %, от около 16 мас. % до около 34 мас. %, от около 30 мас. % до около 40 мас. %, от около 30 мас. % до около 35 мас. %, от около 33 мас. % до около 35 мас. %, около 32 мас. %, около 33 мас. %, около 34 мас. %, около 35 мас. %, от около 10 мас. % до около 20 мас. %, от около 13 мас. % до около 18 мас. %, от около 16 мас. % до около 18 мас. %, около 15 мас. %, около 16 мас. %, около 17 мас. %, около 18 мас. %, от около 40 мас. % до около 50 мас. %, от около 46 мас. % до около 49 мас. %, около 46 мас. %, около 47 мас. % или около 48 мас. %. В одном из альтернативных вариантов количество НРМС-AS в твердой дисперсии составляет от около 46 мас. % до около 49 мас. %, около 46 мас. %, около 47 мас. %, около 48 мас. %, от около 33 мас. % до около 35 мас. %, около 33 мас. %, около 34 мас. %, около 35 мас. %, от около 16 мас. % до около 34 мас. %, от около 16 мас. % до около 18 мас. %, около 16 мас. %, около 17 мас. % или около 18 мас. %. В одном из альтернативных вариантов количество НРМС-AS в твердой дисперсии составляет около 46 мас. %, около 47 мас. %, около 48 мас. %, около 33 мас. %, около 34 мас. %, около 35 мас. %, около 16 мас. %, около 17 мас. % или около 18 мас. % НРМС-AS. В другом альтернативном варианте количество НРМС-AS в твердой дисперсии составляет около 46 мас. %, около 47 мас. % или около 48 мас. %.

[00238] В третьем осуществлении настоящего изобретения твердая дисперсия содержит равные количества рифаксимины и полимера. Так, например, твердая дисперсия содержит от около 10 мас. % до около 60 мас. %, от около 10 мас. % до около 50 мас. %, от около 10 мас. % до около 40 мас. % от около 12 мас. % до около 38 мас. %, от около 15 мас. % до около 35 мас. %, от около 16 мас. % до около 34 мас. %, от около 30 мас. % до около 40 мас. %, от около 30 мас. % до около 35 мас. %, от около 33 мас. % до около 35 мас. %, около 32 мас. %, около 33 мас. %, около 34 мас. %, около 35 мас. %, от около 10 мас. % до около 20 мас. %, от около 13 мас. % до около 18 мас. %, от около 16 мас. % до около 18 мас. %, около 15 мас. %, около 16 мас. %, около 17 мас. %, около 18 мас. %, от около 40 мас. % до около 50 мас. %, от около 46 мас. % до около 49 мас. %, около 46 мас. %, около 47 мас. % или около 48 мас. % рифаксимины и НРМС-AS. В другом аспекте твердая дисперсия содержит от около 46 до около 49 мас. %, около 46 мас. %, около 47 мас. %, около 48 мас. %, от около 33 до около 35 мас. %, около 33 мас. %, около 34 мас. %, около 35 мас. %, от около 16 мас. % до около 34 мас. %, от около 16 мас. % до около 18 мас. %, около 16 мас. %, около 17 мас. % или около 18 мас. % рифаксимины и НРМС-AS. В другом аспекте твердая дисперсия содержит около 46 мас. %, около 47 мас. %, около 48 мас. %, около 33 мас. %, около 34 мас. %, около 35 мас. %, около 16 мас. %, около 17 мас. % или около 18 мас. % рифаксимины и НРМС-AS. В еще одном аспекте твердая дисперсия содержит около 46 мас. %, около 47 мас. % или около 48 мас. % рифаксимины и НРМС-AS.

[00239] В четвертом варианте осуществления настоящего изобретения твердая дисперсия, содержащая рифаксимин и НРМС-AS, дополнительно содержит полоксамер 407 (например, Pluronic® F-127), при этом остальные компоненты и количества, присутствующие в твердой дисперсии, такие же, как описано во втором или третьем варианте осуществления настоящего изобретения.

[00240] В пятом варианте осуществления твердая дисперсия, содержащая рифаксимин и НРМС-AS, дополнительно содержит полоксамер 407 (например, Pluronic® F-127) в количестве от около 0,5 мас. % до около 7 мас. %, от около 0,5 мас. % до около 5 мас. %, от около 1 мас. % до около 5 мас. %, от около 1 мас. % до около 4 мас. %, от около 2 мас. % до около 4 мас. %, от около 4 мас. % до около 6 мас. %, от около 3 мас. % до около 5 мас. %, от около 2 мас. % до около 4 мас. %, от около 1 мас. % до около 2 мас. %, около 1 мас. %, около 2 мас. %, около 3 мас. %, около 4 мас. %, около 5 мас. %, около 5,5 мас. % или около 6 мас. %, при этом остальные компоненты и количества, присутствующие в твердой дисперсии, являются такими, как описано во втором, третьем или четвертом варианте осуществления настоящего изобретения. В одном из альтернативных вариантов твердая дисперсия содержит около 1 мас. %, около 2 мас. %, около 3 мас. %, около 4 мас. %, около

5 мас. %, около 5,5 мас. %, около 5,6 мас. %, около 5,7 мас. % или около 6 мас. % полоксамера 407 (например, Pluronic® F-127), при этом остальные компоненты и количества, присутствующие в твердой дисперсии, являются такими, как описано во втором, третьем или четвертом варианте осуществления настоящего изобретения. В еще другом альтернативном варианте осуществления твердая дисперсия, содержащая рифаксимин, содержит около 5 мас. %, около 5,5 мас. %, около 6 мас. % полоксамера 407 (например, Pluronic® F-127), при этом остальные компоненты и количества, присутствующие в твердой дисперсии, такие же, как описано во втором, третьем или четвертом варианте осуществления настоящего изобретения.

[00241] В шестом варианте осуществления настоящего изобретения предлагаются фармацевтические композиции, содержащие твердую дисперсию по любому из первого, второго, третьего, четвертого или пятого вариантов осуществления настоящего изобретения.

[00242] В седьмом варианте осуществления настоящего изобретения предлагаются фармацевтические композиции, содержащие твердую дисперсию по любому из первого, второго, третьего, четвертого или пятого вариантов осуществления настоящего изобретения вместе с кроскармеллозой натрия (считая карбоксиметилцеллюлоза натрия).

[00243] В восьмом варианте осуществления предлагаются фармацевтические композиции, содержащие твердые дисперсии по любому из первого, второго, третьего, четвертого или пятого вариантов осуществления настоящего изобретения вместе с кроскармеллозой натрия в количестве от около 2 мас. % до около 15 мас. %, от около 3 мас. % до около 14 мас. %, от около 4 мас. % до около 14 мас. %, от около 2 мас. % до около 13 мас. %, от около 3 мас. % до около 13 мас. %, от около 4 мас. % до около 13 мас. %, от около 11 мас. % до около 14 мас. %, от около 12 мас. % до около 14 мас. %, от около 4 мас. % до около 10 мас. %, около 12 мас. %, около 12,5 мас. %, около 13 мас. %, около 13,5 мас. %, от около 4 мас. % до около 6 мас. %, около 5 мас. %, от около 8% до около 10 мас. % или около 9 мас. % в расчете на общее количество (мас. %) компонентов в фармацевтической композиции, при этом остальные компоненты и количества, присутствующие в фармацевтической композиции, включают и являются такими, как описано во втором, третьем, четвертом, пятом, шестом или седьмом варианте осуществления настоящего изобретения. В одном из альтернативных вариантов кроскармеллоза натрия присутствует в количестве от около 4 мас. % до около 14 мас. %, от около 12 мас. % до около 14 мас. %, около 13 мас. %, от около 4 мас. % до около 6 мас. %, около 5 мас. %, от около 8% до около 10 мас. % или около 9 мас. % в расчете на общее количество (мас. %) компонентов в фармацевтической композиции, при этом остальные компоненты и количества,

присутствующие в фармацевтической композиции, включают и являются такими, как описано во втором, третьем, четвертом, пятом, шестом или седьмом варианте осуществления настоящего изобретения. В другом альтернативном варианте краскармеллоза натрия присутствует в количестве от рифаксимины, составляющем около 13 мас. %, около 5 мас. % или около 9 мас. % в расчете на общее количество (мас. %) компонентов в фармацевтической композиции, при этом остальные компоненты и количества, присутствующие в фармацевтической композиции, включают и являются такими, как описано во втором, третьем, четвертом, пятом, шестом или седьмом варианте осуществления настоящего изобретения.

[00244] В девятом варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтические композиции, описанные в данном документе, дополнительно содержат микрокристаллическую целлюлозу, при этом остальные компоненты и количества, присутствующие в фармацевтической композиции, включают и являются такими, как описано во втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом или восьмом варианте осуществления настоящего изобретения.

[00245] В десятом варианте осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, дополнительно содержат микрокристаллическую целлюлозу, присутствующую в количестве от около 5 мас. % до около 60 мас. %, от около 10 мас. % до около 55 мас. %, от около 5 мас. % до около 15 мас. %, от около 8 мас. % до около 13 мас. %, от около 10 мас. % до около 12 мас. %, от около 10 мас. % до около 19 мас. %, около 11 мас. %, от около 15 мас. % до около 25 мас. %, от около 17 мас. % до около 19 мас. %, около 18 мас. %, от около 40 мас. % до около 60 мас. %, от около 45 мас. % до около 55 мас. %, от около 49 мас. % до около 55 мас. %, от около 49 мас. % до около 51 мас. %, от около 53 мас. % до около 55 мас. %, около 50 мас. %, или около 54 мас. % в расчете на общее количество (мас. %) компонентов в фармацевтической композиции, при этом остальные компоненты и количества, присутствующие в фармацевтической композиции, включают и являются такими, как описано во втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом или девятом варианте осуществления настоящего изобретения.

[00246] В одиннадцатом варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтические композиции, описанные в данном документе, дополнительно содержат коллоидный диоксид кремния, при этом остальные компоненты и количества, присутствующие в фармацевтической композиции, включают и являются такими, как описано во втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом или десятом варианте осуществления настоящего изобретения.

[00247] В двенадцатом варианте осуществления настоящего изобретения

фармацевтические композиции, описанные в данном документе, дополнительно содержат коллоидный диоксид кремния, присутствующий в количестве от около 0,1 мас. % до около 0,3 мас. %, от около 0,15 мас. % до около 0,25 мас. % или около 0,2 мас. % в расчете на общее количество (мас. %) компонентов в фармацевтической композиции, при этом остальные компоненты и количества, присутствующие в фармацевтической композиции, включают и являются такими, как описано во втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом или одиннадцатом варианте осуществления настоящего изобретения.

[00248] В тринадцатом варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтические композиции, описанные в данном документе, дополнительно содержат стеарат магния, при этом остальные компоненты и количества, присутствующие в фармацевтической композиции, включают и являются такими, как описано во втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом или двенадцатом варианте осуществления настоящего изобретения.

[00249] В четырнадцатом варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтические композиции, описанные в данном документе, дополнительно содержат стеарат магния, присутствующий в количестве от около 0,3 мас. % до около 0,6 мас. %, от около 0,4 мас. % до около 0,6 мас. %, от около 0,45 мас. % до около 0,55 мас. %, около 0,45 мас. %, около 0,47 мас. % или около 0,49 мас. % в расчете на общее количество (мас. %) компонентов в фармацевтической композиции, при этом остальные компоненты и количества, присутствующие в фармацевтической композиции, включают и являются такими, как описано во втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом или тринадцатом варианте осуществления настоящего изобретения.

[00250] В пятнадцатом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция, содержащая от около 33 мас. % до около 35 мас. % рифаксимины; от около 33 мас. % до около 35 мас. % НРМС-AS; от около 3 мас. % до около 5 мас. % полоксамера 407; от около 4 мас. % до около 14 мас. % кроскармеллозы натрия; от около 10 мас. % до около 19 мас. % микрокристаллической целлюлозы; от около 0,15 мас. % до около 0,25 мас. % коллоидного диоксида кремния; и от около 0,45 мас. % до около 0,55 мас. % стеарата магния.

[00251] В шестнадцатом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция в соответствии с пятнадцатым вариантом осуществления настоящего изобретения, в которой кроскармеллоза натрия присутствует в количестве от около 12 мас. % до около 14 мас. %. В альтернативном варианте осуществления настоящего

изобретения предлагается фармацевтическая композиция в соответствии с пятнадцатым вариантом осуществления настоящего изобретения, в которой кроскармеллоза натрия присутствует в количестве около 13 %.

[00252] В семнадцатом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция в соответствии с пятнадцатым или шестнадцатым вариантом осуществления настоящего изобретения, в которой микрокристаллическая целлюлоза присутствует в количестве от около 10 мас. % до около 12 мас. %. В альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция в соответствии с пятнадцатым или шестнадцатым вариантом осуществления настоящего изобретения, в которой микрокристаллическая целлюлоза присутствует в количестве около 11 мас. %.

[00253] В восемнадцатом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция в соответствии с пятнадцатым вариантом осуществления настоящего изобретения, в которой кроскармеллоза натрия присутствует в количестве от около 4 мас. % до около 6 мас. %. В альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция в соответствии с пятнадцатым вариантом осуществления настоящего изобретения, в которой кроскармеллоза натрия присутствует в количестве около 5 мас. %.

[00254] В девятнадцатом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция в соответствии с пятнадцатым или восемнадцатым вариантом осуществления настоящего изобретения, в которой микрокристаллическая целлюлоза присутствует в количестве от около 17 мас. % до около 19 мас. %. В альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция в соответствии с пятнадцатым или восемнадцатым вариантом осуществления настоящего изобретения, в которой микрокристаллическая целлюлоза присутствует в количестве около 18 мас. %.

[00255] В двадцатом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция в соответствии с пятнадцатым, шестнадцатым, семнадцатым, восемнадцатым или девятнадцатым вариантом осуществления настоящего изобретения, в которой полксамер 407 присутствует в количестве около 4%.

[00256] В двадцать первом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция в соответствии с пятнадцатым, шестнадцатым, семнадцатым, восемнадцатым, девятнадцатым или двадцатым вариантом осуществления настоящего изобретения, в которой коллоидный диоксид кремния присутствует в количестве около 0,20 мас. %.

[00257] В двадцать втором варианте осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция в соответствии с пятнадцатым, шестнадцатым, семнадцатым, восемнадцатым, девятнадцатым, двадцатым или двадцать первым вариантом осуществления настоящего изобретения, в которой стеарат магния присутствует в количестве около 0,50 мас. %.

[00258] В двадцать третьем варианте осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция в соответствии с пятнадцатым, шестнадцатым, семнадцатым, восемнадцатым, девятнадцатым, двадцатым, двадцать первым или двадцать вторым вариантом осуществления настоящего изобретения, в которой рифаксимин присутствует в количестве около 34%.

[00259] В двадцать четвертом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция в соответствии с пятнадцатым, шестнадцатым, семнадцатым, восемнадцатым, девятнадцатым, двадцатым, двадцать первым, двадцать вторым или двадцать третьим вариантом осуществления настоящего изобретения, в которой НРМС-AS присутствует в количестве около 34%.

[00260] В двадцать пятом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция в соответствии с пятнадцатым, шестнадцатым, семнадцатым, восемнадцатым, девятнадцатым, двадцатым, двадцать первым, двадцать вторым, двадцать третьим или двадцать четвертым вариантом осуществления, в которой общее количество рифаксимины составляет около 80 мг.

[00261] В двадцать шестом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция, содержащая от около 16 мас. % до около 18 мас. % рифаксимины; от около 16 мас. % до около 18 мас. % НРМС-AS; от около 1 мас. % до около 2 мас. % полоксамера 407; от около 4 мас. % до около 10 мас. % кроскармеллозы натрия; от около 49 мас. % до около 55 мас. % микрокристаллической целлюлозы; от около 0,15 мас. % до около 0,25 мас. % коллоидного диоксида кремния; и от около 0,45 мас. % до около 0,55 мас. % стеарата магния.

[00262] В двадцать седьмом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция в соответствии с двадцать шестым вариантом осуществления настоящего изобретения, в которой кроскармеллоза натрия присутствует в количестве от около 8 мас. % до около 10 мас. %. В альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция в соответствии с двадцать шестым вариантом осуществления настоящего изобретения, в которой кроскармеллоза натрия присутствует в количестве около 9 мас. %.

[00263] В двадцать восьмом варианте осуществления настоящего изобретения

предлагается фармацевтическая композиция в соответствии с двадцать шестым или двадцать седьмым вариантом осуществления настоящего изобретения, в которой микрокристаллическая целлюлоза присутствует в количестве от около 49 мас. % до около 51 мас. %. В альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция в соответствии с двадцать шестым или двадцать седьмым вариантом осуществления настоящего изобретения, в которой микрокристаллическая целлюлоза присутствует в количестве около 51 мас. %.

[00264] В двадцать девятом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция в соответствии с двадцать шестым вариантом осуществления настоящего изобретения, в которой кроскармеллоза натрия присутствует в количестве от около 4 мас. % до около 6 мас. %. В альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция в соответствии с двадцать шестым вариантом осуществления настоящего изобретения, в которой кроскармеллоза натрия присутствует в количестве около 5 мас. %.

[00265] В тридцатом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция в соответствии с двадцать шестым или двадцать девятым вариантом осуществления настоящего изобретения, в которой микрокристаллическая целлюлоза присутствует в количестве от около 53 мас. % до около 55 мас. %. В альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция в соответствии с двадцать шестым или двадцать девятым вариантом осуществления настоящего изобретения, в которой микрокристаллическая целлюлоза присутствует в количестве около 54 мас. %.

[00266] В тридцать первом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция в соответствии с двадцать шестым, двадцать седьмым, двадцать восьмым, двадцать девятым или тридцатым вариантом осуществления настоящего изобретения, в которой коллоидный диоксид кремния присутствует в количестве около 0,20 мас. %.

[00267] В тридцать втором варианте осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция в соответствии с двадцать шестым, двадцать седьмым, двадцать восьмым, двадцать девятым, тридцатым или тридцать первым вариантом осуществления настоящего изобретения, в которой стеарат магния присутствует в количестве около 0,50 мас. %.

[00268] В тридцать третьем варианте осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция в соответствии с двадцать шестым, двадцать седьмым, двадцать восьмым, двадцать девятым, тридцатым, тридцать первым или тридцать

вторым вариантом осуществления настоящего изобретения, в которой рифаксимин присутствует в количестве около 17 мас. %.

[00269] В тридцать четвертом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция в соответствии с двадцать шестым, двадцать седьмым, двадцать восьмым, двадцать девятым, тридцатым, тридцать первым, тридцать вторым или тридцать третьим вариантом осуществления настоящего изобретения, в которой НМРС-AS присутствует в количестве около 17 мас. %.

[00270] В тридцать пятом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция в соответствии с двадцать шестым, двадцать седьмым, двадцать восьмым, двадцать девятым, тридцатым, тридцать первым, тридцать вторым, тридцать третьим или тридцать четвертым вариантом осуществления настоящего изобретения, в которой количество рифаксимины составляет 40 мг.

[00271] В тридцать шестом варианте осуществления настоящего изобретения описанные в данном документе фармацевтические композиции представлены в форме таблетки.

[00272] В тридцать седьмом варианте осуществления настоящего изобретения описанные в данном документе фармацевтические композиции представлены в форме таблетки и обеспечивают немедленное высвобождение или устойчивое пролонгированное высвобождение. В одном из альтернативных вариантов фармацевтическая композиция представляет собой таблетку с устойчивым пролонгированным высвобождением.

[00273] В тридцать восьмом варианте осуществления настоящего изобретения описанные в данном документе фармацевтические композиции покрыты пленочным покрытием. Покрытия известны специалистам в данной области техники и могут включать покрытия с немедленным или замедленным высвобождением. Примером пленочного покрытия является Opadry II Blue 85F90614 от Colorcon®.

[00274] Другие твердые дисперсии и фармацевтические композиции, включенные в настоящее изобретение, описаны в разделе «Примеры» ниже.

Применение, состав и лекарственные формы для введения

[00275] Изобретение, описанное в данном документе, включает способы лечения заболеваний и нарушений функции печени, включая способы лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) (например, предотвращение возникновения ОНЕ) и способы предотвращения осложнений цирроза печени у пациентов, таких как пациенты с ранней декомпенсацией, путем введения одной или большего количества фармацевтических композиций твердой дисперсии, описанных в данном документе.

[00276] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение включает способ применения описанных фармацевтических композиций в виде твердых дисперсий для

предотвращения осложнений цирроза печени, например, у субъектов с ранней декомпенсацией. Таким образом, предлагаются способы применения описанных фармацевтических композиций в виде твердых дисперсий для отсрочки развития декомпенсации энцефалопатии при циррозе печени.

[00277] В некоторых вариантах осуществления изобретение, описанное в данном документе, относится к способу отсрочки развития декомпенсации энцефалопатии у субъектов с циррозом печени, включающему введение по меньшей мере одной (например, одной) композиции рифаксими́на SSD (например, таблетки), описанной в настоящем документе. В соответствии с другими вариантами осуществления изобретение, описанное в данном документе, относится к способу отсрочки развития декомпенсации энцефалопатии у субъектов с циррозом печени, включающему введение по меньшей мере одной (например, одной) композиции 40 мг рифаксими́на SSD IR (например, таблетки), описанной в данном документе.

[00278] В некоторых вариантах осуществления изобретение, описанное в данном документе, относится к способу отсрочки развития декомпенсации энцефалопатии у субъектов с циррозом печени, включающему введение по меньшей мере одной (например, одной) композиции рифаксими́на SSD (например, таблетки), описанной в данном документе, при этом указанный субъект характеризуется наличием цирроза печени и клинически контролируемого асцита.

[00279] В некоторых вариантах осуществления изобретение, описанное в данном документе, относится к способу отсрочки развития декомпенсации энцефалопатии у субъектов с циррозом печени, включающему введение по меньшей мере 40 мг одной (например, одной) композиции рифаксими́на SSD IR (например, таблетки), описанной в данном документе, при этом указанный субъект характеризуется наличием цирроза печени и клинически контролируемого асцита.

[00280] В некоторых вариантах осуществления изобретение, описанное в данном документе, относится к способу отсрочки развития декомпенсации энцефалопатии у субъектов с циррозом печени, включающему введение по меньшей мере одной (например, одной) композиции рифаксими́на SSD (например, таблетки), описанной в данном документе, при этом указанный субъект характеризуется наличием цирроза печени и клинически контролируемого асцита в течение по меньшей мере 30 дней.

[00281] В некоторых вариантах осуществления изобретение, описанное в данном документе, относится к способу отсрочки развития декомпенсации энцефалопатии у субъектов с циррозом печени, включающему введение по меньшей мере одной (например, одной) композиции 40 мг рифаксими́на SSD IR (например, таблетки), описанной в данном

документе, при этом указанный субъект характеризуется наличием цирроза печени и клинически контролируемого асцита в течение по меньшей мере 30 дней. В одном аспекте цирроз у вышеуказанного субъекта определяется по одному или большему количеству гистопатологических признаков цирроза, транзиторной эластографии, наличию варикозно расширенных вен пищевода и тромбоцитопении, характеризующейся уровнем тромбоцитов менее 150000 у пациента с хроническим заболеванием печени. В одном аспекте вышеупомянутые субъекты имеют одну или более из следующих характеристик: класс B от 7 до 9 баллов по классификации Чайлд-Пью без ОНЧ до лечения; менее 15 баллов по Модели терминальной стадии заболевания печени с оценкой уровня натрия (MELD-Na) до лечения; степень ниже 2 по шкале Conn (критерии Вест-Хейвена) до лечения; и по меньшей мере 25 баллов по Краткой шкале оценки психического состояния (MMSE) до лечения. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения у вышеупомянутых субъектов не наблюдается когнитивных нарушений до лечения. В одном аспекте для вышеупомянутых субъектов не требуется парацентез. В одном аспекте вышеупомянутый субъект имеет оценку по шкале Conn, равную степени 2 или выше, например, 2, 3 или 4.

[00282] В настоящем изобретении также предлагаются способы применения твердых дисперсий и их фармацевтических композиций для предотвращения смертности по любой причине, например, у субъектов с циррозом печени, у которых также может быть ранняя декомпенсация.

[00283] В настоящем изобретении также предлагаются способы применения твердых дисперсий и их фармацевтических композиций для сокращения времени до госпитализации, связанной с осложнениями заболевания печени (например, осложнениями цирроза печени), такого как, например, сокращение времени до госпитализации по поводу одного или большего количества из следующих патологических состояний: печеночная энцефалопатия (HE), кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (EVB), спонтанный бактериальный перитонит (SBP) и гепаторенальный синдром (HRS).

[00284] В настоящем изобретении также предлагаются способы применения твердых дисперсий и их фармацевтических композиций для предотвращения госпитализации, связанной с осложнениями заболевания печени (например, осложнениями цирроза печени), такого как, например, сокращение времени до госпитализации по поводу одного или большего количества из следующих патологических состояний: печеночная энцефалопатия (HE), кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (EVB), спонтанный бактериальный перитонит (SBP) и гепаторенальный синдром (HRS).

[00285] В настоящем изобретении также предлагаются способы применения твердых

дисперсий и их фармацевтических композиций для сокращения времени до смерти по любой причине, связанной с осложнениями заболевания печени (например, осложнениями цирроза печени), такого как, например, сокращения времени до смерти из-за одного или большего количества патологических состояний: печеночная энцефалопатия (HE), кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (EVB), спонтанный бактериальный перитонит (SBP) и гепаторенальный синдром (HRS).

[00286] В настоящем изобретении также предлагаются способы применения твердых дисперсий и их фармацевтических композиций для предотвращения смертности по любой причине, связанной с осложнениями заболевания печени (например, осложнениями цирроза печени), такого как, например, сокращение времени до смерти по любой причине из-за одного или большего количества патологических состояний: печеночная энцефалопатия (HE), кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (EVB), спонтанный бактериальный перитонит (SBP) и гепаторенальный синдром (HRS).

[00287] Кроме того, предлагаются способы применения твердых дисперсий и их фармацевтических композиций для сокращения времени до развития рефрактерного асцита, например, у субъектов с ранним декомпенсированным циррозом печени или осложнениями цирроза печени, такими как HE, EVB, SBP или HRS.

[00288] Подходящие лекарственные формы, которые можно применять с твердыми дисперсиями и композициями по настоящему изобретению, включают, помимо прочего, капсулы, таблетки, мини-таблетки, сферы, драже, пеллеты, гранулы, грануляты и порошок. Подходящие лекарственные формы могут быть покрыты, например, энтеросолюбильным покрытием. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения твердые дисперсии и композиции составляют в виде таблеток, каплет или капсул. В одном варианте осуществления настоящего изобретения твердые дисперсии и композиции составляют в виде таблеток.

[00289] Предложенные композиции могут быть составлены таким образом, что пациенту, получающему эти композиции, может вводиться доза соединения от 0,001 до 100 мг/кг массы тела/сутки. Также следует понимать, что конкретная доза и схема лечения для любого конкретного пациента будут зависеть от множества факторов, включая возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, рацион, время приема, скорость выведения, комбинацию лекарственных препаратов, мнение лечащего врача и тяжесть конкретного заболевания, которое подлежит лечению.

[00290] Количество предлагаемой дисперсии в композиции будет также зависеть от конкретного соединения в композиции. В одном аспекте доза рифаксимины в предлагаемой композиции составляет 40 мг. В другом аспекте доза рифаксимины в предлагаемой

композиции составляет 80 мг.

[00291] В одном варианте осуществления настоящего изобретения таблетка с растворимой твердой дисперсией будет включать рифаксимин в количестве около 40 мг и будет представлять собой таблетку с немедленным высвобождением. Например, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пациент может получать дозу рифаксимины 80 мг путем введения двух таблеток, содержащих 40 мг рифаксимины.

[00292] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции рифаксимины, описанные в данном документе, можно комбинировать с лактулозой, и композицию рифаксимины в дополнение к лактулозе можно вводить пациенту, нуждающемуся в этом, в соответствии с вышеизложенными способами. Лактулоза представляет собой неабсорбируемый дисахарид, который, не ограничиваясь какой-либо одной теорией изобретения, может ингибировать выработку аммиака в кишечнике, а превращение лактулозы в молочную кислоту и уксусную кислоту приводит к подкислению просвета кишечника. В одном варианте осуществления настоящего изобретения лактулозу (с композицией рифаксимины, описанной в данном документе) можно вводить пациенту в дозе около 25 мл (16,7 г) перорального сиропа каждые 1-2 часа. В одном варианте осуществления настоящего изобретения лактулозу (с композицией рифаксимины, описанной в данном документе) можно вводить пациенту в дозе, обеспечивающей от 2 до 3 дефекаций мягким стулом в день, которая может составлять от 10 до 30 г (от 15 мл до 45 мл) от 2 до 4 раз в день. В одном варианте осуществления настоящего изобретения лактулозу (с композицией рифаксимины, описанной в данном документе) можно вводить пациенту перорально в дозе от около 2 до 3 столовых ложек (от 30 до 45 мл, содержащих от 20 до 30 г лактулозы) три раза в день, и регулируя дозу по мере необходимости, чтобы получить от 2 до 3 дефекаций мягким стулом в день. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лактулозу (вместе с композицией рифаксимины, описанной в данном документе) можно вводить в вышеуказанных дозах в течение неопределенного срока пациентам с рецидивирующей или персистирующей печеночной энцефалопатией. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, если пациент находится в коматозном состоянии, лактулозу (с композицией рифаксимины, описанной в данном документе) можно вводить пациенту в дозе около 300 мл в 1 л воды в течение 6-8 часов (назогастрально или ректально), пока сознание пациента не восстановится до такой степени, чтобы начать пероральную терапию.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Приготовление твердых дисперсий и способы их применения

Общее приготовление твердых дисперсий

[00293] Описанные в данном документе твердые дисперсии могут быть приготовлены с помощью ряда способов, включая плавление и выпаривание растворителя. Твердые дисперсии, описанные в данном документе, также могут быть приготовлены в соответствии с процедурами, описанными в публикациях: Chiou WL, Riegelman S: "Pharmaceutical applications of solid dispersion systems", *J. Pharm. Sci.* 1971; 60: 1281-1302; Serajuddin ATM: "Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs", *J. Pharm. Sci.* 1999; 88: 1058-1066; Leuner C, Dressman J: "Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions", *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2000; 50:47-60; и Vasconcelos T, Sarmiento B, Costa P: "Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs", *Drug Discovery Today* 2007; 12:1068-1075, все из которых включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

[00294] В одном аспекте компоненты, например, рифаксимин, полимер и метанол, смешивают и затем сушат распылением. Типовые условия приведены в **Таблице 1** ниже.

[00295] Типовые параметры процесса распылительной сушки включают, например:

- Распылительная сушилка – например, PSD 1;
- Одно- или многожидкостное сопло: например, двухжидкостное сопло Niro;
- Отверстие сопла – 0,1 – 10 мм;
- Температура газа на входе – 75 - 150±5 град С;
- Расход технологического газа (мм Н₂O) – 20 – 70, предпочтительно 44;
- Давление распыляющего газа – 0,7 – 1 бар;
- Скорость подачи – 2 - 7 кг/час;
- Температура на выходе – 30 – 70 ± 3 град С;
- Температура раствора – 20 – 50 град С; и

После распылительной сушки – сушка в вакууме при температуре 20–60 °С в течение от 2 до 72 часов.

Таблица 1:

Описание (a)	Темп. на входе (установленная, °С)	Аспиратор %	Насос %	Темп. на входе (измеренная, °С)	Темп. на выходе (измеренная, °С)	Скорость распыления (b) мл/мин
(50:50) НРМС-	120	95	40-30	120-119	60-45	9,6

AS: рифаксим ин, вес ~ 10 г						
--------------------------------------	--	--	--	--	--	--

(a): приблизительное соотношение рифаксимины и НРМС-AS по массе.

(b): скорость потока оценивается при 30% насосе.

[00296] Репрезентативная формула партии представлена в **Таблице 2**.

Таблица 2:

Ингредиент	Функция	% мас./мас.	Теоретическое количество (кг/партия)
Рифаксимин	Активный	47,20	22,18
НРМС-AS	Полимер	47,20	22,18
Полоксамер 407	Поверхностно-активное вещество	5,60	2,64
Метанол ^a	Растворитель	--	(438,0)
Азот ^b	Технологический газ	--	--
Общий теоретический вес		100,00	47,00

^aУдаляется в процессе сушки; технологический газ для сушки и распыления; не включены в продукт

Процедура смешивания/инкапсуляции

[00297] Компоненты и композиция 80-мг и 40-мг таблеток с немедленным и устойчивым пролонгированным высвобождением приведены в **Таблице 3** ниже.

Таблица 3:

Ингредиент	Функция	Теоретическое количество (кг/таблетка)			
		80 мг- IR	80 мг- SER	40 мг- IR	80 мг- IR
Рифаксимин	Активный	80	80	40	40
НРМС-AS	Полимер	80	80	40	40

Полоксамер 407	Поверхностно-активное вещество	9,49	9,49	4,75	4,75
Кроскармеллоза натрия	Усилитель растворения	30,15	11,33	20,74	11,33
Микрокристаллическая целлюлоза	Наполнитель	25,28	44,10	119,43	128,84
Коллоидный диоксид кремния	Вещество, способствующее скольжению	0,45	0,45	0,45	0,45
Стеарат магния (не бычий)	Смазывающее вещество	1,13	1,13	1,13	1,13
Opadry II Blue 85F90614 (PVA покрытие)	Покрытие	11,92	11,92	11,92	11,92
Очищенная вода	Растворитель для раствора покрытия	--	--	--	--
Общий теоретический вес		238,42	238,42	238,42	238,42

Клинические данные

[00298] Следующие данные были получены с применением композиций, описанных в **Таблице 3**.

[00299] Было проведено рандомизированное, двойное заслепленное, плацебо-контролируемое, параллельное многоцентровое исследование фазы 2, разработанное для оценки эффективности (предотвращение госпитализации по поводу осложнений цирроза печени или смертности по любой причине у пациентов с ранней декомпенсацией) и безопасности таблеток рифаксимины SSD у субъектов с ранним декомпенсированным циррозом печени. В исследование были включены субъекты с документально подтвержденным асцитом, у которых ранее не было SBP, EVB или HRS. Субъекты прошли

1 - 21-дневный период скрининга, 24-недельный период лечения и 2-недельный период наблюдения. Приблизительно 420 субъектов, успешно завершивших период скрининга, были рандомизированы в соотношении 1:1:1:1:1 в 1 из 6 групп лечения и вошли в период лечения. Все виды лечения вводили один раз в день перед сном. Оценку эффективности и безопасности выполняли во время визитов в клинику в День 1 (исходный уровень), на Неделях 2, 4, 8, 12, 16, 20 и 24 (окончание лечения [EOT – англ.: End of Treatment]). Все субъекты выполняли визит в конце исследования (EOS – англ.: End of Study) на Неделе 26 (или визит при раннем прекращении, если это применимо) для окончательной оценки безопасности.

Критерии включения

[00300] Субъект, подходящий для включения в это исследование, должен был соответствовать всем следующим критериям:

1. Возраст субъекта ≥ 18 лет.
2. Субъект является мужчиной или женщиной.

Женщины с детородным (репродуктивным) потенциалом должны иметь отрицательный сывороточный тест на беременность при скрининге и должны согласиться использовать приемлемый метод контрацепции на протяжении всего своего участия в исследовании. К приемлемым методам контрацепции относятся методы двойного барьера (презерватив со спермицидным гелем или диафрагма со спермицидом), гормональные методы (например, оральные контрацептивы, пластыри или медроксипрогестерона ацетат) или внутриматочные спирали (ВМС) с документально подтвержденной частотой неэффективности менее 1% в год. Воздержание или наличие партнера(ов) с вазэктомией могут считаться приемлемым методом контрацепции по усмотрению исследователя. Примечание: Женщины, подвергшиеся хирургической стерилизации (например, гистерэктомия или двусторонняя перевязка маточных труб) или находящиеся в постменопаузе (полное прекращение менструаций в течение > 1 года), не считались «женщинами с детородным потенциалом».

3. Субъекту поставлен диагноз цирроза печени и задокументирован асцит, либо посредством визуализирующего исследования, либо физического осмотра (Примечание: Субъекты с асцитом степени 1 допускались к участию в исследовании), но у них еще не было ни одного из следующих осложнений цирроза печени:

- EVB – клинически значимое желудочно-кишечное кровотечение
- SBP – более 250 полиморфноядерных (PMN) клеток/мм³ и/или положительная мономикробная культура в асцитической жидкости.

- Почечная недостаточность при наличии асцита – повышение уровня креатинина в сыворотке на 0,5 мг/дл (до более чем 1,5 мг/дл), с асцитом, подтвержденным при физикальном обследовании, визуализации, и/или приемом диуретиков для лечения асцита
 - Развитие медикаментозно рефрактерного асцита.
4. Субъект имеет балл по шкале MELD \geq 12, балл по шкале MELDNa \geq 12 или класс В по классификации Чайлд-Пью (балл = 7-9).
 5. Субъект способен понять требования исследования и готов соблюдать все процедуры исследования.
 6. Субъект понимает язык, на котором написана форма информированного согласия, а также способен и желает подписать форму информированного согласия.
 7. Если применимо, у субъекта есть близкий член семьи или другое контактное лицо, которое может обеспечить постоянное наблюдение за субъектом и имеет доступ к субъекту во время проведения исследования.

Критерии невключения

[00301] Субъект не подходит для включения в это исследование, если он соответствует любому одному из следующих критериев:

1. Субъект имеет в анамнезе серьезное психическое расстройство, включая неконтролируемый большой депрессивный эпизод или контролируемые или неконтролируемые психозы в течение последних 24 месяцев до подписания информированного согласия (Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам, 4-ая редакция), что, по мнению исследователя, будет препятствовать завершению исследования, анализу результатов исследования или негативно влиять на участие субъекта в исследовании.
2. Субъект имеет в анамнезе злоупотребление алкоголем или психоактивными веществами в течение последних 3 месяцев до подписания информированного согласия (Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам, 4-ая редакция).
3. У субъекта был задокументирован первичный склерозирующий холангит (Примечание: к исследованию допускались субъекты с первичным билиарным циррозом).
4. Субъекту выполняли профилактическое бандажирование варикозно расширенных вен в течение 2 недель до скрининга или для субъекта запланировано выполнение профилактического бандажирования варикозно расширенных вен во время исследования (Примечание: субъекты с профилактическим бандажированием варикозно расширенных вен, выполненным в более ранние термины, допускались к участию в исследовании).

5. У субъекта диагностирована инфекция, по поводу которой в настоящее время он принимает пероральные или парентеральные антибиотики.
6. Субъект имеет выраженную гиповолемию или любое нарушение электролитного баланса, которое могло повлиять на умственную функцию (например, натрий в сыворотке < 125 мэкв/л, кальций в сыворотке > 10 мг/дл).
7. Субъект имеет тяжелую гипокалиемию, определяемую по концентрации калия в сыворотке $< 2,5$ мэкв/л.
8. Субъект имеет анемию, что определяется концентрацией гемоглобина ≤ 8 г/дл.
9. Субъект имеет почечную недостаточность с уровнем креатинина $\geq 1,5$ мг/дл.

Примечание: Лабораторные анализы, связанные с критериями включения/невключения, можно повторить один раз, прежде чем считать субъекта непрошедшим скрининг (при условии, что все остальные критерии включения/невключения соблюдены/не соблюдены соответственно) по усмотрению исследователя.

10. У субъекта обнаружена кишечная непроходимость или воспалительное заболевание кишечника.
11. Субъект имеет диабет типа 1 или типа 2, который, по мнению исследователя, плохо контролируется, или субъект имеет HbA1c $> 12\%$ в течение последних 3 месяцев до Скрининга или во время Скринингового визита.
12. Субъект имеет в анамнезе приступы эпилепсии.
13. Субъект имеет нестабильное сердечно-сосудистое или легочное заболевание, категоризированное по ухудшению патологического состояния, которое потребовало изменения лечения или медицинской помощи в течение 30 дней до рандомизации.
14. Субъект имеет активное злокачественное новообразование в течение последних 5 лет (исключения: базально-клеточная карцинома кожи или, если это женщина, карцинома шейки матки *in situ*, которая была удалена хирургическим путем).
15. Субъект имеет гепатоцеллюлярную карциному (НСС). Примечание: Концентрация альфа-фетопропротеина (AFP) измеряли на Скрининге. Если уровень AFP превышал 200 нг/мл, субъекта исключали из участия в исследовании. Если уровень AFP был выше верхней границы нормы и составлял ≤ 200 нг/мл, для исключения НСС необходимо было применять визуализацию поперечных срезов или методы ультразвукографии.
16. Наличие у субъекта какого-либо состояния или обстоятельства, которое неблагоприятно влияет на субъекта или может привести к несоблюдению лечебных процедур или выполнения визитов, может повлиять на интерпретацию клинических данных или иным образом препятствовать участию субъекта в исследовании.

17. Если это женщина и она является беременной или имеет риск беременности, или кормит грудью.
18. Перенесенная ветряная оспа, опоясывающий герпес или другая тяжелая вирусная инфекция в течение 6 недель до рандомизации.
19. Известная инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (HIV).
20. Субъекта имеет положительный анализ кала на *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella*, *Shigella*, яйца и паразиты и/или *Clostridium difficile*.
Примечание: Результаты анализов кала должны быть подтверждены как отрицательные до рандомизации.
21. Субъект в анамнезе имеет туберкулез и/или получал курс лечения от туберкулеза. Если субъект ранее имел положительный кожный тест на туберкулезный антиген, то сейчас у него должен быть нормальный результат рентгенографии грудной клетки, чтобы иметь возможность быть включенным в исследование, и при этом пациент не мог получать предыдущее лечение.
22. Субъект является сотрудником центра проведения исследования, который непосредственно участвует в управлении, администрировании или поддержке данного исследования, или являлся ближайшим членом семьи сотрудника центра проведения исследования.
23. Субъект имеет в анамнезе повышенную чувствительность к рифаксиминому, рифампину, рифамициновым противомикробным препаратам или любому из компонентов рифаксимины SSD.
24. Субъект применял любой исследуемый продукт или устройство, или участвовал в другом исследовании в течение 30 дней до рандомизации
25. У субъекта был задокументирован явный эпизод HE (оценка по Conn ≥ 2), который не разрешился в течение 30 дней до Визита 1 (Скрининг).

Проведенное лечение

[00302] Было 6 групп лечения, как указано ниже. Компоненты композиции представлены выше в Таблице 3. Все препараты должны вводиться перорально qhs (перед сном). Продолжительность лечения составляет 24 недели.

Лечение А: рифаксимин SSD 40 мг qhs (таблетка IR (немедленного высвобождения))

Лечение В: рифаксимин SSD 80 мг qhs (таблетка IR)

Лечение С: рифаксимин SSD 40 мг qhs (таблетка SER (устойчивого пролонгированного высвобождения))

Лечение D: рифаксимин SSD 80 мг qhs (таблетка SER)

Лечение E: рифаксимин SSD 80 мг qhs (таблетка IR) + рифаксимин 80 мг qhs (таблетка SER)

Лечение F: Плацебо qhs

Первичные критерии эффективности

[00303] В течение 24-недельного периода лечения первичным критерием эффективности в исследовании было время до:

- Смертность по любой причине или
- Госпитализация, которая была ассоциирована с 1 из следующих осложнений заболевания печени:
 - HE – измененное психическое состояние, диагностированное как HE и определяемое как повышение степени по шкале Conn до ≥ 2 (т. е. от 0 или 1 до ≥ 2).
 - EVB – возникновение клинически значимого желудочно-кишечного кровотечения определяли как:
 - Кровотечение из варикозного расширения вен пищевода или желудка во время эндоскопии или
 - Наличие больших варикозных узлов с кровью в желудке и отсутствие других идентифицируемых причин кровотечения, наблюдаемых во время эндоскопии.
 - Кроме того, должно быть наличие одного или большего количества из следующих критериев:
 - Падение гемоглобина более чем на 2 г/дл в пределах первых 48 часов от госпитализации,
 - Потребность в переливании 2 единиц крови или более в течение 24 часов после госпитализации,
 - Систолическое кровяное давление менее 100 мм рт.ст. или
 - Частота пульса более 100 уд/мин на момент госпитализации.

Примечание: Для дополнительного определения эпизодов варикозного кровотечения также использовались критерии Baveno IV.

- SBP – более 250 PMN-клеток/мм³ и/или положительная мономикробная культура в асцитической жидкости.
- HRS определяется как:
 - Прогрессирующее повышение уровня креатинина в сыворотке ($>1,5$ мг/дл) без улучшения по меньшей мере через 2 дня после отмены диуретиков и увеличения объема с помощью альбумина;

- Отсутствие паренхиматозного поражения почек;
- Олигурия;
- Отсутствие шока; а также
- Отсутствие применяемого в данное время или недавнего (в течение 3 месяцев до рандомизации) лечения нефротоксическими препаратами.

Ключевые вторичные критерии эффективности

[00304] Ключевыми вторичными критериями эффективности в этом исследовании были общая частота госпитализаций для каждого отдельного компонента первичного критерия эффективности или смертность по любой причине в течение 24-недельного периода лечения.

Другие вторичные критерии эффективности

[00305] Другими вторичными критериями эффективности в этом исследовании были следующие:

- Время до первой госпитализации или смертность по любой причине для каждого отдельного компонента первичного критерия эффективности.
- Частота госпитализаций по любой причине в течение 24-недельного периода лечения.
- Смертность от цирроза печени в течение 24-недельного периода лечения.
- Время до развития медикаментозно рефрактерного асцита, определяемого как асцит, который больше не может быть эффективно устранен с помощью:
 - Диеты с низким содержанием натрия и максимальных доз диуретиков (до 400 мг спиронолактона и 160 мг фуросемида в день) или
 - Диуретиков, в связи с непереносимостью побочных эффектов максимальных доз диуретиков.
- Госпитализации в течение 24-недельного периода лечения по поводу всех других инфекций.
- Госпитализация в результате острого повреждения почек (AKI – англ.: Acute Kidney Injury), которое не было связано с HRS и определялось быстрым снижением (менее 48 часов) функции почек, о чем свидетельствовали:
 - Повышение уровня креатинина в сыворотке (либо абсолютное увеличение уровня креатинина в сыворотке $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,4$ мкмоль/л), либо процентное увеличение креатинина сыворотки на $\geq 50\%$) и
 - Снижение диуреза (определяется как $< 0,5$ мл/кг/ч в течение более 6 часов).
- Изменение показателей исходов состояния здоровья (Опросник при хроническом заболевании печени (CLDQ_ – англ.: Chronic Liver Disease Questionnaire), Шкала оценки

желудочно-кишечных симптомов (GSRS – англ.: Gastrointestinal Symptom Rating Scale), Анализ бремени ухода за пациентом (CBI – англ.: Caregiver Burden Inventory), Шкала сонливости Эпворта (ESS – англ.: Epworth Sleepiness Scale)) на Неделях 4, 8, 12, 16, 20 и 24.

- Фармакокинетика рифаксимины и 25-дезацетил рифаксимины с оценкой воздействия на такие факторы, как печеночная недостаточность, почечная недостаточность и сопутствующие лекарственные препараты.
- У каждого субъекта оценивали критическую частоту мерцаний (CFF – англ.: critical flicker frequency). CFF оценивали с помощью специализированного инструмента CFF.
- Изменения концентрации аммиака в крови по сравнению с исходным уровнем на Неделях 2, 4, 8, 12, 16, 20 и 24 .
- Изменение по сравнению с исходным уровнем балла по шкалах MELD (модель терминальной стадии заболевания печени) и MELDNa (модель терминальной стадии заболевания печени с оценкой уровня натрия) на Неделях 2, 4, 8, 12, 16, 20 и 24.
- Изменение класса по Чайлд-Пью по сравнению с исходным уровнем на Неделях 2, 4, 8, 12, 16, 20 и 24.

Измерение концентрации препаратов

[00306] Данные о концентрации рифаксимины и метаболитов собирали в соответствии с дизайном отбора образцов для полной популяционной PK, рекомендованной в Руководстве FDA для промышленности: популяционная фармакокинетика.

Распределение субъектов

[00307] Всего в исследовании было рандомизировано 518 субъектов, из которых 408 (78,8%) завершили исследование:

- 64 субъекта в группе 40 мг qhs IR,
- 63 субъекта в группе 80 мг qhs IR,
- 68 субъектов в группе 40 мг qhs SER,
- 68 субъектов в группе 40 мг qhs SER, 7
- 2 субъекта в группе 80 мг qhs SER,
- 66 субъектов в объединенной группе IR/SER и
- 75 субъектов в группе плацебо.

[00308] В общей сложности 109 (21,0%) субъектов досрочно прекратили участие в исследовании, при этом наибольшее количество случаев прекращения наблюдалось в группе, получавшей 80 мг qhs IR (30,4%). Наиболее распространенной причиной преждевременного прекращения лечения, о которой сообщалось в исследовании, был «отказ субъекта»; это объясняет преждевременное прекращение участия в исследовании 44 (8,5%) всех участников, которые были рандомизированы. За этим последовала «смерть»,

которая привела к досрочному прекращению участия в исследовании у 21 (4,1%) всех рандомизированных субъектов. Из всех групп лечения, в группе 80 мг qhs IR наблюдалось наибольшее количество случаев преждевременного прекращения участия в исследовании (всего 28 субъектов), при этом «отказ субъекта» был указан как наиболее частая причина преждевременного прекращения участия в исследовании (n = 9).

Анализ набора данных

[00309] Были проанализированы два набора данных: ITT-популяция и PP-популяция.

- ITT-популяцию определяли как всех рандомизированных субъектов, принявших по меньшей мере 1 дозу исследуемого препарата.
- PP-популяцию определяли как всех субъектов ITT-популяции, за исключением тех, кто не соответствовал критериям включения 3 или 4 или соответствовал критерию невключения 1.
- Популяция изучения безопасности включала всех рандомизированных субъектов, которые приняли по меньшей мере 1 дозу исследуемого препарата.

[00310] Оценку исходных характеристик и эффективности проводили на ITT-популяции. Первичный анализ эффективности также выполняли на PP-популяции в качестве анализа чувствительности.

Анализ эффективности

[00311] Первичным критерием эффективности было время до смерти или госпитализации по любой причине, ассоциированной с 1 из следующих осложнений заболевания печени: HE, EVB, SBP или HRS в течение 24-недельного периода лечения, проведенного в ITT-популяции.

[00312] При первичном анализе времени до госпитализации по поводу любого из осложнений цирроза печени или времени до смерти по любой причине, указанных для первичного критерия эффективности, использовался лог-ранговый критерий, стратифицированный по области анализа (двусторонний критерий при уровне значимости 0,05).

[00313] Также проводили парное сравнение групп лечения (каждая из групп, получавших рифаксимин SSD, по сравнению с плацебо), с помощью лог-рангового критерия.

[00314] Кроме того, для оценки доли субъектов, подвергшихся госпитализации по поводу любого из осложнений цирроза печени или умерших по любой причине в Дни 28, 56, 84, 112, 140 и 168 для каждой группы лечения, применяли методы Каплана-Мейера.

[00315] Другие анализы первичного критерия эффективности включают анализ чувствительности (анализ первичного критерия эффективности среди PP-популяции) и заранее определенные анализы подгрупп.

Время до госпитализации по поводу любого из осложнений цирроза печени или смерти по любой причине

[00316] Первичным критерием эффективности было время до смерти или госпитализации по любой причине, ассоциированных с 1 из следующих осложнений заболевания печени: HE, EVB, SBP или HRS в течение 24-недельного периода лечения. Примерно через 24 недели после рандомизации, с субъектами, прекратившими участие в исследовании досрочно по причинам, не связанным со смертью, проконтактировали, чтобы определить, достигли ли они первичного критерия эффективности. В случае смерти субъекта связывались с его опекуном (если это применимо).

[00317] Время до госпитализации по поводу любого из осложнений цирроза печени или смерти по любой причине определяли как продолжительность между датой введения первой дозы исследуемого препарата и датой первой госпитализации по поводу любого из осложнений цирроза печени или смерти по любой причине.

[00318] Данные субъектов, завершивших весь 24-недельный период лечения без летальных исходов или подпадающих под определение осложнений цирроза печени HE, EVB, SBP или HRS, подвергались цензурированию на дату последнего визита (дату последнего контакта). С субъектами, которые досрочно прекратили участие в исследовании до окончания 24-недельного периода лечения по причинам, не связанным со смертью, ежемесячно связывались с помощью последующего телефонного звонка для сбора информации об осложнениях цирроза печени, госпитализации или смерти. Данные субъектов, не достигших первичного критерия эффективности, подвергались цензурированию на дату последнего контакта.

Первичный анализ эффективности

[00319] Первичный анализ не продемонстрировал общей статистически значимой разницы во времени до госпитализации по поводу любого из осложнений цирроза печени или до смерти по любой причине до 24 недель в любой группе. Эффект общего сравнения лечения для любого вида лечения рифаксиминотом SSD по сравнению с плацебо не был статистически значимым (стратифицированный лог-ранговый критерий $p = 0,8062$) (**Таблица 4**). На **Фигуре 1** представлена оценка Каплана-Мейера относительно распределения времени до госпитализации по поводу любого из осложнений цирроза печени по группам лечения для ИТТ-популяции. Основываясь на оценках Каплана-Мейера, в группе лечения SER 80 мг qhs была самая высокая выживаемость среди всех групп лечения, а в группе комбинированного лечения IR/SER была самая низкая выживаемость; однако этот эффект не был статистически значимым (логарифмический ранг $p = 0,2262$). На **Фигуре 2** представлена оценка Каплана-Мейера относительно распределения времени до

смерти по любой причине по группам лечения для ИТТ-популяции. Основываясь на оценках Каплана-Мейера, группа плацебо имела самую высокую выживаемость, за которой следовала группа лечения SER 80 мг qhs, а группа комбинированного лечения IR/SER имела самую низкую выживаемость; однако этот эффект не был статистически значимым (логарифмический ранг $p = 0,7573$). На **Фигуре 3** представлена оценка Каплана-Мейера относительно распределения времени до госпитализации по поводу любого из осложнений цирроза печени или до смерти по любой причине по группам лечения для ИТТ-популяции. Основываясь на оценках Каплана-Мейера, в группе лечения SER 80 мг qhs была самая высокая выживаемость, а в группе комбинированного лечения IR/SER была самая низкая выживаемость; при этом этот эффект был статистически значимым (логарифмический ранг $p = 0,0420$).

Поддерживающий анализ на основе РР-популяции

[00320] Результаты первичного анализа эффективности на основе РР-популяции не соответствовали парным сравнениям на основе ИТТ-популяции (**Таблица 4**). Первичный анализ РР-популяции продемонстрировал статистически значимую разницу во времени до госпитализации по поводу любого из осложнений цирроза печени или смерти по любой причине до 24 недель, что было в пользу группы лечения SER 80 мг qhs по сравнению с плацебо (лог-ранговый критерий $p = 0,0464$). Других статистически значимых парных сравнений между остальными группами активного лечения и плацебо не наблюдали (**Таблица 5**). Эффект общего сравнения лечения для любого вида лечения рифаксимином SSD по сравнению с плацебо не был статистически значимым (лог-ранговый критерий $p = 0,9879$). На **Фигуре 4** представлена оценка Каплана-Мейера относительно распределения времени до госпитализации по поводу любого из осложнений цирроза печени или смерти по любой причине по группам лечения для РР-популяции. Основываясь на оценках Каплана-Мейера, в группе лечения SER 80 мг qhs была самая высокая выживаемость, а в группе комбинированного лечения IR/SER была самая низкая выживаемость; при этом этот эффект был статистически значимым (логарифмический ранг $p = 0,0182$).

Таблица 4: Время до госпитализации по поводу любого из осложнений цирроза печени или смерти по любой причине до 24 недель — ИТТ-популяция

	Кол-во субъект ов	Кол-во явлений	Цензурировано		р- значение ²
			<	Недели	
			24	Неделя 24 ¹	
Общее сравнение лечения³					
Любое лечение	422	50 (11,8%)	31 (7,3%)	341 (80,8%)	0,8062
Плацебо	94	10 (10,6%)	11 (11,7%)	73 (77,7%)	
Попарные сравнения (по сравнению с плацебо)³					
Лечение А: Рифаксимин SSD 40 мг qhs (таблетка IR)	78	7 (9,0%)	5 (6,4%)	66 (84,6%)	0,6316
Лечение В: Рифаксимин SSD 80 мг qhs (таблетка IR)	91	15 (16,5%)	9 (9,9%)	67 (73,6%)	0,2283
Лечение С: Рифаксимин SSD 40 мг qhs (таблетка SER)	84	9 (10,7%)	7 (8,3%)	68 (81,0%)	0,9666
Лечение D: Рифаксимин SSD 80 мг qhs (таблетка SER)	89	4 (4,5%)	6 (6,7%)	79 (88,8%)	0,0991
Лечение E: Рифаксимин SSD 80 мг qhs (таблетка IR) и Рифаксимин SSD 80 мг qhs (таблетка SER)	80	15 (18,8%)	4 (5,0%)	61 (76,3%)	0,1792

IR = немедленное высвобождение; ITT = все рандомизированные пациенты, принявшие по меньшей мере одну дозу исследуемого лечения; qhs = один раз в день перед сном; SER = устойчивое пролонгированное высвобождение; SSD = твердая растворимая дисперсия.

¹Количество субъектов, данные которых подвергались цензурированию на Неделе 24 (у субъекта не было явления и он включен в исследование на Неделе 24).

²Р-значение было получено с использованием стратифицированного лог-рангового критерия.

³Стратификация по региону анализа (исследовательские центры сгруппированы по 2 регионам, центры в США и центры в России)

Таблица 5: Время до госпитализации по поводу любого из осложнений цирроза печени или смерти по любой причине до 24 недель — РР-популяция

		Цензурировано	
Кол-во субъектов	Кол-во явлений	< 24 Недели	Неделя 24 ² р-значение ³
Общее сравнение лечения ⁴			

		Кол-во субъект ов	Кол-во явлений	Цензурировано		р-значение ³
				< 24 Недели	Неделя 24 ²	
Любое	лечение	403	46 (11,4%)	31 (7,7%)	326 (80,9%)	0,9879
	рифаксимином SSD					
	Плацебо	90	10 (11,1%)	10 (11,1%)	70 (77,8%)	
Попарные сравнения (по сравнению с плацебо) ⁴						
Лечение	A: Рифаксимин	72	5 (6,9%)	5 (6,9%)	62 (86,1%)	0,3116
	SSD					
	40 мг qhs (таблетка IR)					
Лечение	B: Рифаксимин	88	15 (17,0%)	9 (10,2%)	64 (72,7%)	0,2247
	SSD					
	80 мг qhs (таблетка IR)					
Лечение	C: Рифаксимин	81	9 (11,1%)	7 (8,6%)	65 (80,2%)	0,9641
	SSD					
	40 мг qhs (таблетка SER)					
Лечение	D: Рифаксимин	85	3 (3,5%)	6 (7,1%)	76 (89,4%)	0,0464
	SSD					
	80 мг qhs (таблетка SER)					
Лечение	E: Рифаксимин	77	14 (18,2%)	4 (5,2%)	59 (76,6%)	0,2523
	SSD 80 мг qhs (таблетка IR)					
	и					
	Рифаксимин SSD 80 мг qhs					
	(таблетка SER)					

			Цензурировано	
	Кол-во			
	субъект	Кол-во	<	Недели
	ов	явлений	24	Неделя 24 ² р-значение ³

IR = немедленное высвобождение; ITT = все рандомизированные пациенты, принявшие по меньшей мере одну дозу исследуемого лечения; PP = пациенты, строго придерживающиеся протокола; qhs = один раз в день перед сном; SER = устойчивое пролонгированное высвобождение; SSD = твердая растворимая дисперсия.

¹Все субъекты ITT-популяции, за исключением тех, которые не соответствовали критериям включения 3, 4 или соответствовали критерию невключения 1.

²Количество субъектов, данные которых подвергались цензурированию на Неделе 24 (у субъекта не было явления и он включен в исследование на Неделе 24).

³Р-значение было получено с использованием стратифицированного лог-рангового критерия.

⁴Стратификация по региону анализа (исследовательские центры сгруппированы по 2 регионам, центры в США и центры в России)

Предопределенные анализы подгрупп первичного критерия эффективности

Исходная категория MELD

[00321] Оценивали влияние исходной категории MELD субъекта на первичный анализ эффективности. Подгруппы исходного показателя MELD были категоризированы как баллы MELD ≤ 10 , от 11 до 18, от 19 до 24 или ≥ 25 . Ни одно из парных сравнений с плацебо не было статистически значимым ни в одной из подгрупп. Эффект общего сравнения лечения для любого вида лечения рифаксимином SSD по сравнению с плацебо не был статистически значимым (балл MELD ≤ 10 : стратифицированный лог-ранговый критерий $p = 0,8486$; балл MELD от 11 до 18: стратифицированный лог-ранговый критерий $p = 0,7937$; балл MELD от 19 до 24: стратифицированный лог-ранговый критерий $p = 0,3154$; и балл MELD ≥ 25 : стратифицированный лог-ранговый критерий $p =$ неприменимо [1 явление от 1 субъекта]).

Исходная категория MELDNa

[00322] Оценивали влияние исходной категории MELDNa субъекта на первичный анализ эффективности. Подгруппы исходного показателя MELDNa были категоризированы как баллы MELDNa ≤ 10 , от 11 до 18, от 19 до 24 или ≥ 25 . Ни одно из парных сравнений с плацебо не было статистически значимым ни в одной из подгрупп. Эффект общего сравнения лечения для любого вида лечения рифаксимином SSD по сравнению с плацебо не был статистически значимым (балл MELDNa ≤ 10 : стратифицированный лог-ранговый

критерий $p = 0,3200$; балл MELDNa: от 11 до 18: стратифицированный лог-ранговый критерий $p = 0,9368$; балл MELDNa от 19 до 24: стратифицированный лог-ранговый критерий $p = 0,2608$; и балл MELDNa ≥ 25 : стратифицированный лог-ранговый критерий $p =$ неприменимо [3 явления от 4 субъектов]).

Классификация по Чайлд-Пью на исходном уровне

[00323] Оценивали влияние класса по Чайлд-Пью на исходном уровне у субъекта на первичный анализ эффективности. Классы по Чайлд-Пью на исходном уровне были категоризированы как А, В и С. Ни одно из парных сравнений лечения с плацебо не было статистически значимым ни в одной из подгрупп. Эффект общего сравнения лечения для любого вида лечения рифаксимином SSD по сравнению с плацебо не был статистически значимым (класс А: стратифицированный лог-ранговый критерий $p =$ неприменимо (ноль явлений); Класс В: стратифицированный лог-ранговый критерий $p = 0,7942$ и Класс С: стратифицированный лог-ранговый критерий $p = 0,9516$).

Оценка по шкале Conn на исходном уровне

[00324] Оценивали влияние оценка по шкале Conn на исходном уровне у субъекта на первичный анализ эффективности. Подгруппы степеней по шкале Conn были категоризированы как 0, 1 или 2. **В Таблице 6** представлен анализ первичного критерия эффективности по оценке по шкале Conn на исходном уровне. В соответствии с результатами РР-популяции, статистически значимая разница во времени до госпитализации по поводу любого из осложнений цирроза печени или смерти по любой причине наблюдалась в подгруппе со степенью 0 по шкале Conn и была в пользу группы лечения SER 80 мг qhs по сравнению с плацебо (стратифицированный лог-ранговый критерий $p = 0,0460$). Эта статистическая значимость не была очевидна в подгруппах 1 или 2 по шкале Conn (хотя в подгруппе 2 было 1 явление от 2 субъектов).

[00325] Эффект общего сравнения лечения для любого вида лечения рифаксимином SSD по сравнению с плацебо не был статистически значимым для любой подгруппы (степень 0 по шкале Conn: стратифицированный лог-ранговый критерий $p = 0,8915$; степень 1 по шкале Conn: стратифицированный лог-ранговый критерий $p = 0,8251$; степень 2 по шкале Conn: неприменимо [1 явление от 2 субъектов]).

Таблица 6: Анализ первичного критерия эффективности: Время до госпитализации по поводу любого из осложнений цирроза печени или смерти по любой причине по оценке по шкале Conn на исходном уровне до 24 недель (День 170) — ИТТ-популяция

	Кол-во субъектов	Кол-во явлений	Цензурировано		р- значение ²
			< 24 Недели	Неделя 24 ¹	
Степень по шкале Сопп: 0					
Общее сравнение лечения ³					
Любое лечение	260	34	20 (7,7%)	206 (79,2%)	0,8915
рифаксимином SSD		(13,1%)			
Плацебо	57	7 (12,3%)	6 (10,5%)	44 (77,2%)	
Попарные сравнения (по сравнению с плацебо) ³					
Лечение А: Рифаксимин SSD 40 мг qhs (таблетка IR)	48	7 (14,6%)	3 (6,3%)	38 (79,2%)	0,7477
Лечение В: Рифаксимин SSD 80 мг qhs (таблетка IR)	55	11 (20,0%)	7 (12,7%)	37 (67,3%)	0,2297
Лечение С: Рифаксимин SSD 40 мг qhs (таблетка SER)	53	4 (7,5%)	5 (9,4%)	44 (83,0%)	0,4007
Лечение D: Рифаксимин SSD 80 мг qhs (таблетка SER)	48	1 (2,1%)	4 (8,3%)	43 (89,6%)	0,0460
Лечение E: Рифаксимин SSD 80 мг qhs (таблетка IR) и Рифаксимин SSD 80 мг qhs (таблетка SER)	56	11 (19,6%)	1 (1,8%)	44 (78,6%)	0,3340

	Кол-во субъектов	Кол-во явлений	Цензурировано		р- значение ²
			< 24 Недели	Неделя 24 ¹	
Степень по шкале Сопп: 1					
Общее сравнение лечения ³					
Любое лечение	160	15 (9,4%)	11 (6,9%)	134 (83,8%)	0,8251
рифаксимином SSD					
Плацебо	37	3 (8,1%)	5 (13,5%)	29 (78,4%)	
Попарные сравнения (по сравнению с плацебо) ³					
Лечение А: Рифаксимин SSD 40 мг qhs (таблетка IR)	30	0	2 (6,7%)	28 (93,3%)	0,0941
Лечение В: Рифаксимин SSD 80 мг qhs (таблетка IR)	36	4 (11,1%)	2 (5,6%)	30 (83,3%)	0,7015
Степень 1 по шкале Парные сравнения (по сравнению с плацебо) ³ , продолж.					
Лечение С: Рифаксимин SSD 40 мг qhs (таблетка SER)	31	5 (16,1%)	2 (6,5%)	24 (77,4%)	0,3467
Лечение D: Рифаксимин SSD 80 мг qhs (таблетка SER)	39	2 (5,1%)	2 (5,1%)	35 (89,7%)	0,5204
Лечение E: Рифаксимин SSD 80 мг qhs (таблетка IR) и Рифаксимин SSD 80 мг qhs (таблетка SER)	24	4 (16,7%)	3 (12,5%)	17 (70,8%)	0,3075
Степень по шкале Сопп: 2					
Общее сравнение лечения ³					

	Кол-во субъектов	Кол-во явлений	Цензурировано		р-значение ²
			< 24 Недели	Неделя 24 ¹	
Любое лечение рифаксимином SSD	2	1 (50,0%)	0	1 (50,0%)	
Попарные сравнения (по сравнению с плацебо) ³					
Лечение D: Рифаксимин SSD 80 мг qhs (таблетка SER)	2	1 (50,0%)	0	1 (50,0%)	

IR = немедленное высвобождение; ITT = все рандомизированные пациенты, принявшие по меньшей мере одну дозу исследуемого лечения; qhs = один раз в день перед сном; SER = устойчивое пролонгированное высвобождение; SSD = твердая растворимая дисперсия.

¹Количество субъектов, данные которых подвергались цензурированию на Неделе 24 (у субъекта не было явления и он включен в исследование на Неделе 24).

²Р-значение было получено с использованием стратифицированного лог-рангового критерия.

³Стратификация по региону анализа (исследовательские центры сгруппированы по 2 регионам, центры в США и центры в России)

Время с момента впервые диагностированного цирроза печени

[00326] Оценивали влияние времени, прошедшего с момента впервые диагностированного цирроза печени, на первичный анализ эффективности. Подгруппы времени с момента впервые диагностированного цирроза печени были категоризованы как < 947 дней или ≥ 947 дней. В Таблице 7 представлен анализ первичного критерия эффективности по времени с момента впервые диагностированного цирроза печени. Почти статистически значимая разница во времени до госпитализации по поводу любого из осложнений цирроза печени или смерти по любой причине наблюдалась в подгруппе ≥ 947 дней и, как и в PP-популяции, так и в популяции с исходной степенью 0 по шкале Conn, была в пользу группы лечения SER 80 мг qhs по сравнению с плацебо (стратифицированный лог-ранговый критерий $p = 0,0517$). Эффект общего сравнения лечения для любого вида лечения рифаксимином SSD по сравнению с плацебо не был статистически значимым (время с момента впервые диагностированного цирроза печени: < 947 дней, стратифицированный лог-ранговый критерий $p = 0,3961$; время с момента впервые

диагностированного цирроза печени: ≥ 947 дней, стратифицированный лог-ранговый критерий $p = 0,5689$).

Таблица 7: Анализ первичного критерия эффективности: Время до госпитализации по поводу любого из осложнений цирроза печени или смерти по любой причине по категориям времени с момента впервые диагностированного цирроза печени до 24 недель (День 170) – ITT-популяция

	Кол-во субъектов	Кол-во явлений	Цензурировано		p-значение ²
			< 24 Недели	Неделя 24 ¹	
< 947 дней					
Общее сравнение лечения³					
Любое лечение	206	32	14 (6,8%)	160 (77,7%)	0,3961
рифаксимином SSD		(15,5%)			
Плацебо	50	5 (10,0%)	7 (14,0%)	38 (76,0%)	
Попарные сравнения (по сравнению с плацебо)³					
Лечение А: Рифаксимин SSD 40 мг qhs (таблетка IR)	43	3 (7,0%)	3 (7,0%)	37 (86,0%)	0,4929
Лечение В: Рифаксимин SSD 80 мг qhs (таблетка IR)	41	8 (19,5%)	7 (17,1%)	26 (63,4%)	0,2329
Лечение С: Рифаксимин SSD 40 мг qhs (таблетка SER)	46	8 (17,4%)	2 (4,3%)	36 (78,3%)	0,3436
Лечение D: Рифаксимин SSD 80 мг qhs (таблетка SER)	34	3 (8,8%)	1 (2,9%)	30 (88,2%)	0,7582
Лечение E: Рифаксимин SSD 80 мг qhs (таблетка IR) и Рифаксимин SSD 80	42	10 (23,8%)	1 (2,4%)	31 (73,8%)	0,1237

	Кол-во субъектов	Кол-во явлений	Цензурировано		р- значение ²
			< 24	Недели Неделя 24 ¹	
мг qhs (таблетка SER)					

	Цензуриро вано		Цензуриро вано		р- значение ²
	Кол-во субъектов	Кол-во явлений	Кол-во субъектов	Кол-во явлений	
≥ 947 дней					
Общее сравнение лечения ³					
Любое лечение	215	18 (8,4%)	16 (7,4%)	181 (84,2%)	0,5689
рифаксимином SSD					
Плацебо	44	5 (11,4%)	4 (9,1%)	35 (79,5%)	
Попарные сравнения (по сравнению с плацебо) ³					
Лечение А: Рифаксимин SSD 40 мг qhs (таблетка IR)	34	4 (11,8%)	1 (2,9%)	29 (85,3%)	0,9598
Лечение В: Рифаксимин SSD 80 мг qhs (таблетка IR)	50	7 (14,0%)	2 (4,0%)	41 (82,0%)	0,6094
Лечение С: Рифаксимин SSD 40 мг qhs (таблетка SER)	38	1 (2,6%)	5 (13,2%)	32 (84,2%)	0,1523
Лечение D: Рифаксимин SSD 80 мг qhs (таблетка SER)	55	1 (1,8%)	5 (9,1%)	49 (89,1%)	0,0517
Лечение E: Рифаксимин SSD 80 мг qhs (таблетка IR) и Рифаксимин SSD 80 мг qhs (таблетка SER)	38	5 (13,2%)	3 (7,9%)	30 (78,9%)	0,8519

IR = немедленное высвобождение; ITT = все рандомизированные пациенты, принявшие по меньшей мере одну дозу исследуемого лечения; qhs = один раз в день перед сном; SER = устойчивое пролонгированное высвобождение; SSD = твердая растворимая дисперсия.

¹Количество субъектов, данные которых подвергались цензурированию на Неделе 24 (у субъекта не было явления и он включен в исследование на Неделе 24).

²P-значение было получено с использованием стратифицированного лог-рангового критерия.

³Стратификация по региону анализа (исследовательские центры сгруппированы по 2 регионам, центры в США и центры в России)

Время до развития медикаментозно рефрактерного асцита до Недели 24 (День 170)

[00327] Анализ времени до развития медикаментозно рефрактерного асцита до Недели 24 (День 170) представлен в **Таблице 8**.

[00328] Статистически значимая разница во времени до развития медикаментозно рефрактерного асцита до Недели 24 наблюдалась в пользу группы лечения IR 40 мг qhs по сравнению с плацебо (стратифицированный лог-ранговый критерий $p = 0,0308$) и в пользу группы лечения SER 40 мг qhs по сравнению с плацебо (стратифицированный лог-ранговый критерий $p = 0,0202$). Никакие другие парные сравнения лечения с плацебо не были статистически значимыми. Эффект сравнения общего лечения для любого вида лечения рифаксиминот SSD по сравнению с плацебо не был статистически значимым.

Таблица 8: Анализ вторичного критерия эффективности: время до развития медикаментозно рефрактерного асцита до Недели 24 (День 170) – ITT-популяция

	Кол-во субъектов	Кол-во явлений	Цензурировано		p-значени
			< Недели 24	Неделя 24 ¹ e ²	
Общее сравнение лечения ³					
Любое лечение рифаксиминот SSD	422	16 (3,8%)	51 (12,1%)	355 (84,1%)	0,0601
Плацебо	94	0	13 (13,8%)	81 (86,2%)	
Попарные сравнения (по сравнению с плацебо) ³					

	Кол-во субъектов	Кол-во явлений	Цензурировано		р- значени
			< Недели 24	Неделя 24 ¹ e ²	
Лечение Рифаксимин SSD 40 мг (Таблетка немедленным высвобождением [IR])	A: 78	4 (5,1%)	8 (10,3%)	66 (84,6%)	0,0308
Лечение Рифаксимин SSD 80 мг (Таблетка немедленным высвобождением [IR])	B: 91	3 (3,3%)	18 (19,8%)	70 (76,9%)	0,0721
Лечение Рифаксимин SSD 40 мг (Таблетка устойчивым пролонгированным высвобождением [SER])	C: 84	5 (6,0%)	9 (10,7%)	70 (83,3%)	0,0202
Лечение Рифаксимин SSD 80 мг (Таблетка устойчивым пролонгированным высвобождением [SER])	D: 89	2 (2,2%)	8 (9,0%)	79 (88,8%)	0,1508

	Кол-во субъектов	Кол-во явлений	Цензурировано		р- значени
			< Недели 24	Неделя 24 ¹ e ²	
Лечение Рифаксимин SSD 80 мг (таблетка IR) и Рифаксимин SSD 80 мг qhs (таблетка SER)	E: 80	2 (2,5%)	8 (10,0%)	70 (87,5%)	0,1319

IR = немедленное высвобождение; ИТТ = все рандомизированные пациенты, принявшие по меньшей мере одну дозу исследуемого лечения; qhs = один раз в день перед сном; SER = устойчивое пролонгированное высвобождение; SSD = твердая растворимая дисперсия.

¹Количество субъектов, данные которых подвергались цензурированию на Неделе 24 (у субъекта не было явления и он включен в исследование на Неделе 24).

²Р-значение было получено с помощью стратифицированного лог-рангового критерия.

³Стратификация по региону анализа (исследовательские центры сгруппированы по 2 регионам, центры в США и центры в России).

Выводы об эффективности

[00329] Основываясь на оценках Каплана Мейера распределения времени до госпитализации по поводу любого из осложнений цирроза печени или смерти по любой причине до 24 недель, наблюдался статистически значимый эффект в пользу групп лечения SER 80 мг qhs и комбинированного лечения IR/SER qhs, имеющих самые высокие и самые низкие показатели выживаемости, соответственно.

[00330] Первичный анализ PP-популяции продемонстрировал статистически значимую разницу во времени до госпитализации по поводу любого из осложнений цирроза печени или смерти по любой причине до 24 недель, что было в пользу группы лечения SER 80 мг qhs по сравнению с плацебо. На основе оценок Каплана Мейера распределения времени до госпитализации по поводу любого из осложнений цирроза печени или смерти по любой причине до 24 недель, также наблюдался статистически значимый эффект в пользу групп лечения SER 80 мг qhs и комбинированного лечения IR/SER qhs, имеющих самые высокие и самые низкие показатели выживаемости, соответственно.

[00331] Во вторичном анализе наблюдалась статистически значимая разница во времени

до развития медикаментозно резистентного асцита до Недели 24 в пользу групп лечения IR 40 мг qhs и SER 40 мг qhs по сравнению с плацебо. Наблюдался статистически значимый эффект изменения общего балла по шкале ESS относительно исходного уровня по сравнению с плацебо на Неделе 4 на уровне 25-го перцентиля исходного показателя ($p < 0,0001$), при этом группа лечения IR 40 мг qhs продемонстрировала наибольшее снижение по сравнению с исходным уровнем.

[00332] Эти исследования показывают, что для первичного анализа общее время до госпитализации по поводу любого из осложнений цирроза печени или смерти по любой причине до 24 недель было в пользу группы лечения SER 80 мг qhs по сравнению с плацебо. Во вторичном анализе статистически значимые благоприятные эффекты наиболее последовательно наблюдались в группе лечения IR 40 мг qhs, а также в группах комбинированного лечения IR/SER qhs и SER 40 мг qhs.

Пример 2. Применение рифаксими́на SSD IR 40 мг для лечения явной печеночной энцефалопатии

[00333] Рифаксимин SSD, как описано в **Таблице 3**, изучался в ходе рандомизированного, двойного заслепленного, плацебо-контролируемого, многоцентрового исследования с диапазоном доз для оценки эффективности и безопасности таблеток с растворимой твердой дисперсией рифаксими́на (SSD) плюс лактулоза для лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ).

[00334] Основная цель этого исследования состояла в том, чтобы оценить эффективность рифаксими́на SSD плюс лактулоза по сравнению с плацебо плюс лактулоза для лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ). Для взрослых пероральная доза лактулозы составляет от 2 до 3 столовых ложек (от 30 до 45 мл, содержащих от 20 до 30 г лактулозы) три раза в день. Дозу корректировали таким образом, чтобы обеспечить 2–3 дефекации мягким стулом в день, или по усмотрению PI. Вторичными целями этого исследования были оценка безопасности рифаксими́на SSD у субъектов с ОНЕ и оценка влияния лечения рифаксими́ном SSD на ключевые вторичные критерии оценки. Первичным критерием оценки эффективности было время до разрешения ОНЕ, определенное с помощью шкалы «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI). Вторичные критерии оценки эффективности включали: время до разрешения ОНЕ, определяемое как степень 0 или 1 по критериям Вест-Хейвена (WHC), время до снижения степени WHC на 1 единицу, изменение по сравнению с исходным уровнем класса по шкале HEGI на День 14 или время выписки (конец периода рандомизированного лечения), в зависимости от того, что наступит раньше, время до улучшения класса по шкале HEGI, изменение степени WHC по

сравнению с исходным уровнем на День 14 или время выписки (конец периода рандомизированного лечения), в зависимости от того, что наступит раньше, и продолжительность госпитализации от исходного уровня до выписки.

[00335] Результаты

[00336] Всего исследование завершил 71 субъект: 15 субъектов в группе рифаксимины 40 мг IR 1 р/д, 15 субъектов в группе рифаксимины 40 мг IR 2 р/д, 14 субъектов в группе 80 мг SER 1 р/д, 13 субъектов в группе 80 мг SER 2 р/д и 14 субъектов в группе РВО. Демографические и исходные характеристики в группах лечения были одинаковыми. Средний возраст составлял 61 год. Пятьдесят четыре процента субъектов были мужчинами. Семьдесят процентов субъектов вошли в исследование с классом 2 HEGI, 30 % – с классом 3 HEGI. Средний балл MELD при вхождении в исследование составлял 21,2. Среднее количество эпизодов HE за шесть месяцев до вхождения в исследование составило 1,2.

[00337] Первичным критерием оценки эффективности – Время до разрешения ОНЕ, определенное с помощью шкалы «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI). Группа рифаксимины 2 р/д 40 мг статистически значительно превосходила группу плацебо ($P = 0,0208$). В группе рифаксимины 2 р/д 40 мг среднее время до разрешения составило 21,1 часа по сравнению с 62,7 часа в группе плацебо. Вероятность того, что субъект достигнет разрешения в любой момент времени, была в 2,91 раза выше для субъектов в этой группе, чем для субъектов в группе плацебо. Группа 40 мг 1 р/д имела тенденцию к статистической значимости со значением $p = 0,0658$. Хотя это и не является статистически значимым, обе группы 80 мг SER продемонстрировали общее численное превосходство над РВО в отношении первичного критерия эффективности (**Фигура 5**).

[00338] Вторичные критерии эффективности - Группы рифаксимины статистически значимо не отличались от группы плацебо в отношении времени до разрешения ОНЕ согласно оценки WNC, но продемонстрировали численное превосходство по всем направлениям. Группы рифаксимины статистически значимо не отличались от группы плацебо в отношении времени до снижения степени WNC на одну единицу, но продемонстрировали численное превосходство по всем направлениям, особенно в группе 40 IR 1 р/д. Что касается времени изменения класса по шкале HEGI, группа рифаксимины 2 р/д 40 мг статистически значительно превосходила группу плацебо ($P = 0,0379$). В группе рифаксимины 2 р/д 40 мг среднее время до изменения класса по шкале HEGI составило 2,0 дня по сравнению с 3,0 днями в группе плацебо. Вероятность того, что субъект достигнет изменения класса по шкале HEGI в любой момент времени, была в 1,94 раза выше для субъектов в этой группе, чем для субъектов в группе плацебо. Проблем с безопасностью выявлено не было; частота нежелательных явлений и серьезных АЕ была одинаковой в

группах лечения (**Фигура 6**).

[00339] Заключение

[00340] Таблетки рифаксимины SSD IR, принимаемые 2 р/д, в дозе 40 мг на таблетку, оказались более эффективными в лечении пациентов с ОНЕ в комбинации с лактулозой по сравнению с одной только лактулозой. Действительно, как показано выше, у пациентов, получавших лечение указанным выше способом, разрешение ОНЕ наступало в 2,91 раза быстрее, чем у пациентов, получавших только лактулозу, согласно данным по шкале HEGI. Кроме того, у пациентов, получавших комбинированную терапию, почти в два раза чаще (т.е. в 1,94 раза) наблюдалось изменение класса по шкале HEGI по сравнению с теми, кто получал только лактулозу.

[00341] Пример 3. Применение рифаксимины SSD IR 40 мг для отсрочки развития явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у пациентов с декомпенсацией функции печени

[00342] 40 мг SSD IR, как описано в Таблице 3, будут изучаться в рандомизированном, двойном заслепленном, плацебо-контролируемом, многоцентровом исследовании фазы 3 для оценки его эффективности и безопасности для отсрочки первого эпизода декомпенсации явной печеночной энцефалопатии при прогрессирующем циррозе, определяемом наличием медикаментозно контролируемого асцита. В исследование будут включены субъекты, у которых цирроз определяется по гистопатологическим данным, результатам транзитной эластографии или по наличию варикозного расширения вен пищевода, и у которых ранее не было ОНЕ, спонтанного бактериального перитонита (SBP), варикозного кровотечения из пищевода (EVB) или гепаторенального синдрома (HRS). Субъекты пройдут 28-дневный период скрининга, 72-недельный период лечения и 4-недельный период наблюдения. Субъекты, успешно прошедшие период скрининга, войдут в период лечения и будут рандомизированы по принципу 1:1 в одну из двух групп лечения, как указано выше. Все препараты будут вводиться дважды в день (2 р/д).

[00343] Применение рифаксимины для профилактики осложнений цирроза печени подтверждается многочисленными клиническими и экспериментальными данными. Например, в дополнение к описанным в данном документе данным, рифаксимин был одобрен FDA США в марте 2010 года для снижения риска рецидива явной HE; продемонстрировано, что он защищает от рецидивов HE с уменьшением числа госпитализаций, связанных с HE, и госпитализаций по любой причине без увеличения частоты нежелательных явлений (AE – англ.: adverse events) или снижения выживаемости (см., например, Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. 2013 2184–2187); снижает или

поддерживает на стабильном уровне общие показатели инфекции, применение антибиотиков и другие осложнения цирроза, такие как асцит (см. Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. выше); и был независимо ассоциирован с более высокой выживаемостью и более низким риском развития кровотечения с варикозно расширенных вен, HE, SBP или HRS (см., например, Journal of Gastroenterology and Hepatology 28(3); December 2012).

[00344] В популяцию субъектов входят мужчины и небеременные, некормящие грудью женщины ≥ 18 лет с циррозом печени и медикаментозно контролируемым асцитом, у которых ранее не было эпизодов OHE, SBP, EVB или HRS.

[00345] Оценки эффективности и безопасности будут проводиться во время визитов в клинику на Неделе 0 (День 1), 4, 8, 12, 20, 28, 36, 44, 52, 60, 68 и 72 (EOT) и во время телефонных звонков на Неделе 16, 24, 32, 40, 48, 56 и 64. Все субъекты выполняют визит в конце исследования (EOS) на Неделе 76 для окончательной оценки безопасности. Если субъект преждевременно прекратит лечение, будут предприняты все попытки для получения оценок EOT и EOS. Репрезентативный дизайн исследования представлен на **Фигуре 7**.

[00346] Субъект, подходящий для включения в это исследование, должен соответствовать всем следующим критериям:

1. Субъект имеет диагностированный прогрессирующий цирроз печени и медикаментозно контролируемый асцит (>30 дней), не требующий парацентеза (допускается профилактическое бандажирование варикозно расширенных вен, если в анамнезе не было кровотечения из варикозно расширенных вен).

- Диагноз цирроза может быть поставлен посредством любого из следующих способов:

- Гистопатологические признаки цирроза
- Визуализация (сонографическая или поперечных срезов)
- Фиброскан (транзиторная эластография)
- Наличие варикозного расширения вен пищевода
- Тромбоцитопения ($<150\ 000$) при CLD

2. Субъект имеет класс В по Чайлд-Пью (балл от 7 до 9 включительно) без OHE и балл по Модели терминальной стадии заболевания печени с оценкой уровня натрия (MELD-Na) <15 на первом визите.

3. Субъект имеет степень <2 по шкале Conn (Критерии Вест-Хейвена).

4. Субъект имеет ≥ 25 баллов по Краткой шкале оценки психического состояния (MMSE) и не демонстрирует когнитивных нарушений при обследовании.

5. Возраст субъекта больше или равен 18 годам.

6. Женщины с детородным (репродуктивным) потенциалом должны иметь отрицательный сывороточный тест или анализ мочи на беременность при скрининге и должны согласиться использовать приемлемый метод контрацепции на протяжении всего своего участия в исследовании.

7. Субъект должен уметь читать, понимать и предоставить письменное информированное согласие в форме, утвержденной Институциональным наблюдательным советом (IRB – англ.: Institutional Review Board)/Комитетом по этике (EC – англ.: Ethics Committee), и предоставить разрешение в соответствии с местным законодательством о конфиденциальности.

[00347] Субъект не будет подходить для включения в это исследование, если он соответствует любому одному из следующих критериев:

1. Субъект имеет в анамнезе повышенную чувствительность к рифаксиминому, рифампину, рифамициновым противомикробным препаратам или любому из компонентов рифаксимины.

2. Субъект имеет в анамнезе SBP; субъекту проводили первичную или вторичную профилактику SBP, EVB или HRS.

3. Субъект имеет задокументированный анамнез эпизода ОНЕ (степень по шкале Conn ≥ 2) или ранее принимал рифаксимин 550 мг и лактулозу при подозрении на эпизод ОНЕ.

4. У субъекта либо: а) нет асцита - либо- б) неконтролируемый асцит.

5. Субъект имеет другие неконтролируемые неврологические или психические состояния, которые могут затруднить оценку когнитивной функции (например, слабоумие, шизофрения и т. д.).

6. Субъект имеет признаки расстройства, связанного с употреблением алкоголя, определяемые как > 7 баллов по шкале AUDIT-10, в течение 6 недель после подписания ICF.

7. Субъект имеет в анамнезе злоупотребление психоактивными веществами < 6 недель до подписания формы информированного согласия и не может воздерживаться от злоупотребления психоактивными веществами в течение периода исследования.

8. У субъекта была диагностирована неконтролируемая инфекция менее чем за 4 недели до скрининга.

9. У субъекта было диагностировано кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта из неварикозных источников менее чем за 6 недель до скрининга.

10. У субъекта обнаружена кишечная непроходимость или воспалительное заболевание кишечника.
11. Субъект в анамнезе перенес шунтирование или трансъюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование (TIPS – англ.: transjugular intrahepatic portosystemic shunt) по поводу портальной гипертензии.
12. Субъекту выполняли профилактическое бандажирование варикозно расширенных вен в течение 2 недель до скрининга или для субъекта запланировано выполнение профилактического бандажирования варикозно расширенных вен во время исследования (Примечание: субъекты с профилактическим бандажированием варикозно расширенных вен, выполненным в более ранние сроки, будут допускаться к участию в исследовании).
13. Субъект имеет диабет 1 или 2 типа, который, по мнению исследователя, не контролируется должным образом.
14. Субъект имеет тяжелое сопутствующее заболевание с ожидаемой продолжительностью жизни < 1 года.
15. Субъект имеет активное злокачественное новообразование, в том числе активную гепатоцеллюлярную карциному (НСС).
16. Субъекту требуется гемодиализ.
17. Наличие у субъекта какого-либо состояния или обстоятельства, которое неблагоприятно влияет на субъекта или может привести к несоблюдению лечебных процедур или выполнения визитов, может повлиять на интерпретацию клинических данных, вызвать погрешность, или иным образом препятствовать участию субъекта в исследовании.
18. Субъект применял любой исследуемый продукт или устройство в течение 30 дней до момента подписания информированного согласия.
19. Субъекты с очаговым неврологическим дефицитом из-за неврологической патологии, такой как нарушение мозгового кровообращения.
20. Субъект потребляет более чем умеренное количество алкоголя, определяемое как одна стандартная порция в день для женщин и две стандартные порции в день для мужчин.
21. Субъект в настоящее время принимает наркотические вещества, бензодиазепины или психотропные препараты, прием которых не может быть прекращен.
22. Субъект перенес бариатрическую операцию или резекцию кишечника.

[00348] Критерии оценки эффективности

[00349] Первичная критерий оценки эффективности будет включать время до первого эпизода ОНЕ, требующего госпитализации или обращения в отделение неотложной помощи с началом специфической терапии НЕ (лактолоза, в/в введение жидкости и т. д.). В альтернативном варианте, критерий оценки эффективности может быть определен как время до первого диагностированного врачом эпизода ОНЕ, который требует направления в отделение неотложной помощи с началом специфической терапии НЕ.

[00350] Вторичный критерий оценки эффективности будет включать время до госпитализации по любой причине.

[00351] Поисковые критерии оценки будут включать: 1) время до первого осложнения цирроза, не относящегося к ОНЕ, которое определяется как любое из следующих явлений: SBP, кровотечение из варикозно расширенных вен, HRS; 2) изменение оценки MELD и MELD-Na по сравнению с исходным уровнем; 3) изменение по сравнению с исходным уровнем зрительно-пространственной функции, внимания и скорости обработки информации по данным психометрических показателей печеночной энцефалопатии (PHES – англ.: psychometric hepatic encephalopathy scores); 4) изменение качества жизни, связанного со здоровьем (HRQL – англ.: health-related quality of life), по сравнению с исходным уровнем по данным компьютерного адаптивного теста (CAT – англ.: Computer Adaptive Test) Информационной системы измерения исходов, сообщаемых пациентами (PROMIS – англ.: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System), и краткой формой из 36 пунктов (SF-36) обследования состояния здоровья; 5) изменение по сравнению с исходным уровнем бремени, о котором сообщает лицо, осуществляющее уход за пациентом; 6) время до повышения степени по шкале Conn на один балл по сравнению с исходным уровнем; 7) популяционная фармакокинетика; и 8) анализ микробиоты и метаболома по меньшей мере для части пациентов.

ПРОНУМЕРОВАННЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[00352] Вариант осуществления 1a. Способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной таблетки 40 мг рифаксимины SSD IR до исчезновения симптомов ОНЕ.

[00353] Вариант осуществления 2a. Способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной таблетки рифаксимины SSD IR 40 мг в течение по меньшей мере одного дня, или по меньшей мере двух дней, или по меньшей мере 3 дней, или по меньшей мере 4 дней, или по меньшей мере 5 дней, или по меньшей мере 6 дней, или по меньшей мере 7 дней, или по меньшей мере 8 дней, или по меньшей мере 9 дней, или по меньшей

мере 10 дней, или по меньшей мере 11 дней, или по меньшей мере 12 дней, или по меньшей мере 13 дней, или по меньшей мере 14 дней.

[00354] Вариант осуществления 3а. Способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту таблетки рифаксими́на SSD IR 40 мг 1 р/д в течение по меньшей мере одного дня, или по меньшей мере двух дней, или по меньшей мере 3 дней, или по меньшей мере 4 дней, или по меньшей мере 5 дней, или по меньшей мере 6 дней, или по меньшей мере 7 дней, или по меньшей мере 8 дней, или по меньшей мере 9 дней, или по меньшей мере 10 дней, или по меньшей мере 11 дней, или по меньшей мере 12 дней, или по меньшей мере 13 дней, или по меньшей мере 14 дней.

[00355] Вариант осуществления 4а. Способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту таблетки рифаксими́на SSD IR 40 мг 2 р/д в течение по меньшей мере одного дня, или по меньшей мере двух дней, или по меньшей мере 3 дней, или по меньшей мере 4 дней, или по меньшей мере 5 дней, или по меньшей мере 6 дней, или по меньшей мере 7 дней, или по меньшей мере 8 дней, или по меньшей мере 9 дней, или по меньшей мере 10 дней, или по меньшей мере 11 дней, или по меньшей мере 12 дней, или по меньшей мере 13 дней, или по меньшей мере 14 дней.

[00356] Вариант осуществления 5а. Способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту таблетки рифаксими́на SSD IR 40 мг 3 р/д в течение по меньшей мере одного дня, или по меньшей мере двух дней, или по меньшей мере 3 дней, или по меньшей мере 4 дней, или по меньшей мере 5 дней, или по меньшей мере 6 дней, или по меньшей мере 7 дней, или по меньшей мере 8 дней, или по меньшей мере 9 дней, или по меньшей мере 10 дней, или по меньшей мере 11 дней, или по меньшей мере 12 дней, или по меньшей мере 13 дней, или по меньшей мере 14 дней.

[00357] Вариант осуществления 6а. Способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной таблетки 40 мг рифаксими́на SSD IR до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) или по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[00358] Вариант осуществления 7а. Способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной таблетки 40 мг рифаксими́на SSD IR до тех пор, пока оценка пациента

по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) не снизится с класса 4 до класса 3 или с класса 3 до класса 2 класса.

[00359] Вариант осуществления 8а. Способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту таблетки 40 мг рифаксими́на SSD IR 1 р/д до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) или по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[00360] Вариант осуществления 9а. Способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту таблетки 40 мг рифаксими́на SSD IR 1 р/д до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) или по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится с класса 4 до класса 3, или с класса 3 до класса 2, или с класса 2 до класса 1.

[00361] Вариант осуществления 10а. Способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту таблетки 40 мг рифаксими́на SSD IR 2 р/д до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) или по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[00362] Вариант осуществления 11а. Способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту таблетки 40 мг рифаксими́на SSD IR 2 р/д до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) или по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится с класса 4 до класса 3, или с класса 3 до класса 2, или с класса 2 до класса 1.

[00363] Вариант осуществления 12а. Способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту таблетки 40 мг рифаксими́на SSD IR 3 р/д до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) или по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[00364] Вариант осуществления 13а. Способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту таблетки 40 мг рифаксими́на SSD IR 3 р/д до тех пор, пока оценка пациента по шкале

«Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) или по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится с класса 4 до класса 3, или с класса 3 до класса 2, или с класса 2 до класса 1.

[00365] Вариант осуществления 14а. Способ по любому из вариантов осуществления 1а-13а, отличающийся тем, что указанный способ дополнительно включает введение пациенту лактулозы.

[00366] Вариант осуществления 15а. Способ по варианту осуществления 14а, отличающийся тем, что лактулозу и рифаксимин вводят одновременно.

[00367] Вариант осуществления 16а. Способ по варианту осуществления 14а, отличающийся тем, что лактулозу и рифаксимин вводят последовательно.

[00368] Вариант осуществления 17а. Способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у пациента, нуждающегося в этом, как описано в данном документе.

[00369] Вариант осуществления 18а. Способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной таблетки рифаксими́на SSD IR.

[00370] Вариант осуществления 19а. Способ по варианту осуществления 18а, отличающийся тем, что по меньшей мере одну таблетку рифаксими́на SSD IR вводят до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) или по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[00371] Вариант осуществления 20а. Способ по варианту осуществления 18а или 19а, отличающийся тем, что по меньшей мере одну таблетку рифаксими́на SSD IR вводят до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) или по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится с класса 4 до класса 3, или с класса 3 до класса 2, или с класса 2 до класса 1.

[00372] Вариант осуществления 21а. Способ предотвращения осложнений цирроза печени или смерти по любой причине, или того и другого, у пациента с декомпенсацией функции печени, включающий введение пациенту по меньшей мере одной таблетки рифаксими́на SSD IR.

[00373] Вариант осуществления 22а. Способ по варианту осуществления 21а, отличающийся тем, что осложнения цирроза печени включают одно или более из следующих состояний: печеночная энцефалопатия (HE), кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (EVB), спонтанный бактериальный перитонит (SBP) и гепаторенальный синдром (HRS).

[00374] Вариант осуществления 23а. Способ по варианту осуществления 21а или 22а,

отличающийся тем, что у пациента документально подтвержден медикаментозно контролируемый нерезрактерный асцит.

[00375] Вариант осуществления 24а. Способ по любому из вариантов осуществления 21а-23а, отличающийся тем, что до лечения у пациента ранее не было спонтанного бактериального перитонита (SBP), кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (EVB) или гепаторенального синдрома (HRS).

[00376] Вариант осуществления 25а. Способ по любому из вариантов осуществления 21а-24а, отличающийся тем, что указанный способ дополнительно включает снижение риска госпитализаций, связанных с осложнениями цирроза печени или смерти по любой причине, или того и другого.

[00377] Вариант осуществления 26а. Способ отсрочки начала явной печеночной энцефалопатии (ОHE) у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной таблетки рифаксимины SSD IR.

[00378] Вариант осуществления 27а. Способ по варианту осуществления 26, отличающийся тем, что декомпенсация функции печени включает цирроз печени и медикаментозно контролируемый асцит.

[00379] Вариант осуществления 28а. Способ по варианту осуществления 27а, отличающийся тем, что асцит является медикаментозно контролируемым в течение по меньшей мере 30 дней.

[00380] Вариант осуществления 29а. Способ по варианту осуществления 27а или 28а, отличающийся тем, что цирроз печени определяется по одному или большему количеству гистопатологических признаков цирроза, результатам транзиторной эластографии, наличию варикозно расширенных вен пищевода и тромбоцитопении, характеризующейся уровнем тромбоцитов менее 150000 у пациента с хроническим заболеванием печени.

[00381] Вариант осуществления 30а. Способ по любому из вариантов осуществления 26а-29а, отличающийся тем, что пациент имеет класс В от 7 до 9 баллов по классификации Чайлд-Пью без ОHE до лечения.

[00382] Вариант осуществления 31а. Способ по любому из вариантов осуществления 26а-30а, отличающийся тем, что пациент имеет менее 15 баллов по Модели терминальной стадии заболевания печени с оценкой уровня натрия (MELD-Na) до лечения.

[00383] Вариант осуществления 32а. Способ по любому из вариантов осуществления 26а-31а, отличающийся тем, что пациент имеет степень по шкале Conn (критерии Вест-Хейвена) ниже 2 до лечения.

[00384] Вариант осуществления 33а. Способ по любому из вариантов осуществления 26а-32а, отличающийся тем, что до лечения пациент имеет балл по Краткой шкале

обследования психического состояния (MMSE) по меньшей мере 25.

[00385] Вариант осуществления 34а. Способ по любому из вариантов осуществления 26а-33а, отличающийся тем, что пациент не демонстрирует когнитивных нарушений до лечения.

[00386] Вариант осуществления 35а. Способ по любому из вариантов осуществления 26а-34а, отличающийся тем, что ОНЕ имеет степень по шкале Сопп, равную 2 или выше.

[00387] Вариант осуществления 36а. Способ по любому из вариантов осуществления 26а-35а, отличающийся тем, что пациенту не требуется парацентез.

[00388] Вариант осуществления 37а. Способ по любому из вариантов осуществления 18а-36а, отличающийся тем, что по меньшей мере одна таблетка рифаксимины SSD IR содержит около 40 мг рифаксимины.

[00389] Вариант осуществления 38а. Способ по любому из вариантов осуществления 18а-37а, отличающийся тем, что по меньшей мере одну таблетку рифаксимины SSD IR вводят пациенту в течение по меньшей мере одного дня, или по меньшей мере двух дней, или по меньшей мере 3 дней, или по меньшей мере 4 дней, или по меньшей мере 5 дней, или по меньшей мере 6 дней, или по меньшей мере 7 дней, или по меньшей мере 8 дней, или по меньшей мере 9 дней, или по меньшей мере 10 дней, или по меньшей мере 11 дней, или по меньшей мере 12 дней, или по меньшей мере 13 дней, или по меньшей мере 14 дней.

[00390] Вариант осуществления 39а. Способ по любому из вариантов осуществления 18а-38а, отличающийся тем, что по меньшей мере одну таблетку рифаксимины SSD IR вводят пациенту один раз в день, два раза в день или три раза в день.

[00391] Вариант осуществления 40а. Способ по любому из вариантов осуществления 18а-39а, отличающийся тем, что указанный способ дополнительно включает введение пациенту лактулозы.

[00392] Вариант осуществления 41а. Способ по варианту осуществления 40а, отличающийся тем, что лактулозу и рифаксимин вводят одновременно.

[00393] Вариант осуществления 42а. Способ по варианту осуществления 41а, отличающийся тем, что лактулозу и рифаксимин вводят последовательно.

[00394] Содержание всех ссылок (включая ссылки на литературные источники, выданные патенты, опубликованные заявки на патенты и одновременно рассматриваемые заявки на патенты), цитируемых в данной заявке, настоящим включено в данный документ в полном объеме посредством ссылки. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют значения, известные специалисту в данной области техники.

Дополнительные пронумерованные варианты осуществления

[00395] Вариант осуществления 1b. Таблетка рифаксимины SSD IR, содержащая около 40 мг рифаксимины, для применения в способе лечения явной печеночной энцефалопатии (ОHE) у пациента, нуждающегося в этом.

[00396] В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления пациенту вводят по меньшей мере одну таблетку рифаксимины SSD IR.

[00397] Вариант осуществления 2b. Таблетка для применения по варианту осуществления 1b, причем таблетку вводят, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) или критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.

[00398] Вариант осуществления 3b. Таблетка для применения по варианту осуществления 1b или 2b, причем таблетку вводят, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) или критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится с класса 4 до класса 3, или с класса 3 до класса 2, или с класса 2 до класса 1.

[00399] Вариант осуществления 4b. Таблетка рифаксимины SSD IR, содержащая около 40 мг рифаксимины, для применения в способе предотвращения осложнений цирроза печени или смерти по любой причине, или и того, и другого, у пациента с декомпенсацией функции печени.

[00400] В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления пациенту вводят по меньшей мере одну таблетку рифаксимины SSD IR.

[00401] Вариант осуществления 5b. Таблетка для применения по варианту осуществления 4b, причем осложнения цирроза печени включают одно или более из следующих состояний: печеночная энцефалопатия (HE), кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (EVB), спонтанный бактериальный перитонит (SBP) и гепаторенальный синдром (HRS).

[00402] Вариант осуществления 6b. Таблетка для применения по варианту осуществления 4b или 5b, причем пациент имеет документально подтвержденный медикаментозно контролируемый нерезистентный асцит.

[00403] Вариант осуществления 7b. Таблетка для применения по любому из вариантов осуществления 4b – 6b, причем до лечения у пациента не было случаев спонтанного бактериального перитонита (SBP), варикозно расширенных вен пищевода (EVB) или гепаторенального синдрома (HRS).

[00404] Вариант осуществления 8b. Таблетка для применения по любому из вариантов осуществления 4b – 7b, причем таблетку дополнительно применяют в способе снижения

риска госпитализации по поводу осложнений цирроза печени или смерти по любой причине, или и того, и другого.

[00405] Вариант осуществления 9b. Таблетка рифаксимины SSD IR, содержащая около 40 мг рифаксимины, для применения в способе отсрочки начала явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у пациентов с декомпенсацией функции печени.

[00406] В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления пациенту вводят по меньшей мере одну таблетку рифаксимины SSD IR.

[00407] Вариант осуществления 10b. Таблетка для применения по варианту осуществления 9b, причем декомпенсация функции печени включает цирроз печени и медикаментозно контролируемый асцит.

[00408] Вариант осуществления 11b. Таблетка для применения по варианту осуществления 10b, причем асцит медикаментозно контролируется в течение по меньшей мере 30 дней.

[00409] Вариант осуществления 12b. Таблетка для применения по варианту осуществления 10b или 11b, причем цирроз печени определяется по одному или более из гистопатологического признака цирроза, транзиторной эластографии, наличию варикозно расширенных вен пищевода и тромбоцитопении, характеризующейся уровнем тромбоцитов менее 150000 у пациента с хроническим заболеванием печени.

[00410] Вариант осуществления 13b. Таблетка для применения по варианту осуществления 10b – 12b, причем до лечения пациент характеризуется классом В от 7 до 9 баллов по классификации Чайлд-Пью без ОНЕ.

[00411] Вариант осуществления 14b. Таблетка для применения по варианту осуществления 10b – 13b, причем до лечения пациент имеет менее 15 баллов по Модели терминальной стадии заболевания печени с оценкой уровня натрия (MELD-Na).

[00412] Вариант осуществления 15b. Таблетка для применения по варианту осуществления 10b – 14b, причем до лечения пациент степень ниже 2 по шкале Conn (критерии Вест-Хейвена)

[00413] Вариант осуществления 16b. Таблетка для применения по варианту осуществления 10b – 15b, причем ОНЕ включает степень 2 или выше по шкале Conn.

[00414] Вариант осуществления 17b. Таблетка для применения по варианту осуществления 9b – 16b, причем пациент не нуждается в парацентезе.

[00415] Вариант осуществления 18b. Таблетка для применения по варианту осуществления 1b – 17b, причем таблетку вводят пациенту в течение по меньшей мере одного дня, или по меньшей мере двух дней, или по меньшей мере 3 дней, или по меньшей мере 4 дней, или по меньшей мере 5 дней, или по меньшей мере 6 дней, или по меньшей мере

мере 7 дней, или по меньшей мере 8 дней, или по меньшей мере 9 дней, или по меньшей мере 10 дней, или по меньшей мере 11 дней, или по меньшей мере 12 дней, или по меньшей мере 13 дней, или по меньшей мере 14 дней.

[00416] Вариант осуществления 19b. Таблетка для применения по варианту осуществления 1b – 18b, причем таблетку вводят пациенту один раз в день, два раза в день или три раза в день.

[00417] Вариант осуществления 20b. Таблетка для применения по варианту осуществления 1b – 19b, причем в дополнение к таблетке пациенту вводится лактулоза.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной таблетки рифаксимины SSD IR, содержащей около 40 мг рифаксимины.
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что по меньшей мере одну таблетку рифаксимины SSD IR вводят до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) или по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится по меньшей мере на один класс, или по меньшей мере на два класса, или по меньшей мере на три класса.
3. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что по меньшей мере одну таблетку рифаксимины SSD IR вводят до тех пор, пока оценка пациента по шкале «Инструмент оценки печеночной энцефалопатии» (HEGI) или по критерию Вест-Хейвена (WHC) не снизится с класса 4 до класса 3, или с класса 3 до класса 2, или с класса 2 до класса 1.
4. Способ предотвращения осложнений цирроза печени или смерти по любой причине, или того и другого, у пациента с декомпенсацией функции печени, включающий введение пациенту по меньшей мере одной таблетки рифаксимины SSD IR, содержащей около 40 мг рифаксимины.
5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что осложнения цирроза печени включают одно или более из следующих состояний: печеночная энцефалопатия (HE), кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (EVB), спонтанный бактериальный перитонит (SBP) и гепаторенальный синдром (HRS).
6. Способ по п. 4 или 5, отличающийся тем, что у пациента документально подтвержден медикаментозно контролируемый нерифрактерный асцит.
7. Способ по любому из пп. 4-6, отличающийся тем, что до лечения у пациента ранее не было спонтанного бактериального перитонита (SBP), кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (EVB) или гепаторенального синдрома (HRS).
8. Способ по любому из пп. 4-7, отличающийся тем, что указанный способ

дополнительно включает снижение риска госпитализаций, связанных с осложнениями цирроза печени или смерти по любой причине, или того и другого.

9. Способ отсрочки начала явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) у пациентов с декомпенсацией функции печени, включающий введение указанному пациенту по меньшей мере одной таблетки рифаксимины SSD IR, содержащей около 40 мг рифаксимины.

10. Способ по п. 9, отличающийся тем, что декомпенсация функции печени включает цирроз печени и медикаментозно контролируемый асцит.

11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что асцит является медикаментозно контролируемым в течение по меньшей мере 30 дней.

12. Способ по п. 10 или 11, отличающийся тем, что цирроз печени определяется по одному или более из гистопатологического признака цирроза, транзиторной эластографии, наличию варикозно расширенных вен пищевода и тромбоцитопении, характеризующейся уровнем тромбоцитов менее 150000 у пациента с хроническим заболеванием печени.

13. Способ по любому из пп. 9-12, отличающийся тем, что пациент имеет класс В от 7 до 9 баллов по классификации Чайлд-Пью без ОНЕ до лечения.

14. Способ по любому из пп. 9-13, отличающийся тем, что пациент имеет менее 15 баллов по Модели терминальной стадии заболевания печени с оценкой уровня натрия (MELD-Na) до лечения.

15. Способ по любому из пп. 9-14, отличающийся тем, что пациент имеет степень по шкале Conn (критерий Вест-Хейвена) ниже 2 до лечения.

16. Способ по любому из пп. 9-15, отличающийся тем, что ОНЕ имеет степень по шкале Conn, равную 2 или выше.

17. Способ по любому из пп. 9-16, отличающийся тем, что пациенту не требуется парацентез.

18. Способ по любому из пп. 1-17, отличающийся тем, что по меньшей мере одну

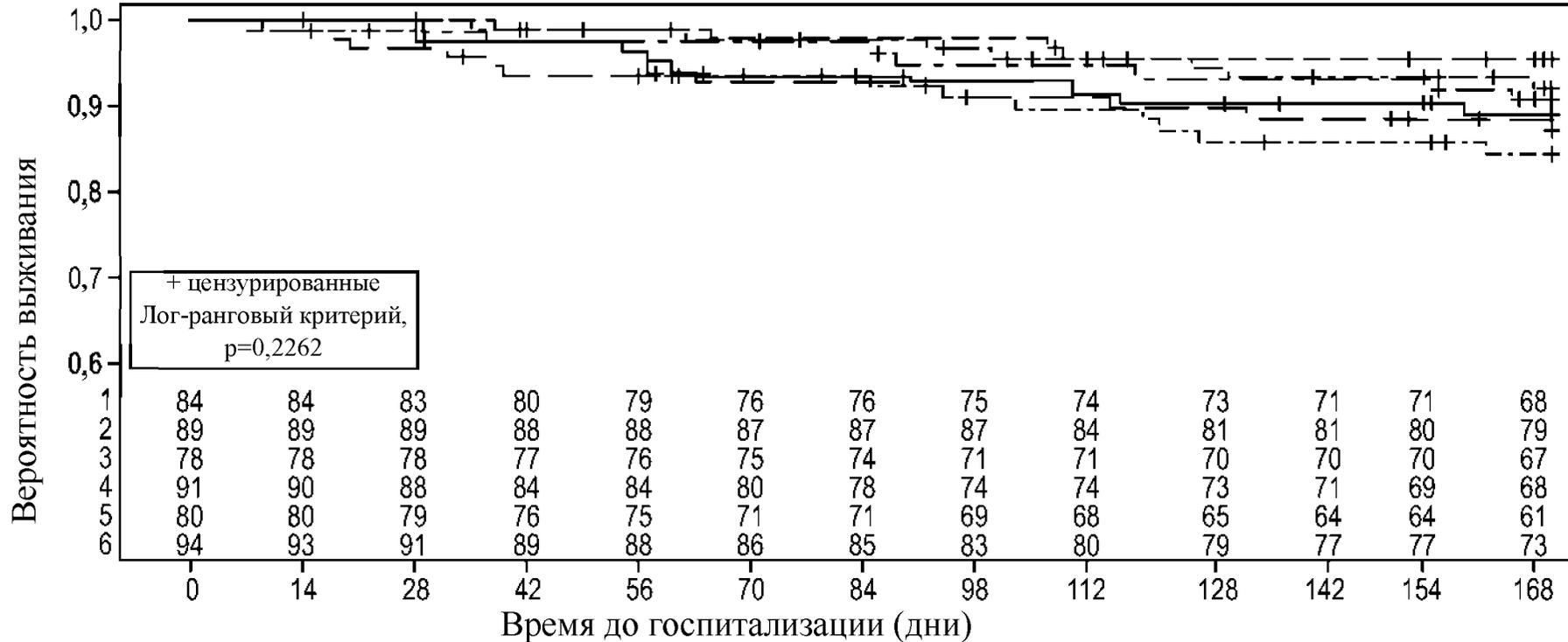
таблетку рифаксими́на SSD IR вводят пациенту в течение по меньшей мере одного дня, или по меньшей мере двух дней, или по меньшей мере 3 дней, или по меньшей мере 4 дней, или по меньшей мере 5 дней, или по меньшей мере 6 дней, или по меньшей мере 7 дней, или по меньшей мере 8 дней, или по меньшей мере 9 дней, или по меньшей мере 10 дней, или по меньшей мере 11 дней, или по меньшей мере 12 дней, или по меньшей мере 13 дней, или по меньшей мере 14 дней.

19. Способ по любому из пп. 1-18, отличающийся тем, что по меньшей мере одну таблетку рифаксими́на SSD IR вводят пациенту один раз в день, два раза в день или три раза в день.

20. Способ по любому из пп. 1-19, отличающийся тем, что указанный способ дополнительно включает введение пациенту лактулозы.

ФИГ. 1

Оценки выживаемости с пределом произведения с
учетом количества субъектов, подверженных риску



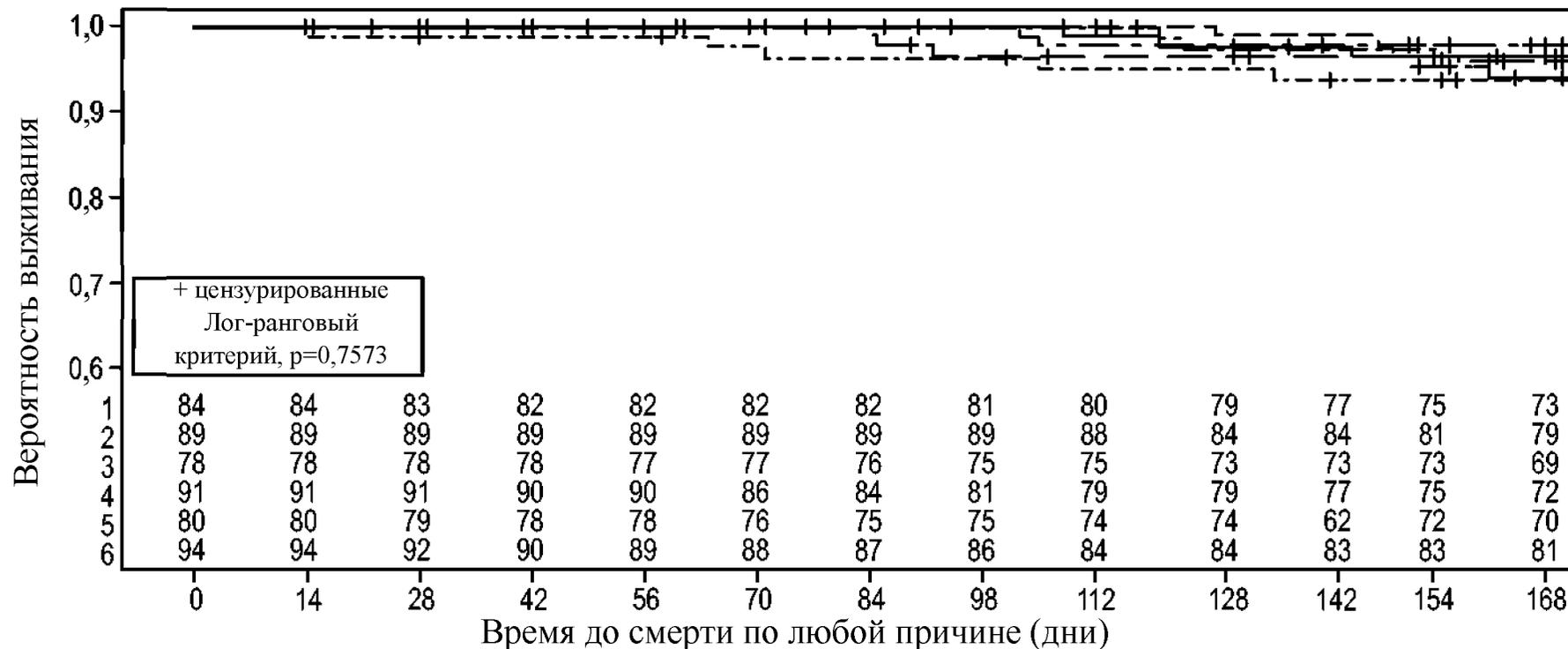
+ цензурированные
Лог-ранговый критерий,
p=0,2262

Лечение
 — 1: ER 40 мг — — 2: ER 80 мг — - - 3: IR 40 мг — - - 4: IR 80 мг - - - - 5: IR/SER 80 мг — - - 6: Плацебо

ER = пролонгированное высвобождение; IR = немедленное высвобождение; SER = устойчивое пролонгированное высвобождение; ITT = все рандомизированные пациенты, принявшие по меньшей мере одну дозу исследуемого лечения.

ФИГ. 2

Оценки выживаемости с пределом произведения с учетом количества субъектов, подверженных риску



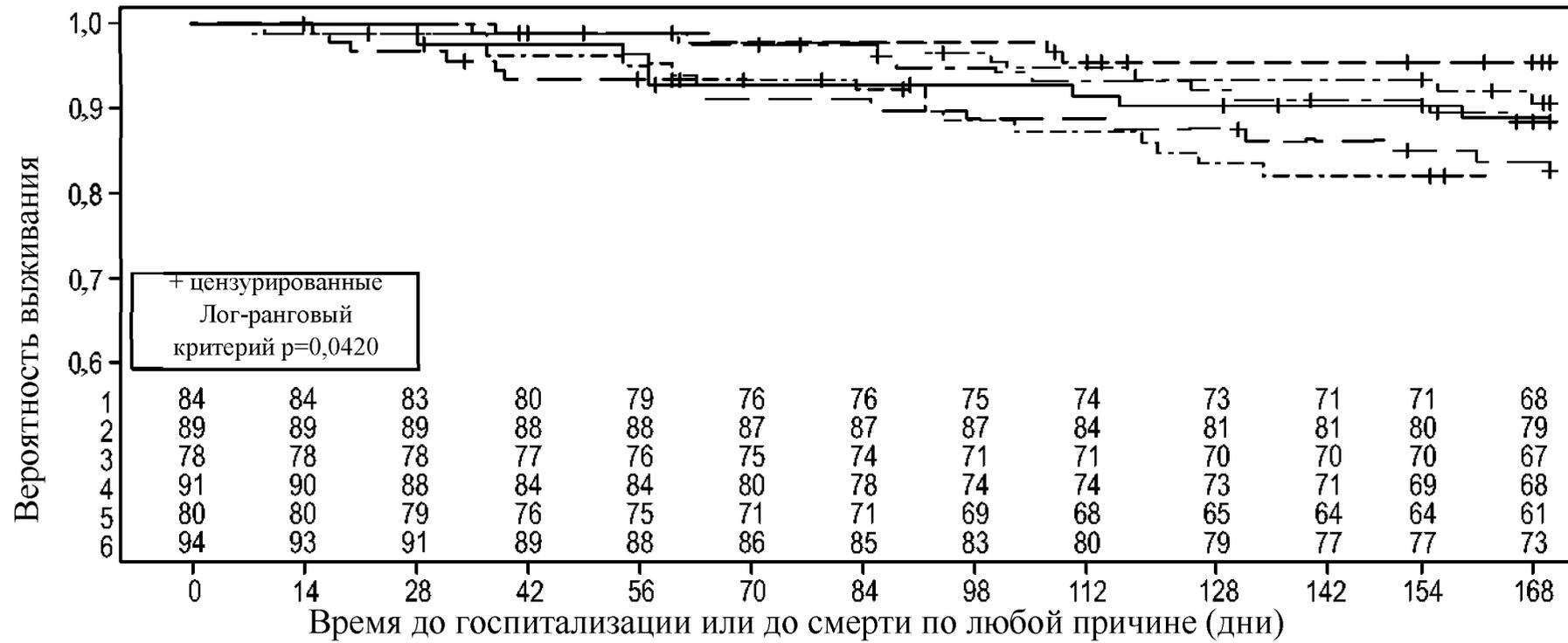
Лечение

— 1: ER 40 мг — — 2: ER 80 мг — — — 3: IR 40 мг — — — 4: IR 80 мг — — — — 5: IR/SER 80 мг — — — — 6: Плацебо

ER = пролонгированное высвобождение; IR = немедленное высвобождение; SER = устойчивое пролонгированное высвобождение; ITT = все рандомизированные пациенты, принявшие по меньшей мере одну дозу исследуемого лечения.

ФИГ. 3

Оценки выживаемости с пределом произведения с
учетом количества субъектов, подверженных риску

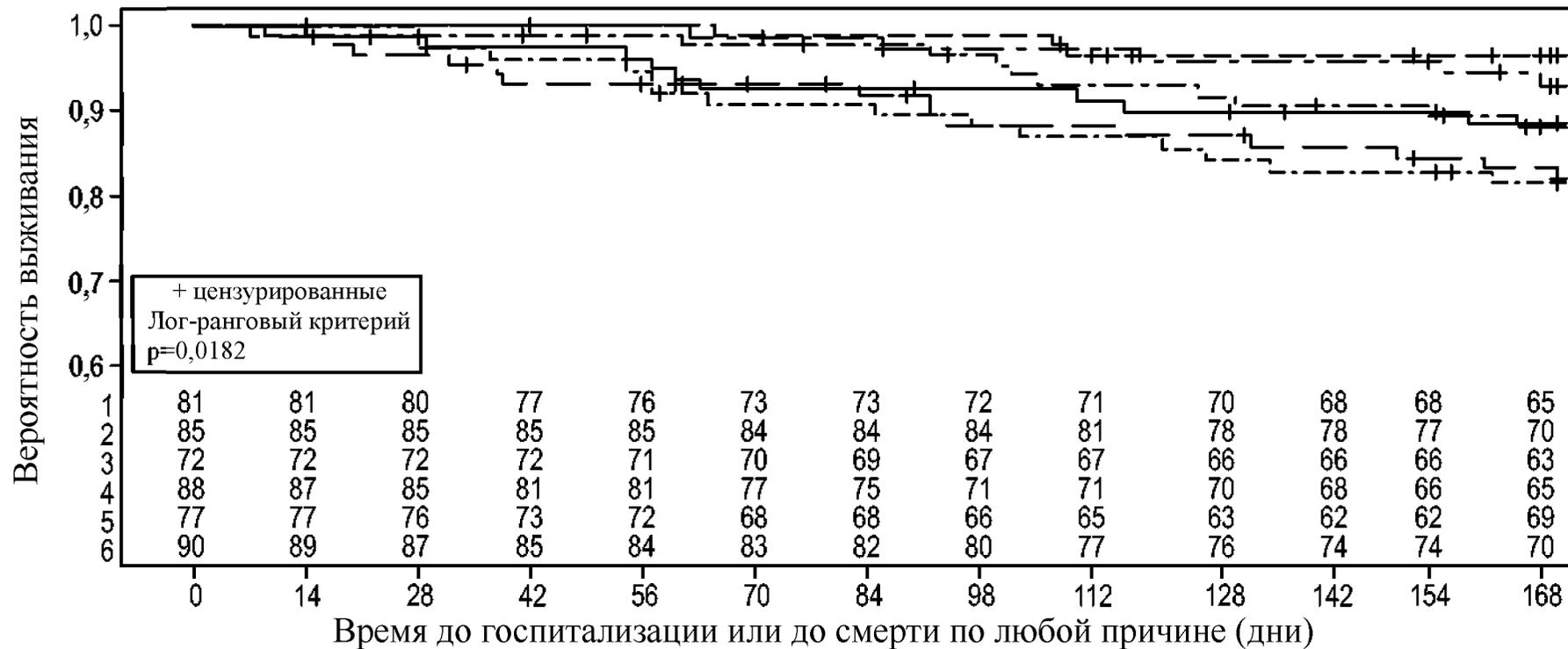


Лечение
 — 1: ER 40 мг — — 2: ER 80 мг — — — 3: IR 40 мг — — — 4: IR 80 мг — — — — 5: IR/SER 80 мг — — — — 6: Плацебо

ER = пролонгированное высвобождение; IR = немедленное высвобождение; SER = устойчивое пролонгированное высвобождение; ITT = все рандомизированные пациенты, принявшие по меньшей мере одну дозу исследуемого лечения.

ФИГ. 4

Оценки выживаемости с пределом произведения с учетом количества субъектов, подверженных риску



+ цензурированные
Лог-ранговый критерий
p=0,0182

Лечение

— 1: ER 40 мг — - 2: ER 80 мг — - - 3: IR 40 мг — - - 4: IR 80 мг — - - - 5: IR/SER 80 мг — - - 6: Плацебо

ER = пролонгированное высвобождение; IR = немедленное высвобождение; SER = устойчивое пролонгированное высвобождение; ITT = все рандомизированные пациенты, принявшие по меньшей мере одну дозу исследуемого лечения.

Первичный критерий оценки эффективности

Таблица 14.2.1.1

Время до разрешения явной печеночной энцефалопатии (ОНЕ) по данным HBGI ITT-популяция

Переменная статистика	Рифаксимин			Рифаксимин		Все 80 мг (N=27)	Плацебо 2 р/д (N=14)
	ин 1 р/д 40 мг (N=15)	Рифаксимин 2 р/д 40 мг (N=15)	Все 40 мг (N=30)	1 р/д 80 мг (N=14)	Рифаксимин 2 р/д 80 мг (N=13)		
Субъекты со временем до разрешения ОНЕ: n (8)	13 (86,7%)	13 (86,7%)	26 (86,7%)	9 (64,3%)	11 (94,6%)	20 (74,1%)	9 (64,3%)
Цензурированные	2	1	3	5	2	7	8
Расчетное время в часах до разрешения ОНЕ:							
25-й процентиль (95% ДИ)	12,5 (0,00, 36,00)	13,5 (11,95,20,65)	13,5 (11,95,21,47)	23,6 (19,70,45,92)	11,8 (1,08,17,92)	17,9 (1,10,24,00)	21,9 (19,07,62,67)
Медиана 50-го процентиля (95% ДИ)	36,1 (12,07, 63,50)	21,1 (13,05, 47,68)	36,0 (13,85, 47,68)	45,9 (22,75, 90,37)	17,9 (11,68,58,75)	38,0 (19,70,58,75)	62,7 (20,00, 168,98)
75-й процентиль (95% ДИ)	63,5 (36,00,87,13)	47,7 (20,65, 110,45)	50,3 (37,78, 87,13)	70,2 (45,92, 90,37)	56,8 (15,62, NE)	70,2 (45,92, NE)	157,6 (38,82, 168,58)
Лечение по сравнению с плацебо							
Лог-ранговый критерий							
p-значение	0,0658	<u>0,0208</u>	0,0166	0,2658	0,1047	0,1332	
Коэффициент риска (95% ДИ):	2,39 (0,97, 5,89)	2,91 (1,19,7,15)	2,65 (1,17,5,99)	1,66 (0,62, 4,40)	2,21 (0,89, 5,52)	1,94 (0,84, 4,46)	

ФИГ. 5

Нежелательные явления, возникшие в ходе лечения (>1 случая)

Таблица 14.3.1.2

Все нежелательные явления, возникшие в ходе лечения Популяция для анализа безопасности

Класс систем органов (SOC) Предпочтительный термин (PT)	Рифаксимин 1 р/д 40 мг (N=15) n (%)	Рифаксимин 2 р/д 40 мг (N=15) n (%)	Рифаксимин 1 р/д 80 мг (N=14) n (%)	Рифаксимин 2 р/д 80 мг (N=13) n (%)	Плацебо 2 р/д (N=14) n (%)
Гипокалиемия	0/0	1/1 (6,7%)	0/0	2/2 (15,4%)	1/1 (7,1%)
Печеночная энцефалопатия	1/1 (6,7%)	1/1 (6,7%)	0/0	0/0	2/2 (14,3%)
Острое поражение почек	0/0	1/1 (6,7%)	1/1 (7,1%)	1/1 (7,7%)	0/0
Тахикардия	0/0	0/0	1/1 (7,1%)	0/0	1/1 (7,1%)
Боль в животе	1/1 (6,7%)	0/0	0/0	1/1 (7,7%)	0/0
Боль в верхней части живота	0/0	1/1 (6,7%)	1/1 (7,1%)	0/0	0/0
Дисфагия	0/0	1/1 (6,7%)	0/0	0/0	1/1 (7,1%)
Желудочно-кишечное кровотечение	0/0	0/0	0/0	1/1 (7,7%)	1/1 (7,1%)
Тошнота	1/1 (6,7%)	1/1 (6,7%)	0/0	0/0	0/0
Рвота	1/1 (6,7%)	1/1 (6,7%)	0/0	0/0	0/0
Инфекция мочевыводящих путей	0/0	1/1 (6,7%)	0/0	1/1 (7,7%)	0/0
Гипернатриемия	0/0	1/1 (6,7%)	1/1 (7,1%)	0/0	0/0
Гипотензия	1/1 (6,7%)	0/0	1/1 (7,1%)	0/0	0/0

Сокращения: MedDRA = медицинский словарь терминологии регулятивной деятельности

Примечание: Проценты основаны на общем количестве субъектов в каждой группе лечения, SOC и PT перечислены в алфавитном порядке. Число перед косой чертой представляет количество явлений, число после косой черты представляет количество субъектов с явлениями. Субъекты, имеющие более одного TEAE в рамках данного SOC или PT MedDRA, учитываются только один раз в рамках этого SOC или PT MedDRA. TEAE кодируются с использованием MedDRA версии 21.0.

Фиг. 7

