

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России)

Утверждено
решением Ученого совета
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России
«31» октября 2023 г. (протокол № 6)

Руководство
по клинической разработке препаратов для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта (синдром раздраженного кишечника)

ИСПОЛНИТЕЛИ

Ответственный исполнитель: Румянцев Н.А., главный эксперт Управления № 2 по эффективности и безопасности ЛС ЦЭК ГЛС, канд. мед. наук.

Исполнители: Герасимец Е.А., эксперт 2 категории Управления № 2 по эффективности и безопасности ЛС ЦЭК ГЛС; Ильин Р.С., эксперт 1 категории Управления № 2 по эффективности и безопасности ЛС ЦЭК ГЛС.

СОДЕРЖАНИЕ

1 ВВЕДЕНИЕ	343
2 ПЕРЕЧЕНЬ ТЕРМИНОВ И СОКРАЩЕНИЙ	346
3 ДИЗАЙН КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	348
3.1 Отбор пациентов	348
3.2 Сопутствующее лечение.....	349
3.3 Ранние поисковые исследования	349
3.4 Основные клинические исследования	350
3.4.1 Ранние поисковые исследования.....	350
3.4.2 Поздние поисковые исследования	350
3.4.2.1 Кратковременное прерывистое лечение	350
3.4.2.2 Длительное непрерывное лечение	351
3.5 Конечные точки.....	351
3.5.1 Первичная конечная точка	351
3.5.2 Вторичные конечные точки.....	352
4 ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ	353
4.1 Дети	353
4.2 Пациенты пожилого возраста.....	355
4.3 Пол.....	355
4.4 География региона	356
5 БЕЗОПАСНОСТЬ.....	356
6 ЗАКЛЮЧЕНИЕ	357
7 СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	358

1 ВВЕДЕНИЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) представляет собой довольно распространенное заболевание, которому подвержены от 10 до 13 % населения. Доля лиц, испытывающих признаки или симптомы, характерные для СРК, вероятно выше, однако лишь 25–30 % контингента, манифестированного СРК, обращается за медицинской помощью [1, 2, 3]. Данным заболеванием чаще страдают женщины, а диагноз СРК в большинстве случаев устанавливается в возрасте от 30 до 50 лет. У большей части пациентов с СРК (до 87 %) заболевание сочетается с функциональной диспепсией. Наличие СРК не сопровождается повышением риска колоректального рака или воспалительных заболеваний кишечника и ростом случаев летального исхода. Несмотря на то, что СРК не оказывает влияния на смертность, заболевание может существенно ухудшать качество жизни пациентов и приводить к значительным прямым и косвенным затратам на его диагностику и лечение [4-12].

Вопреки частоте синдрома, в Европе по-прежнему не хватает должным образом изученных и, тем более, лицензированных препаратов, и еще предстоит реализовать определенную неудовлетворенную медицинскую потребность в лечении СРК. Более того, существует богатая история неудачных программ разработки лекарственных средств в этой области, а количество заявок на получение регистрационного удостоверения по показаниям за последнее десятилетие было очень низким. Современные подходы к диагностике СРК начинаются с выявления симптомов и исключения органического заболевания (по крайней мере, с так называемых «красных флажков»). Лечение состоит из немедикаментозных вариантов с обучением, успокоением и модификацией диеты вплоть до использования биологической обратной связи и психотерапевтического вмешательства. Фармакологические варианты обычно рекомендуются, если одни немедикаментозные методы оказались неэффективными. Большинство современных фармакологических методов лечения направлены на лечение симптомов с целью модулирования кишечной моторики и/или секреции, снижения висцеральной чувствительности или лечения сопутствующих расстройств, таких как тревога и/или депрессия [13-17].

Пример высокой значимости рационального планирования программы разработки клинических исследований СРК был продемонстрирован в отношении лекарственного препарата алосетрон. Первоначально алосетрон был одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) в феврале 2000 г. В результате проведенных исследований было установлено, что алосетрон улучшает симптомы у 10-20% пациентов с СРК. Продажа препарата в аптеках началась в марте 2000 г., с пострегистрационной оценкой безопасности. В июле 2000 г. стали поступать первые сообщения о летальных исходах, связанных с развитием ишемических колитов и тяжелой непроходимостью кишечника. В ноябре 2000 г. препарат был отозван из свободной продажи из-за риска возникновения серьезных нежелательных реакций. За период нахождения препарата на рынке (с февраля по ноябрь) было госпитализировано 143 пациента, как сообщалось, 7 случаев закончилось летальным исходом. В целом по указанным нежелательным реакциям было сообщено о 84 случаях ишемического колита, 113 случаях тяжелого запора, а также 11 случаях хирургического вмешательства по поводу острого ишемического колита. После повторной оценки программы клинических исследований в июне 2002 г. FDA было объявлено о повторном

разрешении препарата под новым названием Lotronex с ограничением применения только при СРК с диареей (СРК-Д) у женщин. Данный случай был первым, когда FDA разрешило применение лекарственного препарата после первоначального отзыва препарата с рынка по соображениям безопасности [18].

Анализ частоты регистрации в минувшее десятилетие показал значительное сокращение количества новых препаратов для лечения СРК. Большинство современных фармакологических методов лечения направлено на лечение симптомов с целью модулирования кишечной моторики и/или секреции, снижения висцеральной чувствительности или лечения сопутствующих расстройств, таких как тревога и/или депрессия.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) представляет собой функциональное желудочно-кишечное расстройство, сопровождаемое дискомфортом или болями в животе, обусловленными изменениями характера дефекации, консистенции стула и другими признаками нарушения дефекации. Указанные симптомы дополняются нарушениями двигательной и сенсорной функции, субклиническими воспалительными процессами, изменением микробиоты, сопутствующими психосоциальными расстройствами. Вместе с тем, согласно общепринятому мнению, диагноз исключает структурные или биохимические аномалии кишечника [19, 20].

Классификация

СРК считается функциональным желудочно-кишечным расстройством, что по определению исключает патологическую взаимосвязь. В то время как большинство расстройств «без патологической взаимосвязи» были определены как диагноз методом исключения, СРК имеет долгую историю выявления симптомов или кластеризации симптомов только для постановки надежного диагноза. Исторически это были определения СРК, предложенные Мэннингом, Круисом и Римом (I-IV). В настоящее время Римские критерии IV считаются стандартными диагностическими критериями, хотя убедительная валидация (в смысле обеспечения правильного диагноза) отсутствует по сравнению с более ранними классификациями [21].

Это в еще большей степени относится к предлагаемой подклассификации СРК. Однако, по крайней мере, сообщалось о соответствии между классификацией пациентов Rome III и Rome IV [21-25].

Текущие Римские критерии IV определяют популяцию СРК следующим образом:

Рецидивирующая боль или дискомфорт в животе по крайней мере 3 дня в месяц в течение последних 3 месяцев (симптомы присутствуют в течение последних трех месяцев и проявляются не менее чем за 6 месяцев до постановки диагноза), связанные с 2 или более из следующих:

- Связано с дефекацией
- Связано с изменением частоты стула
- Связано с изменением формы стула

Распределение пациентов на подтипы СРК проводится по преобладающему характеру стула, присутствующему у пациента:

- СРК с запором (СРК-З): твердый или комковатый стул $\geq 25\%$ и жидкий (или кашицеобразный) или водянистый стул в $< 25\%$ испражнений.

- СРК с диареей (СРК-Д): потеря (кашицеобразный) или водянистый стул $\geq 25\%$ и твердый или комковатый стул $< 25\%$ испражнений

- Смешанный СРК (СРК-М): твердый или комковатый стул $\geq 25\%$ и жидкий (кашицеобразный) или водянистый стул $\geq 25\%$ испражнений
- СРК неклассифицируемый вариант – нарушение консистенции стула, недостаточное для соответствия критериям СРК-С, D или М.

Критерии Rome IV в настоящее время широко признаны в качестве научного стандарта и, следовательно, в настоящее время также приняты в качестве стандарта определения в нормативной среде. История постоянного изменения критериев и меньшее признание критериев врачами первичного звена или некоторыми научными обществами [21], однако, делают необходимым также принятие других потенциальных классификаций или критериев для определения адекватной популяции пациентов в области регулирования. Поэтому заявителей просят при определении популяции их пациентов, которые будут включены в клинические испытания, либо выбрать текущий наиболее широко принятый стандарт, либо обосновать определение, используемое в программе разработки, всеми доступными научными данными, а также оценив соответствие между выбранными критериями и наиболее приемлемыми критериями на момент проведения испытаний.

2 ПЕРЕЧЕНЬ ТЕРМИНОВ И СОКРАЩЕНИЙ

В настоящем Руководстве применяют следующие термины и определения.

Безопасность лекарственного препарата	оценка положительных терапевтических эффектов лекарственного препарата по отношению к рискам, связанным с его применением (понятие риска включает любой риск, связанный с качеством, безопасностью или эффективностью лекарственного препарата по отношению к здоровью пациента или населения)
Клиническое исследование	– любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и/или фармакологических эффектов исследуемых препаратов и/или выявления нежелательных реакций на исследуемые препараты, и/или изучения их всасывания, распределения, метаболизма и выведения с целью выполнения оценки безопасности и/или эффективности
Лекарственные препараты	лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности
Лекарственные средства	– вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики (за исключением веществ или их комбинаций, не контактирующих с организмом человека или животного), лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий. К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты
Эффективность лекарственного препарата	– совокупность характеристик, обеспечивающих достижение профилактического, диагностического или лечебного эффекта либо восстановление, коррекцию или модификацию физиологической функции.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

В настоящем Руководстве применяют следующие сокращения и обозначения.

ЕАЭС	– Евразийский экономический союз
КИ	– клинические исследования
ЛП	– лекарственный препарат
НИР	– научно-исследовательская работа
ПЭТ	– позитронно-эмисионный томограф
СРК	– синдром раздраженного кишечника
ЦНС	– центральная нервная система
BSFS	– Bristol Stool Form Scale
ЕМА	– Европейское медицинское агентство
FDA	– Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Соединенных Штатов Америки
NRS	– Numeric Rating Scale for pain

3 ДИЗАЙН КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Отбор пациентов

В настоящее время Римские критерии IV считаются стандартными диагностическими критериями, которые определяются, как дискомфорт или боли в животе, связанные с дефекацией, или с изменением частоты или формы стула 1 раз в неделю за последние 3 месяца [21].

В результате дефицита доступных валидационных критериев, а также исходя из сложившейся клинической практики, отбор пациентов целесообразно проводить с учетом исключения других заболеваний с аналогичными симптомами. В программу клинических исследований могут быть включены варианты наиболее четких изученных в настоящее время подтипов синдрома – СРК-Д и СРК-З (СРК с запором). Эти принципы использовали в программе клинических исследований препаратов тегасерод и алосетрон. Тем не менее, для лекарственных препаратов-кандидатов с различными механизмами действия, такими как лекарственные препараты центрального действия или пробиотики, универсальная разработка, с учетом всех подтипов СРК также может считаться возможной.

В случае акцента на два основных признака СРК – абдоминальная боль и связанные с ней нарушения дефекации, очевидно, что лекарственные препараты, влияющие как на чувствительность слизистой оболочки, так и на моторику и/или секрецию кишечника, представляют собой наиболее многообещающих препаратов-кандидатов для разработки.

Исследуемая популяция, как правило, должна быть репрезентативной для разных подтипов СРК, что означает необходимость выявления пациентов для проведения исследования в составе учреждений первичной, вторичной и третичной помощи. В качестве критериев отбора пациентов следует учитывать тяжесть симптомов и/или снижения качества жизни, относительно обычной популяции обследованных. Указанные параметры оцениваются не только на основе анамнеза, но и в течение вводного периода – 10-14 дней.

В зависимости от подтипа СРК или подгруппы пациентов, необходимо рассматривать дополнительные признаки синдрома такие, как наличие определенного уровня боли (в зависимости от используемой шкалы), для наиболее релевантных подгрупп СРК-З и СРК-Д – интенсивность симптомов, характеризующих запор и/или диарею, количество стула в течение недели и формы имеющегося стула (измеряемой по Бристольской шкале формы стула) [26].

Основной принцип подтверждения диагноза состоит в проверке выполнения Римских критериев IV и одновременном исключении иных заболеваний с аналогичными симптомами, в том числе:

- исключение непереносимости лактозы и других синдромов мальабсорбции (например, мальабсорбции фруктозы) на основе выявления влияния диеты (например, безлактозная диета);
- целиакия исключается посредством соответствующего тестирования на антитела;
- исключение колоректального рака и других структурных аномалий на основе эндоскопии подлежит включению в протокол исследования;
- нарушения всасывания желчных кислот/диарея, вызванных желчными кислотами для пациентов с СРК-Д исключается на основе терапевтического исследования с секвестрантами желчных кислот в течение последних двух лет до

включения в популяцию или предварительного лечения (например, колестирамин или колесевелам).

С целью верификации диагноза для всех пациентов проводится: основные лабораторные анализы (анализ крови, электролиты, ферменты печени), посев кала, кровь в стуле и исключение соответствующего системного или желудочно-кишечного воспаления (например, СРБ и/ или кальпротектин).

3.2 Сопутствующее лечение

В период проведения исследований подлежит ограничению использование сопутствующих лекарственных препаратов. Необходимо исключить препараты с анальгетическим действием или со специфическим воздействием на функцию кишечника, их использование допускается только в качестве специфической терапии спасения при наличии надлежащего обоснования. Определяется и оценивается эффективность и безопасность лекарства для возможной неотложной помощи. Разрешается использование антидепрессантов — лекарств, применяемых в случаях лечения сопутствующей психиатрической патологии, и одновременно для лечения СРК при условии, что пациенты получают стабильные дозы одного соединения до включения в исследование, которые сохраняются на таком же уровне во время исследования. Образ жизни и диета для лечения СРК должны быть стандартизированы до начала исследования и сохранены в ходе клинического исследования [20].

3.3 Ранние поисковые исследования

Соединения-кандидаты должны – после того, как первичная фармакология была охарактеризована в ходе доклинической разработки – также оцениваться на предмет их фармакодинамических свойств у людей. Хотя экстраполяция результатов экспериментов *in vitro* и на животных может быть приемлемой, если оценка кандидатов на поздней стадии показывает клинически значимое улучшение симптомов с приемлемым профилем безопасности, оценка фармакодинамических свойств на ранней стадии разработка может помочь более четко понять механизм действия соединения и, таким образом, поддержать биологическую достоверность достигнутых клинических эффектов.

Более того, эффекты, наблюдаемые при оценке фармакодинамических конечных точек в различных популяциях пациентов, могут быть полезны для определения конечной целевой популяции.

Рекомендуется проводить фармакодинамические исследования на здоровых добровольцах и/или на пациентах с СРК после завершения исследований переносимости у человека и ранних фармакокинетических исследований. Эти исследования должны определить влияние лекарственного препарата-кандидата на моторику желудочно-кишечного тракта и на чувствительность симптомов.

Доступен широкий спектр потенциальных исследований для оценки моторики, и метод следует выбирать на основе характеристики фармакологии в доклинической разработке.

Потенциальное влияние новых лекарственных препаратов-кандидатов на боль в животе определяется на основе исследований, оценивающих растяжение прямой кишки. Все соединения, которые влияют на центральные механизмы обработки и/или восприятия боли, могут быть дополнительно оценены на основе

современной ПЭТ или функциональной магнитно-резонансной томографии, представляющих собой частично экспериментальные методы [20].

3.4 Основные клинические исследования

3.4.1 Ранние поисковые исследования

Ранняя стадия разработки также должна включать получение информации по фармакокинетике соединения, включая оценку межлекарственных взаимодействий и фармакокинетику в особых группах популяций [20].

3.4.2 Поздние поисковые исследования

Во II фазе все лекарственные препараты-кандидаты подлежат оценке быть оценены на предмет зависимости «доза-ответ». Такие исследования должны определять режим предполагаемого использования соединений (прерывистое и/или постоянное применение) и рекомендации по применению препаратов для определенных подтипов СРК. Условия применения и выбор подгруппы должны основываться на фармакокинетическом профиле соединения, а также на результатах исследований *in vitro*, на моделях животных и ранних исследованиях человека [20].

Подтверждающие исследования

Дизайн основных клинических исследований определяется в зависимости от фармакологии соединения и результатов ранних испытаний фармакологического действия. Возможно длительное непрерывное или краткосрочное повторное применение. План всех исследований должен включать начальный период продолжительностью 10-14 дней. Так как одна из задач этого периода состоит в адекватной оценке результатов использования критериев включения и невключения, то не рекомендуется в это время учитывать лечение плацебо и его результаты. В течение подготовительного периода лечение симптомов СРК следует проводить только с помощью выбранного препарата неотложной помощи. Схемы лечения следует апробировать в плацебо-контролируемых, рандомизированных, двойных слепых исследованиях. Включение активного препарата сравнения не рекомендуется на данном этапе, но может допускаться в будущем, когда будет установлена «стандартная фармакологическая терапия», однако, плацебо останется наиболее адекватным и обоснованы типом сравнения. С учетом изложенного рекомендуется включать активный контроль только в качестве третьей группы [20].

3.4.2.1 Кратковременное прерывистое лечение

Краткосрочное лечение на основе прерывистого применения лекарственных препаратов следует оценивать путем проведения повторных курсов лечения не более 8 недель. В проводимых ранее исследованиях оценки лекарственных препаратов, применяемых для лечения СРК, устанавливалась 4-х недельная продолжительность лечения. Продолжительность циклов лечения должна быть обоснована фармакологическими свойствами соединения и может быть более короткой например, при применении антибиотиков или пробиотиков. Необходимо предусмотреть хотя бы один повторный цикл лечения.

В зависимости от фармакологии соединения и предполагаемой целевой популяции возможно проведение исследований в случае введения исследуемого препарата «по мере необходимости» или «по требованию».

В случае краткосрочного прерывистого лечения, как правило, допускаются различные схемы исследования при условии детального рассмотрения следующих особенностей исследований:

- групп пациентов, которые должны быть (повторно) рандомизированы для начального и для повторного циклов (например, сбалансированная или несбалансированная первая рандомизация; открытое лечение в первом цикле (если первый цикл лечения был оформлен в виде отдельного исследования); популяции для повторной рандомизации ответивших на лечение пациентов;

- количества циклов повторного лечения и продолжительности циклов «включения» и «невключения» лекарств (например, фиксированная или гибкая продолжительность до полностью гибкой конструкции с переменной продолжительностью циклов «включения» и «невключения», считая «хорошие дни/плохие дни» с фиксированной общей продолжительностью исследования);

- выявления признаков рецидива в периоды без активного лечения;

- популяций пациентов для выбранных сценариев лечения, с учетом особенностей течения заболевания и симптомов (исключаются популяции страдающих от постоянных симптомов).

Цель исследований при повторном лечении, состоит не только в подтверждении превосходства исследуемого лекарственного препарата над плацебо при первом применении, но и в изучении возможности сохранения положительных эффектов в периоды перерыва лечения. Повторное лечение может проводиться для достижения прежде всего аналогичного эффекта (по сравнению с первым циклом), в случае применения лекарственного препарата после рецидива. Дизайн проведения таких испытаний должен обеспечивать достоверную имитацию условий реальной практики, в которых пациенты часто прекращают прием лекарств или устраивают для себя «отпуск от лечения».

3.4.2.2 Длительное непрерывное лечение

Крупные двойные, слепые, плацебо-контролируемые клинические исследования в параллельных группах следует проводить у пациентов, которые признаны подходящими для длительного непрерывного применения. Исследования должны быть достаточно продолжительными, чтобы определить, будет ли устойчивым какой-либо ответ на лечение, и охватить позднее выбывание и/или изменение подтипа СРК. Рекомендуемая продолжительность таких исследований должна составлять не менее 6 мес. В других случаях продолжительность исследований должна быть обоснована с точки зрения возможности обеспечения адекватной оценки долгосрочной устойчивой эффективности, отмены и возобновления терапии, а также безопасности лечения.

Все лекарственные препараты также следует оценивать в исследованиях на предмет появления синдрома отмены и/или «рикошета», отражающих предполагаемую продолжительность лечения, которая предпочтительно включается по крайней мере в одно из подтверждающих исследований фазы III. Рандомизированные исследования с фазой отмены в настоящее время считаются лучшим методом, позволяющим выявить конкретную схему соотношения текущего лечения, начала лечения и отмены лекарственной терапии [20].

3.5 Конечные точки

3.5.1 Первичная конечная точка

Сохраняет актуальность рекомендации по установлению в качестве основного результата терапии двух первичных конечных точек: общей оценки симптомов пациентом и оценки дискомфорта/боли в животе. Рекомендуется комбинировать два основных симптома СРК в первичной конечной точке. Оценка симптомов не должна быть частью первичной оценки. Общая оценка всех симптомов имеет очевидный недостаток, поскольку в ней частично учитывается оценка боли и дискомфорта в животе [20].

Таким образом, двумя компонентами, включенными в предлагаемую первичную конечную точку, должны быть оценка боли в животе и оценка частоты стула при СРК-З, а также оценка консистенции стула при СРК-Д на основе Бристольской шкалы формы стула. Для других подтипов СРК рекомендуется использовать общую оценку симптомов. Для оценки абдоминальной боли допускается использование 11-балльной шкалы NRS (Numeric Rating Scale for pain). Использование других шкал для оценки абдоминальной боли также возможно при условии их надлежащего обоснования [20, 27].

Ответ на терапию определяется следующим образом:

- В случае СРК-Д: ответивший на лечение определяется как пациент, у которого оценка интенсивности боли в животе уменьшилась не менее чем на 30% по сравнению с исходным уровнем, а также наблюдается сокращение не менее чем на 50% количества дней хотя бы с однократным стулом, 6 или 7 согласно BSFS (Bristol Stool Form Scale) по сравнению с исходным уровнем.

- В случае СРК-З: ответившим на лечение считается пациент, у которого оценка интенсивности боли в животе уменьшилась не менее чем на 30 % по сравнению с исходным уровнем, а также отмечается увеличение по крайней мере на один раз в неделю по сравнению с исходным уровнем.

- В случае СРК-М и СРК без субтипа: ответившим на лечение является пациент, у которого оценка интенсивности боли в животе сократилась не менее чем на 30% по сравнению с исходным уровнем по шкале общей оценки эффективности, если используется 7-балльная шкала, или с наивысшей степенью улучшения, если используется 5-балльная шкала.

Большинство этих оценок может выявляться на основе ежедневных наблюдений («самая сильная боль в животе за последние 24 часа»; «один раз в день»), однако оценка по критерию улучшения частоты стула может определяться только в результате еженедельных наблюдений [20].

3.5.2 Вторичные конечные точки

В программах исследований, не включающих общую оценку симптоматики в качестве первичной конечной точки СРК-Д и СРК-З, общая оценка симптомов должна определяться как основная вторичная конечная точка. Рекомендуется выбор конкретной шкалы оценки улучшения и ухудшения состояния. Общая оценка также может быть основана на ежедневных или еженедельных наблюдениях ответивших на лечение, как это рекомендовано в случае первичной конечной точки [20].

Дополнительные вторичные конечные точки могут адаптироваться к особенностям изучаемого подтипа заболевания при условии их корректного обоснования с учетом следующих положений:

- дифференцированная оценка боли в животе и нарушений стула;
- количественная оценка частоты и консистенции стула;

- количественная оценка боли в животе и оценка продолжительности периода (в днях) без боли;
- количественная оценка дискомфорта в животе, напряжения и вздутия живота;
- оценка императивности дефекации, вздутия живота;
- использование дифференцированных пороговых значений критериев оценки боли в животе (например, улучшение на 40% и 50%);
- оценка изменений по определенной шкале тяжести СРК;
- оценка качества жизни с использованием валидированных общих шкал качества жизни и шкал качества жизни для конкретных заболеваний.

Анализ чувствительности исследований по выбранным критериям может проводиться по следующим направлениям

- дифференциация времени ожидания ответа (например, 75% времени для первичных и других оценок респондентов);
- динамическая оценка ответов на лечение (например, сравнение количества ответивших за месяц наблюдения; «устойчивый ответ» с ответом не менее 50% в течение последнего месяца наблюдения в дополнение к требованию 50% за весь период исследования);
- дифференцированная оценка недействительных или отсутствующих вводов данных для выявления неответивших респондентов;
- оценка различного вменения пропущенных значений в зависимости от метода выполнения первичного анализа;
- чтобы исключить ухудшение симптомов к концу периода лечения, следует также оценить ответ, дополнительно определив ответивших как тех, кто достигает ответа не менее чем в 50% последних четырех недель лечения в дополнение к общим требованиям для ответа;
- оценка сопутствующих психологических/психиатрических заболеваний по установленным шкалам;
- релевантная оценка влияния синдрома на производительность труда и использование медицинских услуг;
- количественная оценка изменения массы тела.

4 ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ

4.1 Дети

Диагностирование СРК у детей также осуществляется в соответствии с Римскими критериями IV. Указанные критерии позволяют однозначно определить СРК и отличить синдром от других расстройств у детей, связанных с болью в животе, в том числе функциональная диспепсия, функциональная абдоминальная боль. Возникновение рецидивирующей боли в животе в детском возрасте предопределяет появление СРК во взрослом возрасте [20, 21].

Проведение клинических исследований СРК у детей следует выполнять в соответствии с Римскими критериями IV, если не определен иной порядок. На основе подхода Римского комитета СРК в детском возрасте определяется следующим образом [20, 21].

Наличие у пациента СРК определяется:

- дискомфортом или болями в животе 1 день в неделю за последние 3 месяца, вызванными 2-мя или более из ниже перечисленных причин:
 - а) связанная с дефекацией;

- б) связанная с изменением частоты стула;
- в) связанная с изменением формы стула;
- отсутствием признаков воспалительного, анатомического, метаболического или неопластического процессов, которые могли бы также объяснить симптомы пациента [20, 21].

Диагностическое обследование детей, подлежащих включению в клинические исследования, должно осуществляться не только при наличии у них симптомов, но и в результате диагноза исключения. Оценка заболевания предполагает тщательный сбор анамнеза не только у пациента, но и у лица, осуществляющего уход, составление графиков роста и сопоставления недавнего и текущего роста. Необходимость проведения эндоскопических исследований или их отсутствия подлежит обоснованию.

Отдельные исследования необходимо проводить для подтверждения эффективности и безопасности лекарственных препаратов для детей. Возрастной диапазон, который должен быть включен в эти испытания, составляет от 4 до 18 лет. Экстраполяция результатов оценки эффективности и безопасности, полученных в исследованиях контингента взрослых, в этом случае представляется сомнительной.

Следует проводить отдельные исследования в разных возрастных диапазонах в зависимости от способности детей достоверно выражать и оценивать симптомы (или опекунов) с последующим ограниченным использованием обоснованных результатов (например, для возрастных групп 4-7 лет, 8-12 лет, подростки). Существует потребность разработки критериев оценки исходов СРК у детей.

Доза-реакция/определение дозы и фармакокинетические данные должны быть выявлены для всех возрастных групп от 4 до 18 лет.

Дизайн исследования

Необходимо проводить проспективные, многоцентровые, двойные слепые, плацебо-контролируемые, рандомизированные исследования детей, в том числе может быть включена третья группа с листом ожидания, включающая пациентов, рандомизированных на отсроченное лечение. Продолжительность исследования для подтверждения эффективности лечения должна обеспечить возможность выявления потенциального спонтанного изменения типа симптомов исследуемой популяции. Продолжительность исследования 2–3 месяца у детей может быть достаточной, если долговременная безопасность и эффективность лечения для взрослых адекватно установлена в популяции со стабильными симптомами. Кроме того, должны быть выявлены долгосрочные данные о безопасности лечения. Прерывистые режимы лечения также могут быть достаточными для регистрации лекарственного препарата с учетом рассматриваемой популяции пациентов и цели лечения.

Требования к объему экспериментальных данных при проведении исследований у детей определяются с учетом обоснованных результатов оценки эффективности и безопасности лечения при близких показателях как нарушений стула, так и интенсивности боли в животе.

Как и для взрослых, СРК у детей определяется как связанный с болью синдром, сопровождающийся нерегулярностью стула. Таким образом, первичную конечную точку следует также определять как сочетание облегчения боли и купирования нарушений стула. Общий ответ на терапию (влияние на

психосоциальные характеристики и повседневное самочувствие) следует определять как вторичную конечную точку [20].

В зависимости от типа исследуемого препарата необходимо рассматривать безопасность его применения детьми разного возраста. Поскольку СРК считается хроническим заболеванием, то данные по безопасности лечения следует собирать в течение периода не менее 1 года.

В целом, рост и созревание должны описываться во всех исследованиях. Лекарственные препараты, которые могут потенциально влиять на эти показатели (например, через ЦНС), должны оцениваться на протяжении периода продолжительностью не менее чем, 2 лет. Для лекарственных препаратов, влияющих на моторику/секрецию желудочно-кишечного тракта, особое внимание следует уделять водно-электролитному балансу (аналогично взрослым).

4.2 Пациенты пожилого возраста

Исследования СРК у пациентов старше 70 лет продемонстрировали, что увеличение возраста является фактором более высокой частоты обращений за консультацией. Учитывая потенциально длительный анамнез симптомов СРК, можно предположить, что уровень распространения синдрома среди пожилых людей существенно не отличается от других возрастных групп.

Количество исследований и контингент пожилых людей должны быть достаточно большими, чтобы можно было сделать релевантный вывод о сходстве или различии эффективности и безопасности лекарственного препарата для этой популяции.

Новые лекарственные препараты для лечения СРК обычно оказывают влияние на моторику и/или секрецию/абсорбцию желудочно-кишечного тракта, что вызывает изменение частоты дефекации и консистенции стула с очевидными последствиями в виде запоров и/или диареи, что может приводить к непроходимости кишечника и нарушениям водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса. Пожилые люди могут быть более склонны к этим нежелательным реакциям, и поэтому с точки зрения безопасности пациента считается целесообразным отдельное их изучение в старшей возрастной группе [20].

4.3 Пол

Эпидемиологические данные по СРК показывают более высокую склонность женщин к этому заболеванию, с общим отношением шансов распространенности 1,67. Однако у женщин, по-видимому, чаще развивается подтип СРК с преобладанием запоров по сравнению с подтипом СРК с преобладанием диареи, где более высокая распространенность, по-видимому, наблюдается у мужчин. Соотношение женщин и мужчин от 4:1 до 5:1 считается стандартным для «реальной» популяции пациентов в зависимости от подтипа заболевания. Гендерные особенности также очевидны в клинической картине СРК и в патофизиологии.

Таким образом, потенциальные гендерные различия должны учитываться на ранних стадиях разработки лекарственных препаратов, изучения фармакодинамических эффектов и подтверждения особенностей в целях устранения необходимости проведения специальных крупных клинических исследований у представителей одной гендерной группы.

Если в программе начальных стадий разработки не обнаружено или не ожидается гендерных различий, целесообразно обеспечить включение в исследование достаточного числа пациентов мужского пола для того, чтобы можно было сделать выводы об эффективности и безопасности как для мужчин, так и для женщин. В поздних клинических исследованиях должен быть изучен вопрос имитации «естественного» гендерного распределения в ожидаемой популяции пациентов. Потенциальные различия между мужчинами и женщинами должны быть оценены до планирования исследований фазы III [20].

4.4 География региона

Ранее многие программы клинических исследований выполнялись преимущественно на основе участия в них североамериканской популяции пациентов с СРК.

Однако из-за потенциальных различий в восприятии пациентами и частоте различных симптомов СРК, а также сопутствующей психологической патологии, включение европейских пациентов в глобальные программы исследований представляются целесообразным [20].

Полный распространение на страны Европы данных об эффективности и безопасности препаратов, полученных в других регионах мира, становится проблематичным в связи с исследованиями первичной конечной точки в клинических условиях, которые являются основой для первичной оценки эффективности в будущем. В случае валидации первичной конечной точки в одной стране или регионе мира использование ее в качестве основной конечной точки при обосновании эффективности нового препарата может быть недостаточным для принятия заявки и результатов оценки, основанных на данных, полученных в другом регионе (стране).

Таким образом, компаниям, исследующим первичные конечные точки для использования их в качестве основного критерия эффективности лечения СРК, рекомендуется на исходных этапах исследования осуществлять трансляционную и кросс-культурную валидацию препарата, в том числе в разных странах Европы, в целях обеспечения проведения исследований в будущем на основе полностью валидированного первичного критерия результатов исследований для пациентов стран Европы [20].

Численность групп пациентов, участвующих в клинических исследованиях СРК, определяется с учетом обеспечения возможности сопоставления результатов эффективности и безопасности препарата для популяций из разных регионов (стран).

5 БЕЗОПАСНОСТЬ

Поскольку лечение СРК требует прерывистого или непрерывного длительного приема лекарственных препаратов, необходимо иметь репрезентативный объем данных о долгосрочной безопасности с периодом наблюдения не менее 12 месяцев, позволяющим корректно оценить безопасность лекарственного препарата.

Для оценки безопасности лекарственных препаратов длительного непрерывного применения наблюдение осуществляется в течение 12 месяцев при активном лечении, в случае составов с прерывистым применением продолжительность приема активного препарата может быть сокращена до 6

месяцев, а продолжительность наблюдения – до 12 месяцев. Данные о безопасности лекарственных препаратов, собранные в подгруппах больных СРК, могут не подтверждать возможность их применения в более широкой популяции пациентов.

Оценка безопасности в клинических исследованиях СРК в целом не отличается от оценки других лекарственных препаратов и должна быть осуществлена с учетом фармакологии соединения.

Основное внимание следует уделять оценке желудочно-кишечных явлений, особенно если они теоретически являются следствием первичной фармакологии нового соединения, которое обычно должно влиять на перистальтику желудочно-кишечного тракта и секрецию/всасывание, что приводит к различным нарушениям дефекации, частоты и консистенции стула. Для детей и пожилых людей оценка безопасности должна быть сосредоточена на исследовании симптомов диареи и запоров, а также на их более серьезных последствиях, таких как кишечная непроходимость и нарушения электролитного, водного и кислотного баланса, гипотензии и обмороки. Однако оценка влияния лечения может меняться для лекарственного препарата центрального действия, когда основная оценка безопасности может быть направлена на оценки событий со стороны центральной нервной системы [20].

6 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром раздраженного кишечника – хроническое функциональное заболевание кишечника, при котором боль в животе связана с дефекацией, изменением частоты и характера стула. В статье определены основные вопросы планирования и организации программ клинических исследований лекарственных препаратов для лечения СРК с учетом современных представлений о стратегии терапии заболевания в целях достижения контроля симптомов и уменьшение рисков возникновения обострения.

Недостаточное развитие методологии проведения клинических исследований новых лекарственных препаратов для лечения СРК в Российской Федерации и странах Евразийского экономического союза определяет целесообразность имплементации международного опыта проведения подобных исследований. В НИР учтены рекомендации Европейского агентства по лекарственным средствам, которые являются основой дальнейшей гармонизации методов и практики проведения клинических исследований современных лекарственных препаратов для лечения СРК. Также в НИР обоснованы подходы к выбору популяции для проведения исследования, к осуществлению оценки эффективности и безопасности препаратов, определению конечных точек, дизайна исследования, длительности клинических исследований лекарственных препаратов у взрослых и детей.

7 СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Functional Bowel Disorders / Longstreth G.F., Thompson W. G, Chey W.D. et al. // Journal of Gastroenterology. 2006. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16678561> (дата обращения 24.03.2023).
2. Ford A.C. Irritable bowel syndrome / Ford A.C., Talley N.J. // British Medical Journal. 2012. URL: <https://www.bmj.com/content/345/bmj.e5836.long> (дата обращения 24.03.2023).
3. Spinelli A. Irritable Bowel Syndrome // Clinical Drug Investigation. 2007. Vol. 27. P. 14-33.
4. Camilleri M. Peripheral mechanisms in Irritable Bowel Syndrome // The New England Journal of Medicine. 2012. Vol. 367. P. 1626-1635.
5. Rectal hypersensitivity as hallmark for irritable bowel syndrome: defining the optimal cutoff / Ludidi S., Conchillo J. M., Keszthelyi D. et al. // Journal of Neurogastroenterology and Motility. 2012. Vol. 24. P. 729-733.
6. Kim S.E. Overlap between functional GI disorders and other functional syndromes: what are the underlying mechanisms? / Kim S.E, Chang L. // Journal of Neurogastroenterology and Motility. 2012. Vol. 24. P. 895-913.
7. Ford A.C. Mucosal inflammation as potential etiological factor in irritable bowel syndrome: a systematic review / Ford A.C., Talley N.J. // Journal of Gastroenterology. 2011. Vol. 46. P. 421-431.
8. Mucosal immune cell numbers and visceral sensitivity in patients with irritable bowel syndrome: Is there any relationship? / Braak B., Klooker T. K., Wouters M. M. et al. // The American Journal of Gastroenterology. 2012. Vol. 107. P. 715-726.
9. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report / Simrén M., Barbara G., Flint H. J. et al. // Journal of the British Society of Gastroenterology. 2012. Vol. 62. P. 159-176.
10. Choung R.S. III: Epidemiology of IBS / Choung R.S., Locke G.R. // Gastroenterology Clinics of North America. 2011. Vol. 40. P. 1-10.
11. Lea R. Quality of Life in Irritable Bowel Syndrome / Lea R., Whorwell P.J. // Journal PharamcoEconomics. 2001. Vol. 19. P. 643-653.
12. Lovell R.M. Effect of gender on prevalence of Irritable Bowel Syndrome in the community: Systematic review and meta-analysis / Lovell R.M., Ford A.C. // The American Journal of Gastroenterology. 2012. Vol. 107. P. 991-1000.
13. Guideline on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management / Spiller R., Aziz Q., Creed F. et al. // The American Journal of Gastroenterology. 2007. Vol. 57. P. 1770-1798.
14. Lawrence J.B. American College of Gastroenterology IBS Task Force: An evidence-based position statement on the management of Irritable Bowel Syndrome / Lawrence J.B., Chey W. D., Foxx-Orenstein A.E. // The American Journal of Gastroenterology. 2009. Vol. 104. P. 1-35.
15. NICE clinical guideline 61: Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care // London. 2008. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21656972> (дата обращения 24.03.2023).
16. Layer P. S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Defintiion. Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie / Layer P., Andresen V., Allescher H. // Zeitschrift Fur Gastroenterologie. 2011. Vol. 49. P. 237-293.
17. Efficacy of antidepressants in irritable bowel syndrome: an updated systematic review and meta-analysis controlling for depression / Ford A.C., Talley N. J.,

Schoenfeld P. S. et al. // Journal of the British Society of Gastroenterology. 2001. Vol. 60. P. 154-155.

18. Aronson J.K. Ondansetron and other 5HT₃ receptor antagonists // Meyler's Side Effects of Drugs. 2016. P. 343-347.

19. Guidance for Industry: Irritable Bowel Syndrome – Clinical Evaluation of Drugs for Treatment. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). FDA. 2012. URL:<https://www.fda.gov/media/78622/download> (дата обращения 24.03.2023).

20. CHMP/EWP/785/97 Rev 1. Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome. EMA. 2014. URL:https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-medicinal-products-treatment-irritable-bowel-syndrome-revision-1_en.pdf (дата обращения 24.03.2023).

21. Синдром раздраженного кишечника. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2021. 43 с.

22. Systematic review: Accuracy of symptom-based criteria for diagnosis of irritable bowel syndrome in primary care / Jellema P. Windt D., Schellevis F. G. et al. // Alimentary Pharmacology and Therapeutics Latest Journal's. 2009. Vol. 30. P. 695-706.

23. Moayyedi P. Symptom-based diagnostic criteria for Irritable Bowel Syndrome: The more things change, the more they stay the same / Moayyedi P., Ford A.C. // Gastroenterology Clinics of North America. 2011. Vol. 40. P. 87-103.

24. Whitehead W.E. Validation of symptom-based diagnostic criteria for Irritable Bowel Syndrome: A critical review / Whitehead W.E., Drossmann D.A. // The American Journal of Gastroenterology. 2010. Vol. 105. P. 814-820.

25. Systematic review of diagnostic criteria for IBS demonstrates poor validity and utilization of Rome III / Dang J., Ardila-Hani A., Amichai M. M. et al. // Journal of Neurogastroenterology and Motility. 2012. Vol. 24. P. 853-859.

26. Irritable Bowel Syndrome subtypes defined by Rome II and Rome III criteria are similar / Dorn S.D., Morris C.B., Hu Y. et al. // The Journal of Clinical Gastroenterology. 2009. Vol. 43. P. 214-220.

27. Camilleri M. Pharmacology of the new treatments for lower gastrointestinal motility disorders and Irritable Bowel Syndrome // Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2012. Vol. 91. P. 44-59.