



Е.А. Герасимец   
Н.А. Румянцев   
Р.С. Ильин   
Д.В. Горячев 

## Планирование клинических исследований препаратов для лечения синдрома раздраженного кишечника: анализ Рекомендаций Европейского агентства по лекарственным средствам

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Герасимец Евгений Алексеевич; [gerasimetsea@expmed.ru](mailto:gerasimetsea@expmed.ru)

### РЕЗЮМЕ

**ВВЕДЕНИЕ.** Синдром раздраженного кишечника (СРК) представляет собой хроническое функциональное заболевание, которому подвержены не менее 13% населения. При достаточно широком распространении СРК в настоящее время отмечается дефицит должным образом изученных и зарегистрированных препаратов для его лечения, что обусловлено как невысокой активностью в области разработки таких лекарственных средств, так и отсутствием обоснованных подходов к проведению их экспертизы. Актуальность подготовки рекомендаций по планированию и проведению клинических исследований лекарственных препаратов для лечения СРК связана с активизацией работ по созданию новых препаратов для повышения эффективности и безопасности лекарственной терапии СРК в условиях развития единых фармацевтических рынков стран Евразийского экономического союза.

**ЦЕЛЬ.** Оценка возможности использования методологических подходов зарубежных руководящих документов к подготовке руководства (рекомендаций) по организации и проведению клинических исследований препаратов для лечения СРК в Российской Федерации.

**ОБСУЖДЕНИЕ.** Выполнен анализ основных положений Руководства по клиническим исследованиям препаратов для терапии СРК Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA). Определен методический инструментарий, содержание работ, этапы проведения клинических исследований и критерии оценки эффективности препаратов на каждом из этапов. Проведена оценка особенностей диагностики СРК при определении эффективности терапии. Показана необходимость гармонизации отечественных и зарубежных методических подходов к оценке результатов клинических исследований, обеспечивающая повышение обоснованности результатов экспертизы клинических исследований, выполняемых в разных странах. Определены особенности планирования поисковых и подтверждающих клинических исследований (выбор конечных точек, дизайна, длительности клинических исследований в популяциях взрослых и детей), а также отличия, связанные с полом субъектов исследования.

**ВЫВОДЫ.** Положения руководства EMA могут послужить основой для разработки программы клинического изучения новых препаратов для лечения СРК и быть использованы в практической деятельности экспертами, оценивающими результаты клинических исследований, и разработчиками новых лекарственных препаратов.

**Ключевые слова:** клинические исследования; синдром раздраженного кишечника; диарея; запор; оценка эффективности и безопасности; первичная конечная точка; Римские критерии IV

**Для цитирования:** Герасимец Е.А., Румянцев Н.А., Ильин Р.С., Горячев Д.В. Планирование клинических исследований препаратов для лечения синдрома раздраженного кишечника: анализ Рекомендаций Европейского агентства по лекарственным средствам. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(4):463–473. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-463-473>

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-01 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

**Потенциальный конфликт интересов.** Д.В. Горячев — член редакционной коллегии журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2018 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evgenii A. Gerasimets   
Nikolay A. Rumyantsev   
Roman S. Ilin   
Dmitry V. Goryachev 

## Planning a Clinical Development Programme for Medicinal Products for Irritable Bowel Syndrome: An Analysis of the European Medicines Agency's Recommendations

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,  
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Evgenii A. Gerasimets; [gerasimetsea@expmed.ru](mailto:gerasimetsea@expmed.ru)

### ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Irritable bowel syndrome (IBS) is a chronic functional disorder present in over 13% of the population. Despite the wide prevalence of IBS, there is currently a lack of well characterised authorised medicinal products to treat IBS. This situation stems from both poor engagement in the development of such medicinal products and the absence of sound approaches to their regulatory review. The intensification of drug development aimed at improving the safety and efficacy of IBS therapy in the context of the growing common pharmaceutical market of the Eurasian Economic Union (EAEU) requires guidelines for planning and conducting clinical trials of medicinal products for IBS.

**AIM.** This study aimed to evaluate the possibility of using the methodological approaches described in international guidelines for the development of national recommendations for conducting clinical trials of medicinal products for IBS.

**DISCUSSION.** The authors analysed the main provisions of the Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of IBS by the European Medicines Agency (EMA). The analysis identified the methodological tools, the scope and stages of clinical trials, and the efficacy criteria for each study stage. The authors assessed the specific aspects of diagnosing IBS, which are considered when determining the effectiveness of therapeutic interventions. This review highlighted the need for the harmonisation of national and international methodological approaches to the evaluation of clinical trial results that would ensure more robust results of clinical trial reviews conducted in different countries. The authors determined the considerations for planning exploratory and confirmatory clinical trials, including the selection of endpoints, design, and duration of clinical trials in adults and children, as well as the sex distribution of the trial population.

**CONCLUSIONS.** The EMA's recommendations may guide the planning of clinical programmes for novel medicinal products for IBS. These recommendations may be applied by experts reviewing clinical trial results, as well as developers creating new medicinal products.

**Keywords:** clinical trials; irritable bowel syndrome; diarrhoea; constipation; safety and efficacy evaluation; primary endpoint; Rome IV criteria

**For citation:** Gerasimets E.A., Rumyantsev N.A., Ilin R.S., Goryachev D.V. Planning a clinical development programme for medicinal products for irritable bowel syndrome: an analysis of the European Medicines Agency's recommendations. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(4):463–473. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-463-473>

**Funding.** This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00026-24-01 (R&D Registry No. 124022300127-0).

**Disclosure.** Dmitry V. Goryachev has been a member of the Editorial Board of *Regulatory Research and Medicine Evaluation* since 2018. The other authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) представляет собой хроническое функциональное 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. Данным заболеванием чаще страдают женщины, а диагноз СРК в большинстве случаев устанавливается у пациентов в возрасте от 30 до 50 лет<sup>1</sup>. У большей части пациентов с СРК (до 87%) заболевание сочетается с функциональной диспепсией<sup>2</sup>. Наличие СРК не сопровождается повышением риска колоректального рака или воспалительных заболеваний кишечника и ростом случаев летального исхода. Однако, несмотря на это, синдром может существенно ухудшать качество жизни пациентов и приводить к значительным прямым и косвенным затратам на диагностику и лечение [1].

При достаточно широком распространении СРК в настоящее время отмечается дефицит должным образом изученных и зарегистрированных препаратов для его лечения, что обусловлено как невысокой активностью в области разработки таких лекарственных средств, так и отсутствием обоснованных подходов к проведению их экспертизы.

Высокая значимость рационального планирования программы клинических исследований СРК была продемонстрирована в отношении лекарственного препарата алосетрон [2]. Первоначально алосетрон был одобрен для медицинского применения Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) в феврале 2000 г. В результате проведенных исследований было установлено, что алосетрон облегчает 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 [2].

Анализ частоты регистрации в минувшее десятилетие показал значительное сокращение количества новых препаратов для лечения СРК. Большинство современных фармакотерапевтических методов 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 [3–5].

В настоящее время в Российской Федерации и других странах — членах Евразийского экономического союза отсутствуют нормативные и методические документы, рекомендации, регламентирующие вопросы планирования и проведения клинических исследований препаратов для лечения СРК, что обуславливает актуальность и необходимость разработки рекомендаций и иных методических материалов, определяющих порядок проведения исследований и необходимый объем данных, которые должны быть представлены при регистрации новых препаратов для лечения СРК.

В странах Европейского союза принципы и общие требования к организации и проведению клинических исследований препаратов для лечения СРК и критерии набора пациентов определены утвержденным Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) Руководством по оценке лекарственных средств для лечения СРК<sup>3</sup> (Руководство EMA).

В последней редакции Руководства EMA декларируется необходимость разработки рекомендаций по оценке эффективности новых препаратов для лечения СРК и определяются

<sup>1</sup> CHMP/EWP/785/97 Rev 1. Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome. EMA; 2014.

<sup>2</sup> Guidance for industry. Irritable bowel syndrome — clinical evaluation of drugs for treatment. FDA; 2012.

<sup>3</sup> CHMP/EWP/785/97 Rev 1. Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome. EMA; 2014.

основные проблемы, которые приходится решать разработчикам при планировании клинических исследований. К ним относятся общие вопросы определения исследуемой популяции пациентов, конечные точки эффективности (первичные и вторичные), методы оценки эффективности препарата, дизайн исследования, исследования в особых группах пациентов (дети, лица пожилого возраста), аспекты безопасности фармакотерапии. Необходимо учесть, что в Руководстве ЕМА не рассмотрен ряд важнейших вопросов проведения клинических исследований препаратов для лечения СРК, в том числе установления вариабельности симптомов между субъектами или группами субъектов исследования с течением времени, определения специфических биомаркеров, диагностического поиска в целях подтверждения СРК, введения дополнительных характеристик для смешанного СРК (СРК-С) и СРК без субтипа.

В 2016 г. были опубликованы актуализированные Римские критерии IV СРК, являющиеся составной частью методического подхода к проведению клинических исследований препаратов для лечения СРК за рубежом [6]. Согласно Римским критериям IV уточнены определение и диагностические признаки СРК, исключено использование термина «дискомфорт», изменены характер взаимосвязи понятий «боль» и «дефекация» и принцип идентификации клинических вариантов СРК.

Отечественные рекомендации целесообразно формировать на основе перечисленных международных аналогов с учетом особенностей планирования отдельных фаз клинических исследований и методов их практического осуществления в нашей стране.

Цель работы — оценка возможности использования методологических подходов зарубежных руководящих документов к подготовке руководства (рекомендаций) по организации и проведению клинических исследований препаратов для лечения СРК в Российской Федерации.

Работа выполнена методом информационно-аналитического поиска с использованием данных научной литературы (анализировали научные базы РИНЦ, Scopus®, Google Scholar, MedLine, PubMed, Wiley (2003–2023 гг.)), российских и зарубежных клинических рекомендаций по терапии СРК<sup>4</sup>.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### Выбор пациентов

В настоящее время Римские критерии IV считаются стандартными диагностическими критериями СРК, 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 мес. [7].

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 субъекты с наиболее подробно изученными в настоящее время подтипами синдрома: СРК-Д, СРК-З (СРК с запором). Эти принципы были использованы в программе клинических исследований препаратов тегасерод и алосетрон [6]. 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 [8, 9].

Двумя основными признаками СРК являются абдоминальная боль и связанные с ней нарушения дефекации, поэтому наиболее перспективными препаратами-кандидатами для дальнейшей разработки являются лекарственные препараты, влияющие как на чувствительность слизистой оболочки, так и на моторику и (или) секрецию кишечника [10].

Исследуемая популяция, как правило, должна быть репрезентативной для разных подтипов СРК, что означает необходимость выявления пациентов для проведения исследования с привлечением 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 сут. В зависимости от подтипа СРК или подгруппы пациентов необходимо рассматривать дополнительные признаки синдрома: наличие определенного уровня боли (в зависимости от используемой шкалы), для наиболее релевантных подгрупп СРК-З

<sup>4</sup> Синдром раздраженного кишечника. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2021.

CHMP/EWP/785/97 Rev 1. Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome. EMA; 2014.

и СРК-Д — интенсивность симптомов, характеризующих запор и (или) диарею, количество стула в течение недели и его форму, определяемую по Бристольской шкале (Bristol Stool Form Scale, BSFS).

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

- непереносимости лактозы и других синдромов мальабсорбции (например, мальабсорбции фруктозы), выявленной при оценке влияния диеты (например, безлактозная диета) [11, 12];
- целиакии (исключается посредством соответствующего тестирования на антитела);
- колоректального рака и других структурных аномалий, которые на основе эндоскопии подлежат включению в протокол исследования [13];
- нарушения всасывания желчных кислот / диареи, вызванной желчными кислотами для пациентов с СРК-Д, которые исключают на основе терапевтического исследования с секвестрантами желчных кислот в течение последних двух лет до включения в популяцию или после предварительного лечения (например, колестирамином или колесевеламом) [14–16].

С целью верификации диагноза для всех пациентов проводятся: основные лабораторные анализы (анализ крови, электролиты, ферменты печени), посев кала, кровь в стуле и исключение соответствующего системного или желудочно-кишечного воспаления (например, определение С-реактивного белка и (или) кальпротектина).

### Ранние поисковые исследования

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

Потенциальное влияние новых лекарственных препаратов-кандидатов на боль в животе определяется на основе исследований, оценивающих растяжение прямой кишки [17]. Результаты терапии для всех препаратов, которые влияют на центральные механизмы обработки и (или) восприятия боли, могут быть дополнительно

оценены методами позитронно-эмиссионной или функциональной магнитно-резонансной томографии.

Ранняя стадия разработки препарата также должна включать получение информации по фармакокинетике соединения, включая оценку межлекарственных взаимодействий и фармакокинетику в особых группах популяций [18].

### Дизайн основных клинических исследований

**Поздние поисковые исследования.** Во II фазе исследований для всех препаратов-кандидатов проводят оценку зависимости «доза–ответ». Должны быть определены режим предполагаемого применения препарата (прерывистое и (или) постоянное) и рекомендации по применению при лечении определенных подтипов СРК. Условия применения и выбор подгруппы пациентов должны основываться на данных о фармакокинетическом профиле соединения и результатах исследований *in vitro*, на моделях животных и ранних исследованиях у человека.

**Подтверждающие исследования.** Дизайн основных клинических исследований определяют в зависимости от результатов ранних исследований фармакологического действия. Возможно длительное непрерывное или краткосрочное повторное применение. План всех исследований должен включать начальный период продолжительностью 10–14 сут. 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 фармакотерапия, однако плацебо останется наиболее подходящим и обоснованным типом сравнения. С учетом изложенного рекомендуется включать активный контроль только в качестве третьей группы.

**Краткосрочное прерывистое лечение.** Краткосрочное лечение методом прерывистого применения лекарственных препаратов следует оценивать на основе проведения повторных курсов лечения продолжительностью не более 8 недель.

Ранее при проведении исследований лекарственных препаратов, применяемых для лечения СРК, согласно требованиям предыдущих руководств устанавливали 4-недельную 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 фармакологических свойств соединения и предполагаемой целевой популяции возможно проведение исследований в случае применения исследуемого препарата «по мере необходимости» или «по требованию».

При краткосрочном прерывистом лечении, как правило, допускаются различные схемы с условием детального рассмотрения следующих особенностей исследования:

- группы пациентов, которые должны быть (повторно) рандомизированы для начального и для повторного циклов (например, сбалансированная или несбалансированная первая рандомизация, открытое лечение в первом цикле (если результаты первого цикла лечения были оформлены в виде отдельного исследования), популяции для повторной рандомизации ответивших на лечение пациентов);
- количество циклов повторного лечения и продолжительности циклов «включения» и «невключения» лекарств (например, фиксированная или гибкая продолжительность, а также полностью гибкий дизайн с переменной продолжительностью циклов «включения» и «невключения», считая «хорошие дни/плохие дни» с фиксированной общей продолжительностью исследования);
- признаки рецидива в периоды без активного лечения;
- популяции пациентов для выбранных сценариев лечения с учетом особенностей течения заболевания и симптомов (исключаются популяции пациентов, страдающих от постоянных симптомов).

При повторном лечении цель исследований состоит не только в подтверждении превосходства исследуемого лекарственного препарата над плацебо при первом применении, но и в изучении возможности сохранения положительных эффектов лечения в периоды прерыва приема препарата. 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 исследований должен обеспечивать достоверную имитацию условий реальной практики, в которых пациенты часто прекращают прием лекарств или устраивают для себя «отпуск от лечения».

*Длительное непрерывное лечение.* Масштабные двойные слепые плацебо-контролируемые клинические исследования в параллельных группах следует проводить у пациентов, для которых длительное непрерывное применение препарата признано подходящим типом лечения. Исследования должны быть достаточно продолжительными, чтобы определить, будет ли устойчивым какой-либо ответ на лечение, и охватить позднее выбывание пациента и (или) изменение его подтипа СРК. Рекомендуемая продолжительность таких исследований должна составлять не менее 6 мес. В других случаях продолжительность исследований должна быть обоснована с точки зрения возможности обеспечить адекватную оценку долгосрочной устойчивой эффективности, отмены и возобновления терапии, а также безопасности лечения.

Все лекарственные препараты также следует оценивать на предмет появления синдрома отмены и (или) «рикошета» в исследованиях, отражающих предполагаемую продолжительность лечения, и этот этап включают 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.

### Конечные точки

*Первичная конечная точка.* Сохраняют актуальность рекомендации по выбору в качестве основного результата терапии двух первичных конечных точек: общей оценки симптомов пациентом и оценки 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 в животе.

Таким образом, двумя компонентами, включенными в предлагаемую первичную конечную точку, должны быть оценка боли в животе и оценка частоты стула при СРК-3, а также

оценка консистенции стула при СРК-Д на основе Бристольской шкалы BSFS. Для других подтипов СРК рекомендуется использовать общую оценку симптомов. Для оценки абдоминальной боли допускается использование 11-балльной рейтинговой шкалы (Numeric Pain Rating Scale, NPRS). Использование других шкал для оценки абдоминальной боли также возможно при условии их надлежащего обоснования.

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 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 частоты стула по крайней мере на один раз в неделю по сравнению с исходным уровнем;
- в случае СРК-С 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 ч»; «один раз в сут»), однако оценка по критерию улучшения частоты стула может определяться только в результате еженедельных наблюдений.

**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 пациентов, ответивших на лечение, как это рекомендовано в случае первичной конечной точки.

Дополнительные вторичные конечные точки могут быть адаптированы 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 (сут) 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 результатом 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 не ответивших респондентов;
- оценка различного вменения пропущенных значений в зависимости от метода выполнения первичного анализа;
- исключение ухудшения симптомов к концу периода лечения на основе оценки ответов тех пациентов, которые дают ответ не менее чем в 50% за последние четыре недели лечения в дополнение к общим требованиям;
- оценка сопутствующих психологических/психиатрических заболеваний по установленным шкалам;
- релевантная оценка влияния синдрома на производительность труда и использование медицинских услуг;
- количественная оценка изменения массы тела.

## Исследования в особых группах пациентов

**Дети.** Диагностирование СРК у детей также осуществляется в соответствии с Римскими критериями IV. Указанные критерии позволяют однозначно определить СРК и отличить синдром у детей от других расстройств, связанных с болью в животе, в том числе от функциональной диспепсии или функциональной абдоминальной боли. Возникновение рецидивирующей боли в животе в детском возрасте предопределяет появление СРК во взрослом возрасте.

Проведение клинических исследований препаратов для лечения СРК у детей следует выполнять в соответствии с Римскими критериями IV, если не определен иной порядок. В детском возрасте наличие у пациента СРК определяется [6]:

- дискомфортом или болями в животе 1 сут в неделю за последние 3 мес. и связанными с дефекацией, изменением частоты стула и (или) изменением формы стула (при наличии не менее 2-х из перечисленных причин);
- отсутствием признаков воспалительного, анатомического, метаболического или неопластического процессов, которые также могут вызывать возникновение таких симптомов у пациента [5].

Диагностическое обследование детей, подлежащих включению в клинические исследования, должно осуществляться не только при наличии у них симптомов, но и на основе диагноза методом исключения. Оценка заболевания предполагает тщательный сбор анамнеза не только у пациента, но и у лица, осуществляющего уход, составление графиков роста и сопоставление 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 пациентов, которые должны быть включены в эти испытания, составляет от 4 до 18 лет. Экстраполяция результатов оценки эффективности и безопасности, полученных в исследованиях контингента взрослых, в этом случае представляется нерепрезентативной.

Следует проводить отдельные исследования в группах разных возрастных диапазонов (или опекунов) в зависимости от способности детей достоверно выражать и оценивать симптомы с последующим ограниченным использованием обоснованных результатов (например, для возрастных групп 4–7, 8–12 лет, подростки).

Существует потребность разработки критериев оценки исходов СРК у детей.

«Доза–ответ», определение дозы и фармакокинетические данные должны быть выявлены для всех возрастных групп детей от 4 до 18 лет.

Необходимо проводить проспективные многоцентровые двойные слепые плацебо-контролируемые рандомизированные исследования препаратов у 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 мес. 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 [19].

Требования к объему экспериментальных данных при проведении исследований у детей определяются с учетом обоснованных результатов оценки эффективности и безопасности лечения при сопоставимых 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 также следует 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.

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 не менее чем 1 года.

В целом рост и созревание пациентов должны описываться во всех исследованиях. Если исследуемые лекарственные препараты потенциально могут влиять на эти показатели (например, через центральную нервную систему),

то продолжительность оценки должна составлять не менее 2 лет. Для лекарственных препаратов, влияющих на моторику/секрецию желудочно-кишечного тракта, особое внимание следует уделять контролю водно-электролитного баланса (аналогично взрослым).

**Пациенты пожилого возраста.** Исследования СРК у пациентов старше 70 лет продемонстрировали, что увеличение возраста является фактором более частых обращений за консультацией. Учитывая потенциально длительный анамнез симптомов СРК, можно предположить, что уровень распространения синдрома среди пожилых людей существенно не отличается при сравнении с другими возрастными группами [20].

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 изучение таких изменений в старшей возрастной группе.

**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-З по сравнению с подтипом СРК-Д, который более распространен 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 для исключения необходимости проведения специальных масштабных

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 препарата как для мужчин, так и для женщин. На поздних этапах клинических исследований 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.

### 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 терапии спасения при наличии надлежащего обоснования. Определяется и оценивается эффективность и безопасность лекарственного средства для возможной неотложной помощи. Разрешается использование антидепрессантов, применяемых в случаях лечения сопутствующей психиатрической патологии и одновременно для лечения СРК при условии, что пациенты получают до включения в исследование стабильные дозы одного препарата, 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.

### 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 мес., позволяющим корректно оценить безопасность лекарственного препарата.

Для оценки безопасности лекарственных препаратов длительного непрерывного применения наблюдение осуществляется в течение 12 мес. при активном лечении, в случае дизайна с прерывистым применением продолжительность приема активного препарата может быть сокращена до 6 мес., а продолжительность наблюдения — до 12 мес. 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 их фармакологических характеристик.

Основное внимание следует уделять оценке желудочно-кишечных явлений, особенно если они теоретически являются следствием первичной фармакодинамики 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, гипотензия и обмороки. Однако оценка влияния лечения может меняться для лекарственного препарата центрального действия, когда основная оценка безопасности может быть направлена на оценку событий со стороны центральной нервной системы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) относится к распространенным, трудно диагностиру-

емым и недостаточно изученным в настоящее время заболеваниям внутренних органов, выявляемым в разных возрастных группах, включая детей. Очевидна необходимость разработки новых лекарственных препаратов для лечения этого заболевания или проведения клинических исследований для ранее разрешенных лекарственных препаратов с целью внесения нового показания.

Проведенный анализ требований Руководства Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА) по разработке лекарственных препаратов для лечения СРК показал, что представленные в данном документе методологические подходы могут быть использованы при подготовке отечественного руководства (рекомендаций) по организации и проведению клинических исследований препаратов для лечения СРК и будут основой для поддержки клинической разработки лекарственных средств для лечения этого синдрома.

Положения Руководства ЕМА могут послужить основой для разработки программы клинического изучения новых препаратов для лечения СРК и быть использованы в практической деятельности экспертами, оценивающими результаты клинических исследований, и разработчиками новых лекарственных препаратов. Оптимизация разработки программ клинических исследований будет направлена на создание прозрачности в экспертной оценке протоколов и отчетов клинических исследований лекарственных препаратов для лечения СРК.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ng QX, Soh AY, Loke W, Lim DY, Yeo W-S. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS). *J Inflamm Res*. 2018;11:345–9. <https://doi.org/10.2147/JIR.S174982>
- Aronson JK. Ondansetron and other 5HT<sub>3</sub> receptor antagonists. In: *Meyler's side effects of drugs*. Elsevier; 2016. P. 343–7.
- Spinelli A. Irritable bowel syndrome. *Clin Drug Investig*. 2007;27(1):15–33. <https://doi.org/10.2165/00044011-200727010-00002>
- Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Schiller LR, Schoenfeld PS, Spiegel BM, et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1–35. <https://doi.org/10.1038/ajg.2008.122>
- Layer P, Andresen V, Pehl C, Allescher H, Bischof SC, Classen M, et al. S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM). *Z Gastroenterol*. 2011;49(2):237–93 (In German). <https://doi.org/10.1055/s-0029-1245976>
- Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393–407. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031>
- Lacy BE, Patel NK. Rome criteria and a diagnostic approach to irritable bowel syndrome. *J Clin Med*. 2017;6(11):99. <https://doi.org/10.3390/jcm6110099>
- Sanders ME, Merenstein DJ, Ouwehand AC, Reid G, Salminen S, Cabana MD, et al. Probiotic use in at-risk populations. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2016;56(6):680–6. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2016.07.001>
- Collinson S, Deans A, Padua-Zamora A, Gregorio GV, Li C, Dans LF, Allen SJ. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12(12):CD003048. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003048.pub4>
- Simren M, Tack J. New treatments and therapeutic targets for IBS and other functional bowel disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(10):589–605. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0034-5>
- Melchior C, Gourcerol G, Dechelotte P, Leroi AM, Ducrotte P. Symptomatic fructose malabsorption in irritable bowel syndrome: a prospective study. *United European Gastroenterol J*. 2014;2(2):131–7. <https://doi.org/10.1177/2050640614521124>

12. Lomer MC, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice — myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(2):93–103. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03557.x>
13. de Bortoli N, Tolone S, Frazzoni M, Martinucci I, Sgherri G, Albano E, et al. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders. *Ann Gastroenterol.* 2018;31(6):639–48. <https://doi.org/10.20524/aog.2018.0314>
14. Wong BS, Camilleri M, Carlson P, McKinzie S, Busciglio I, Bondar O, et al. Increased bile acid biosynthesis is associated with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(9):1009–15. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.05.006>
15. Shin A, Camilleri M, Vijayvargiya P, Busciglio I, Burton D, Ryks M, et al. Bowel functions, fecal unconjugated primary and secondary bile acids, and colonic transit in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(10):1270–5. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.04.020>
16. Wedlake L, Hern RA, Russell D, Thomas K, Walters JRF, Andreyev HJ. Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(7):707–17. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04081.x>
17. Bouin M, Plourde V, Boivin M, Riberdy M, Lupien F, Laganiere M, et al. Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome: sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds. *Gastroenterology.* 2002;122(7):1771–7. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.33601>
18. Keszthelyi D, Troost FJ, Masclee AA. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. Methods to assess visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;303(2):141–54. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00060.2012>
19. Vlieger AM, Menko-Frankenhuis C, Wolfkamp S, Tromp E, Benninga MA. Hypnotherapy for children with functional abdominal pain or irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2007;133(5):1430–6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.08.072>
20. Rey E, Talley NJ. Irritable bowel syndrome: novel views on the epidemiology and potential risk factors. *Dig Liver Dis.* 2009;41(11):772–80. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2009.07.005>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Е.А. Герасимец — написание и редактирование текста рукописи, ответственность за все аспекты работы и целостность всех частей статьи; Н.А. Румянцев и Р.С. Ильин — написание текста рукописи, сбор и систематизация данных литературы; Д.В. Горячев — разработка концепции исследования, критический пересмотр текста рукописи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

**Authors' contributions.** All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Evgenii A. Gerasimets drafted and edited the manuscript and agreed to be accountable for all aspects of the work and the academic integrity of the article. Nikolay A. Rumyantsev and Roman S. Ilin drafted the manuscript, searched for literature data and collated them. Dmitry V. Goryachev conceptualised the study, critically revised the manuscript, and approved of the final version of the manuscript for publication.

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Герасимец Евгений Алексеевич / Evgenii A. Gerasimets**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2409-0472>

**Румянцев Николай Александрович** (09.12.1989–26.05.2024), канд. мед. наук / **Nikolay A. Rumyantsev**

(09.12.1989–26.05.2024), Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0689-8582>

**Ильин Роман Святославович / Roman S. Ilin**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2105-7270>

**Горячев Дмитрий Владимирович**, д-р мед. наук / **Dmitry V. Goryachev**, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8583-2372>

Поступила 14.03.2024

После доработки 17.07.2024

Принята к публикации 21.08.2024

Received 14 March 2024

Revised 17 July 2024

Accepted 21 August 2024