



И.П. Авакьянц ✉   
Е.А. Герасимец   
Е.С. Петрова   
Д.В. Горячев 

## Планирование программы клинических исследований лекарственных препаратов, применяемых для лечения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (обзор)

*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*

✉ Авакьянц Илона Пулатовна; [Avakyanc@expmed.ru](mailto:Avakyanc@expmed.ru)

### РЕЗЮМЕ

**ВВЕДЕНИЕ.** Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта (ФР ЖКТ) представляют собой гетерогенную группу расстройств, клинические проявления которых являются неспецифичными и могут встречаться при многих заболеваниях органов пищеварения. В настоящий момент руководство по проведению клинических исследований препаратов для лечения ФР ЖКТ в Российской Федерации отсутствует, в связи с чем поставлена задача его разработки с учетом требований к регистрации лекарственных препаратов в Евразийском экономическом союзе.

**ЦЕЛЬ.** Систематизация международных подходов к проведению клинических исследований лекарственных средств для терапии ФР ЖКТ с целью последующей разработки руководства по проведению таких исследований в Российской Федерации.

**ОБСУЖДЕНИЕ.** Стандартом оценки эффективности и безопасности лекарственной терапии является рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с применением двойного слепого метода в параллельных группах. Особенности дизайна клинических исследований определяются видом ФР ЖКТ, степенью тяжести его проявления, особенностями определения целевой популяции, конечных точек, наличием (отсутствием) комбинации симптомов, существованием специфических биомаркеров. Планирование клинических исследований, удовлетворяющих принципам доказательной медицины, обеспечивается системным использованием Римских критериев IV пересмотра на разных стадиях разработки и оценки терапевтических стратегий.

**ВЫВОДЫ.** Комплекс выделенных фундаментальных принципов разработки программы клинических исследований лекарственных препаратов для лечения ФР ЖКТ позволит обеспечить планирование и выполнение исследований в соответствии с международными подходами и этическими стандартами. Разработка рекомендаций по планированию клинических исследований эффективности и безопасности лекарственных препаратов, предназначенных для коррекции ФР ЖКТ, будет способствовать выбору оптимальных методов терапии среди широкого спектра способов лечения.

**Ключевые слова:** клинические исследования; функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта; желудочно-кишечный тракт; Римские критерии IV; синдром раздраженного кишечника; конечные точки

**Для цитирования:** Авакьянц И.П., Герасимец Е.А., Петрова Е.С., Горячев Д.В. Планирование программы клинических исследований лекарственных препаратов, применяемых для лечения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (обзор). *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(1):82–91. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-1-82-91>

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-25-00 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.

Ilona P. Avakiants   
Evgenii A. Gerasimets   
Elena S. Petrova   
Dmitriy V. Goryachev 

## Planning a Clinical Development Programme for Medicinal Products for Functional Gastrointestinal Disorders

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

✉ **Ilona P. Avakiants;** [Avakyanc@expmed.ru](mailto:Avakyanc@expmed.ru)

### ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Functional gastrointestinal disorders (FGIDs) are a heterogeneous group of disorders characterised by non-specific clinical signs that may occur in various diseases of the digestive system. Currently, there are no guidelines for conducting clinical trials of medicinal products for FGIDs in the Russian Federation. It is, therefore, essential to develop such guidelines taking into account the current requirements for marketing authorisation in the Eurasian Economic Union (EAEU).

**AIM.** This study aimed to provide a systematic overview of international approaches to clinical trials of medicinal products for FGIDs, which will inform further development of a guideline for conducting these clinical trials in the Russian Federation.

**DISCUSSION.** The gold standard for assessing the safety and efficacy of pharmacotherapy is a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. The design of a clinical trial depends on a number of factors, including the type and severity of the FGID, the demographics of the target population, the selected endpoints, and the presence (or absence) of specific symptom combinations and biomarkers. To plan a clinical trial that meets the principles of evidence-based medicine, the Rome IV criteria should be used consistently at all stages of treatment strategy development and assessment.

**CONCLUSIONS.** Following the described fundamental principles for the development of clinical trial programmes for medicinal products for FGIDs will ensure that clinical trials are planned and conducted in full compliance with international approaches and ethical standards. The development of a Russian guideline for planning clinical trials of the safety and efficacy of medicinal products for FGID management will facilitate selecting the optimum treatment method from a wide spectrum of available treatments.

**Keywords:** clinical trials; functional gastrointestinal disorders; gastrointestinal; Rome IV criteria; irritable bowel syndrome; endpoints

**For citation:** Avakiants I.P., Gerasimets E.A., Petrova E.S., Goryachev D.V. Planning a clinical development programme for medicinal products for functional gastrointestinal disorders. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(1):82–91. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-1-82-91>

**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. 056-00001-25-00 (R&D Registry No. 124022300127-0).

**Disclosure.** Dmitriy 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

Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта (ФР ЖКТ) представляют собой гетерогенную группу расстройств, этиология которых обусловлена нарушением взаимодействия центральной и периферической нервной системы и, вероятно, не связана с явными органическими изменениями. Современные теории патогенеза ФР ЖКТ предполагают, что их симптоматика обусловлена комплексом причинно-следственных связей. Ключевым механизмом является нарушение нейрогуморальной регуляции ЖКТ со стороны центральной нервной системы. В развитии данных расстройств также играют роль микробный дисбиоз, нарушение иммунной функции слизистых оболочек кишечника, висцеральная гиперчувствительность, а также дисрегуляция модулирующего влияния центральной нервной системы на сенсорную и моторную функции кишечника. У каждого пациента вклад этих факторов в развитие заболевания индивидуален, что приводит к высокой степени вариабельности клинической картины ФР ЖКТ. Постоянный прогресс в понимании патогенеза ФР ЖКТ предполагает возможность разработки более эффективных методов диагностики и лечения этих распространенных и значительно снижающих качество жизни состояний [1–4].

Диагностика ФР ЖКТ, проводимая методом исключения, основывается преимущественно на клинической картине, которая характеризуется хроническими симптомами при отсутствии выявляемых структурных или биохимических аномалий, что создает определенные трудности в верификации диагноза. В настоящее время для диагностики ФР ЖКТ применяются Римские критерии IV пересмотра (далее – Римские критерии IV), классифицирующие данные расстройства на основе симптоматики, связанной с поражением различных отделов ЖКТ [1–5].

В Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) специальный код, определяющий ФР ЖКТ, отсутствует, поэтому применяются коды в зависимости от области поражения ЖКТ. Современная классификация ФР ЖКТ, согласно Римским критериям IV, включает следующие группы нарушений.

- А. Расстройства функции пищевода / эзофагальные расстройства.
- В. Гастродуоденальные расстройства.
- С. Расстройства функции кишечника / кишечные расстройства.
- Д. Расстройства центрального генеза, проявляющиеся абдоминальной болью / центрально-

опосредованные расстройства гастроинтестинальной боли.

Е. Расстройства функции желчного пузыря и сфинктера Одди.

Ф. Аноректальные расстройства.

Г. Детские функциональные желудочно-кишечные расстройства у новорожденных.

Н. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта у детей и подростков.

Согласно данным, полученным в 2020 г., распространенность функциональной дисфагии составила 1,2–3,2% [6], функциональной диспепсии – 20,8% [7]. Среди функциональных кишечных расстройств с наибольшей частотой наблюдался функциональный запор (6,6–11,7%), функциональная диарея встречалась значительно реже (1,2–4,7%). Распространенность синдрома раздраженного кишечника (СРК) составила (1,5–4,1%) с более высокими показателями среди женщин [8]. Среди аноректальных расстройств доминировала прокталгия (1,5–5,6%) [6]. Исследования, проведенные Всемирной организацией здравоохранения, выявили высокую частоту перекрестных расстройств среди функциональных заболеваний органов пищеварения. Так, у 42–87% пациентов с СРК диагностируется функциональная диспепсия, а у 49% пациентов с СРК – нарушения моторики билиарного тракта [9].

Таким образом, ФР ЖКТ имеют высокую распространенность и частоту перекреста с тенденцией роста заболеваемости населения в течение последних лет [5], что является предпосылкой разработки эффективных лекарственных средств для лечения этих состояний.

В настоящее время в Российской Федерации не завершено формирование требований к планированию и проведению клинических исследований (КИ) лекарственных препаратов для лечения функциональных расстройств ЖКТ.

Цель работы – систематизация международных подходов к проведению клинических исследований лекарственных средств для терапии функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта с целью последующей разработки руководства по проведению таких исследований в Российской Федерации.

В настоящей статье проанализированы некоторые аспекты планирования и проведения КИ лекарственных средств, применяемых при ФР ЖКТ, описанные в зарубежных и отечественных научных источниках. Работа выполнена методом информационно-аналитического поиска, проведен анализ статей и монографий, опубликованных

в период 2009–2023 гг. и размещенных в библиографических базах РИНЦ, Scopus, PubMed, Wiley. Ключевые слова для поиска: функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта; Римские критерии IV; синдром раздраженного кишечника. Анализировали также российские и зарубежные клинические рекомендации по терапии ФР ЖКТ.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

**Цель, задачи и гипотеза клинических исследований.** Современная методология КИ лекарственных препаратов для лечения ФР ЖКТ определяется Римскими критериями IV [1, 2, 5, 6] и, как и в случаях других лекарственных препаратов, требует строгого соблюдения принципов доказательной медицины и этических стандартов.

Основной задачей планирования КИ является формирование гипотезы о предполагаемом эффекте изучаемого лечения на основе механизма его действия. Очевидно, что ни один терапевтический подход не сможет полностью устранить все симптомы заболевания. В большинстве интервенционных исследований ФР ЖКТ оценивают влияние терапии на облегчение или уменьшение тяжести симптомов, улучшение самочувствия, повышение качества жизни и эффективности использования ресурсов здравоохранения. Главной целью исследования лекарственных препаратов для лечения ФР ЖКТ является определение уровня воздействия лечения на симптомы [10]. Первичные конечные точки исследований должны определять эффективность предлагаемой терапии по отношению к наиболее выраженным клиническим проявлениям, например в случае СРК в качестве конечных точек были предложены боль в животе и нарушения акта дефекации [9].

Особенностью планирования гипотез в случае ФР ЖКТ является то, что исследования эквивалентности или не меньшей эффективности препарата при высокой субъективности оцениваемых показателей и высоком потенциале применения плацебо не могут рассматриваться в качестве основных. Целью исследований лекарственных средств, применяемых при ФР ЖКТ, должно быть доказательство превосходства над стандартной терапией или плацебо [11, 12].

### **Определение популяции и выборки пациентов.**

При выявлении целевой популяции ФР ЖКТ

учитывается выраженность клинических проявлений и характерных для исследуемого заболевания симптомов. Целевая популяция должна включать как можно более широкий спектр пациентов, определяемых Римскими критериями IV. На ранних стадиях разработки лекарственного средства в целях изучения безопасности и эффективности препаратов для всех групп населения КИ проводятся при условии репрезентативного гендерного и этнического представительства пациентов<sup>1</sup>.

При формировании целевых популяций и для дальнейшей фиксации результатов КИ могут использоваться биомаркеры. Следует отметить, что в настоящее время известно немного биомаркеров, обладающих чувствительностью и специфичностью при верификации и оценке ФР ЖКТ, и они не могут быть отнесены к суррогатным конечным точкам, однако их можно использовать для стратификации пациентов. В качестве примера можно привести такие показатели, как общее количество иммунных и тучных клеток; содержание интерферона-гамма в слизистой оболочке толстой кишки; уровни экспрессии Toll-подобного рецептора 4 (Toll-like receptor 4, TLR-4); редкие генетические мутации (например, мутация в гене *GUCY2C*, кодирующем рецептор гуанилатциклазы С в энтероцитах), связанные с функциональной диареей; изменения в содержании белков, формирующих клеточные контакты между эпителиоцитами, и др. [2, 13, 14].

Отбор пациентов для участия в КИ проводится на основе четких требований к определению состояния, которое можно оценить в клинических условиях при дальнейшем применении препаратов. Классификация ФР ЖКТ с помощью Римских критериев IV является на настоящий момент наиболее полной и хорошо зарекомендовавшей себя диагностической системой, обеспечивающей необходимый уровень стандартизации участников, а также позволяющей сопоставить исследования между собой [1, 2, 15, 16]. Критерии включения пациентов в исследование могут различаться при различных состояниях. Так, для исследований СРК, сопровождающегося запором или диареей, рекомендуются<sup>2</sup> разные критерии включения, а для пациентов с СРК, сопровождающимся как запором, так и диареей, требования к включению отсутствуют [8].

<sup>1</sup> Guidance for industry: Irritable bowel syndrome clinical evaluation of drugs for treatment. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2012.

<sup>2</sup> СРМР/ЕWР/785/97 Rev. 1. Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome. EMA; 2014.

При определении критериев невключения пациентов следует учитывать психологические, генетические, биологические, социокультурные факторы. Влияние сопутствующих психологических факторов как предикторов негативной реакции на лечение ФР ЖКТ требует отдельного изучения [5, 17]. Так, например, психологические факторы существенно влияют на эффекты плацебо и ноцебо, поэтому при планировании КИ лекарственных средств, применяемых при ФР ЖКТ, целесообразно рассмотреть критерии невключения, которые могли бы ограничить такую чувствительность участников исследования и искажение оценки эффективности препарата.

При составлении выборки рекомендуется оценивать возможное сочетание нескольких видов ФР ЖКТ (синдромом перекреста), а также сопутствующие соматические и психические расстройства, поскольку эти факторы осложняют оценку эффективности препарата [1, 4, 18].

В протоколе КИ должны быть определены принципы расчета размера выборки [19], в том числе указан минимальный размер эффекта, на выявление которого направлено исследование, величина ошибки I рода, статистическая мощность, позволяющая выявить минимальную величину эффекта, или величина ошибки II рода, а при оценке результатов – стандартное отклонение. Обратная терапевтическому эффекту величина позволяет рассчитать количество пациентов, необходимых для исследования, в результате которого можно выявить пациента с положительным ответом на лечение [10]. При оценке соответствующего размера выборки следует учитывать возможность выбывания пациентов и сообщать о количестве и сроках выбывания таких пациентов из исследования [19].

**Дизайн клинических исследований.** Маскировка участников, исследователей и экспертов при назначении терапии является ключевой особенностью успешного контролируемого исследования [14]. Основная цель ослепления состоит в обеспечении максимальной достоверности измерения первичного результата и предотвращении идентификации препаратов до тех пор, пока не будет исключена возможность возникновения систематических ошибок.

Для улучшения достоверности исследований препаратов у пациентов с ФР ЖКТ необходимо использование независимой экспертизы или стандартизированных опросников, заполняемых интервьюером или самостоятельно как пациентом, так и исследователем [20].

При планировании КИ рекомендуется использовать стратифицированную рандомизацию (например, мужчины по сравнению с женщинами, СРК с запором по сравнению с СРК с диареей).

Оптимальным дизайном проведения КИ новых методов лечения ФР ЖКТ является двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах. Варианты дизайна при исследовании ФР ЖКТ могут состоять в исследовании групп, получающих разные дозы лекарственного препарата, один или более препаратов сравнения; группы с начальным периодом отсутствия терапии и периодом последующего наблюдения после завершения лечения.

Поскольку не существует универсальной терапии ФР ЖКТ, стандартным дизайном КИ препаратов при этом состоянии является исследование нового препарата в сравнении с плацебо для доказательства превосходства над ним. Исследование эквивалентности или не меньшей эффективности проводятся в случае, если новый метод лечения ФР ЖКТ более удобен или экономически выгоден [11, 12].

Изучение плацебо-эффекта вместе с применением ослепления помогает исследователям уменьшить вероятность систематической ошибки при оценке нежелательных реакций. Эффект плацебо хорошо описан в исследованиях ФР ЖКТ, особенно при функциональной диспепсии и СРК, его частота варьирует от 6 до 72% и от 0 до 84% соответственно. Такой эффект отчасти объясняется психологическим воздействием в результате оказываемого пациентам, включенным в исследование, внимания (подробное консультирование, разъяснение механизмов заболевания, мониторинг состояния, свободный доступ к координаторам исследования и лечащим врачам), что в совокупности может оказывать выраженный терапевтический эффект [2, 20–22]. Метаанализ продемонстрировал, что ответ на плацебо регистрируется чаще, когда в качестве показателя оценивается «улучшение симптомов СРК» по сравнению с показателем «уменьшение боли в животе» [20, 21]. Для нивелирования плацебо-эффекта может быть применен метод «вводного периода плацебо», в течение которого все пациенты получали плацебо, и их ответы оценивались с использованием стандартных критериев ответа. В дальнейшем пациенты с ФР ЖКТ, состояние которых «значительно улучшилось» в данный период, исключаются из исследования [22].

При лечении ФР ЖКТ может быть использован перекрестный дизайн КИ, представляющий собой исследование с целью сравнения методов лечения. В ходе такого исследования участники получают два вида лечения в течение определенного периода времени, обычно разделенных периодом «отмывки», в рандомизированном порядке [23]. Перекрестный дизайн может повысить чувствительность КИ препаратов, назначаемых для терапии ФР ЖКТ, и определить оптимальный размер выборки добровольцев для достижения желаемой статистической мощности. Таким образом, перекрестные исследования при терапии ФР ЖКТ наиболее применимы в случаях, когда конечные точки измеряются объективно, период исследования относительно короток, а эффект терапии ожидается непродолжительным.

Для пациентов с тяжелыми симптомами ФР ЖКТ желательна оценка комбинированной терапии. Для каждого препарата требуется формирование соответствующей контрольной группы [10].

Дизайн отмены представляет собой особый тип исследования, в котором все пациенты с ФР ЖКТ получают активное лечение и в заранее определенный период времени классифицируются как отвечающие или не отвечающие на терапию. Последние затем исключаются из КИ, а ответившим на лечение дальнейшее лечение назначают случайным образом активным препаратом или плацебо. Основным недостатком данного дизайна является потенциальный остаточный эффект от активного лечения.

В рекомендациях Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) по КИ препаратов для лечения СРК<sup>3</sup> отдельно выделяют исследования, направленные на установление краткосрочной эффективности, для которых приемлемая продолжительность лечения 4 нед. или более, и исследования, направленные на установление долгосрочной эффективности, для которых рекомендуется продолжительность лечения не менее 6 мес. Для определения продолжительности лечения необходимо рассмотреть вопрос о расширенном наблюдении за пациентом с ФР ЖКТ, учесть периодичность появления симптомов, механизм воздействия препарата. Известен ряд исследований, проводившихся в параллельном дизайне с целью установления долгосрочной эффективности лечения

продолжительностью 6 мес. у пациентов с ФР ЖКТ [24, 25].

КИ могут проводиться для оценки эффективности не только препаратов терапии, но и иных средств, например пробиотиков. КИ пробиотиков требуют соблюдения тех же критериев, дизайна и конечных точек, что и классические исследования фармакологической эффективности [3, 26]. Минимальные требования к исследованиям по применению пробиотиков должны включать оценку присутствия микроорганизмов в кале или в просвете кишечника у пациентов репрезентативной выборки.

**Интерпретация результатов оценки эффективности терапии.** При оценке исходов из-за высокой субъективности симптоматики желудочной и кишечной диспепсии необходимо учитывать мнение пациента. Результаты (исходы), сообщенные пациентом (patient-reported outcome, PRO), используются для описания субъективного статуса в структурированном формате в стандартизированной индивидуальной регистрационной карте [27].

Оценка и изменение отдельных симптомов ФР ЖКТ осуществляются по набору основных признаков, в том числе частоты, тяжести, выраженности и прогнозируемости [28]. Проявление специфических симптомов ФР ЖКТ, в свою очередь, может влиять на осуществление физических, социальных и эмоциональных функций, то есть на качество жизни, связанное со здоровьем (health-related quality of life, HRQOL) [29].

Следует обратить внимание, что все иноязычные опросники, используемые в исследованиях, должны быть переведены на русский язык и валидированы для применения среди русскоязычной категории пациентов. Уровень болевых симптомов, связанных с ФР ЖКТ, оценивается с использованием общего опросника качества жизни EQ-5D [10]. Стандартным опросником для оценки эффективности лечения диспепсии является адаптированная из ранее широко применяемой 5-балльной шкалы глобальная шкала общих симптомов (Glasgow Outcome Scale, GOS) [30]. Тяжесть симптомов со стороны верхних отделов ЖКТ определяют с использованием 7-балльной шкалы Лайкерта. Подробное описание опросников, применяемых в исследованиях, представлено в работе [31].

Римские критерии исторически объединяли «боль» и «дискомфорт» в одни и те же

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

симптомокомплексы. Боль в животе является определяющей характеристикой многих ФР ЖКТ и важным фактором, влияющим на тяжесть симптомов, снижение качества жизни и использование ресурсов здравоохранения. Боль при ФР ЖКТ обычно оценивают по степени тяжести с использованием числовой рейтинговой шкалы. Значительно меньше выявляют другие характеристики боли, в том числе частоту, постоянство, давность, продолжительность, выраженность, прогнозируемость, связь с нарушением моторики, с приемом пищи, перистальтикой кишечника, дефекацией и другими физиологическими процессами. Для измерения боли в животе при СРК рекомендовано использование стандартной 11-балльной числовой оценочной шкалы NRS (numeric rating scale for pain)<sup>4</sup> и оценка дискомфорта и боли отдельно, указывая тип симптома [16].

В некоторых рандомизированных контролируемых исследованиях ФР ЖКТ использовались простые в интерпретации бинарные конечные точки, которые предполагают бивариантный ответ «наличие/отсутствие улучшений состояния». Мнения о корректности использования таких показателей расходятся: Римские критерии IV рекомендуют использование бинарных конечных точек в качестве стандарта для КИ препаратов для лечения СРК и ФР ЖКТ [31], в то время как Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) с осторожностью относится к такой оценке, основываясь на опасениях, связанных с потенциальной зависимостью клинического эффекта от исходной степени тяжести, что приводит к затруднению выявления минимально значимых клинических различий (MCID) [32]. Несмотря на это, анализ данных 12 проведенных КИ с участием 10 тыс. пациентов продемонстрировал валидность бинарного ответа по широкому спектру переменных и возможность оценить с его помощью MCID основных симптомов при заболеваниях ЖКТ [33].

Важной характеристикой является частота и форма стула. Эти показатели являются частью конечных точек, рекомендованных FDA и EMA в КИ лечения СРК. В случае нарушения акта дефекации в исследованиях СРК с преобладанием запора рекомендуется фиксировать частоту стула, с преобладанием диареи — форму стула. Частота стула может фиксироваться пациентом

самостоятельно с использованием следующих оценочных показателей опорожнения: спонтанное опорожнение кишечника (без необходимости ручных манипуляций или слабительных средств), полное спонтанное опорожнение кишечника (полная эвакуация без остаточного ощущения задержки стула) [8].

В качестве валидированного показателя формы стула, который также коррелирует со временем прохождения содержимого через кишечник, используется Бристольская шкала формы стула (Bristol Stool Form Scale, BSFS)<sup>5</sup>. BSFS имеет достаточную достоверность и повышает надежность сообщений пациентов о консистенции стула. Недостатками этой шкалы являются сложность оценки множественных типов формы стула при одном и том же акте дефекации и сложность определения начала и конца дефекации<sup>6</sup>.

Оценку эффективности препаратов терапии ФР ЖКТ усложняют высокая частота реакции на плацебо; наличие симптомов переменного характера, различающихся степенью тяжести; потенциальная необходимость мультифокусной терапии; искажение результатов лечения на фоне препаратов, принимаемых для лечения сопутствующих заболеваний; наличие вреда для здоровья при лечении не угрожающих жизни заболеваний; отсутствие биомаркеров как для диагностики рассматриваемого расстройства, так и для оценки ответа на лечение; отсутствие приемлемых конечных точек для многих ФР ЖКТ [2, 14, 20].

При оценке эффекта лечения также высоки риски систематической ошибки, которая может возникнуть на любой стадии КИ: от планирования до публикации результатов. С учетом анализа практики проведения исследований в других странах к наиболее вероятным систематическим ошибкам могут быть отнесены: субъективизм исследователя, выраженный в решениях о приемлемости методов; изменения в ожидаемой продолжительности лечения пациента; изменения в составе участников; неспецифические эффекты (отношения врача и пациента); регрессия к среднему значению (пациентов обычно включают в набор при наличии максимального числа и выраженности симптомов); предвзятость публикации (авторы с большей вероятностью представляют исследования с положительными результатами, а журналы с большей вероятностью публикуют их).

<sup>4</sup> CPMP/EWP/785/97 Rev. 1. Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome. EMA; 2014.

<sup>5</sup> Синдром раздраженного кишечника. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2021.

<sup>6</sup> Там же.

Для интерпретации результатов КИ препаратов для терапии ФР ЖКТ решающее значение имеет соблюдение режима лечения пациентами. В большинстве исследований в качестве приемлемого порога приверженности лечению, позволяющего достоверно оценить эффективность лечебных мероприятий, принимается уровень 80% [10]. Оценка приверженности лечению может быть выявлена независимо на основе измерения метаболитов лекарственного препарата, подсчета принятых препаратов, мониторинга визитов, электронного мониторинга, мониторинга рецептов, использования систем дистанционного контроля, анкетирования с помощью опросников или мнения врача.

**Стратегии сбора данных.** Для оценки промежуточных результатов лечения СРК FDA и EMA рекомендуют использовать ежедневные дневники, что позволяет минимизировать систематические ошибки и избежать влияния субъективного мнения исследователя. Оценка симптомов может осуществляться в установленное время (например, перед сном) или при проявлении симптомов. Указанная рекомендация может быть распространена и на иные ФР ЖКТ.

Для обеспечения своевременного сбора данных FDA предлагает использовать интерактивный голосовой автоответчик или персональный цифровой помощник. Получению более точной информации о фактическом появлении симптомов и их динамике может способствовать регистрация возникновения симптомов в режиме реального времени с использованием электронных приложений на портативных устройствах [34]. Однако большее значение имеет соблюдение пациентами режима лечения, а преимущества электронных приложений по сравнению с бумажными дневниками требуют доказательств.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Действующая практика планирования, выполнения и проведения клинических исследований лекарственных препаратов, разработанных

для лечения ФР ЖКТ, позволяет выделить ряд фундаментальных подходов к проведению КИ, обеспечивающих соблюдение принципов доказательной медицины.

1. Планирование и выполнение клинических исследований в строгом соответствии с общими требованиями к проведению таких исследований и этическими стандартами.
2. Стандартизация протоколов исследований, обеспечивающая сопоставимость данных и объективность оценки результатов. Главным инструментом определения диагностических стандартов ФР ЖКТ являются Римские критерии IV.
3. Системное применение Римских критериев IV при разработке и оценке терапевтических стратегий, включая выбор целевых симптомов, популяций, критериев включения и исключения участников исследования.
4. Проведение клинических исследований с использованием двойного слепого метода.
5. Целью исследований лекарственных средств должно быть доказательство превосходства исследуемого препарата над стандартной терапией или плацебо.
6. Использование для оценки эффективности лекарственных средств следующих критериев:
  - улучшение симптомов, устанавливаемое с помощью валидированных шкал, подобных шкале оценки симптомов Римских критериев IV;
  - определение качества жизни на основе использования стандартизированных опросников.

Комплекс выделенных фундаментальных принципов разработки программы клинических исследований лекарственных препаратов для лечения ФР ЖКТ позволит обеспечить планирование и выполнение исследований с учетом современных международных подходов, этических стандартов и получить достоверные и научно обоснованные данные об эффективности и безопасности лекарственных средств.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лазебник ЛБ, Голованова ЕВ, Волель БА, Корочанская НВ, Лялюкова ЕА, Мокшина МВ и др. Функциональные заболевания органов пищеварения. Синдромы перекреста. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;(8):5–117. Lazebnik LB, Golovanova EV, Volel BA, Korochanskaya NV, Lyalyukova EA, Mokshina MV, et al. Functional gastrointestinal disorders. Overlap syndrome. Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine and Gastroenterological Scientific Society of Russia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(8):5–117 (In Russ.). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117>
2. Сереброва СЮ, Прокофьев АБ, Журавлева МВ, Еременко НН. Римские критерии IV функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта в оценке взаимозаменяемости лекарственных препаратов: взгляд врача – клинического фармаколога. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2017;7(4):221–7. Serebrova SYu, Prokofiev AB, Zhuravleva MV, Eremenko NN. Rome IV criteria of functional gastrointestinal diseases in evaluation of drugs interchangeability: Through the eyes of a clinical

- pharmacologist. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2017;7(4):221–7 (In Russ.). EDN: [ZWDDTH](#)
3. Минушкин ОН. Новые представления о функциональных расстройствах кишечника и место современных пробиотиков в их лечении. *Медицинский Совет*. 2018;(21):126–31. Minushkin ON. New ideas about functional intestinal disorders and the place of modern probiotics in their treatment. *Medical Council*. 2018;(21):126–31 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-126-131>
  4. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Трухманов АС, Шептулин АА, Лапина ТЛ, Симаненков ВИ, Соколов КА. Воспаление, нарушение моторной функции и висцеральная гиперчувствительность: основные механизмы функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (обзор литературы и резолюция Совета Экспертов). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(1):7–14. Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, Sheptulin AA, Lapina TL, Simanenkov VI, Sokolov KA. Inflammation, impaired motor function and visceral hypersensitivity: the main mechanisms of functional disorders of the gastrointestinal tract (materials of the Expert Council and literature review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(1):7–14 (In Russ.). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-1-7-14>
  5. Голованова ЕВ. Возможности коррекции функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у пациентов с тревожными расстройствами. *ПМЖ*. 2020;28(6):45–8. Golovanova EV. Treatment modalities for functional gastrointestinal disorders in patients with anxiety disorders. *RMJ*. 2020;28(6):45–8 (In Russ.). EDN: [WBYQSV](#)
  6. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation global study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99–114.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.014>
  7. Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: A meta-analysis. *Gut*. 2015;64(7):1049–57. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307843>
  8. Герасимец ЕА, Румянцев НА, Ильин РС, Горячев ДВ. 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):463–73. Gerasimets EA, Romyantsev NA, Ilin RS, Goryachev DV. 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):463–73 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-463-473>
  9. Голованова ЕВ. Функциональные гастроинтестинальные расстройства: подходы к коррекции психосоматических нарушений. *ПМЖ*. 2019;27(5):24–9. Golovanova EV. Functional gastrointestinal disturbances: Ways to psychosomatic correction. *RMJ*. 2019;27(5):24–9 (In Russ.). EDN: [DDNPIU](#)
  10. Irvine EJ, Tack J, Crowell MD, Gwee KA, Ke M, Schmulson MJ, et al. Design of treatment trials for functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1469–80.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.010>
  11. Enck P, Klosterhalfen S. Placebo responses and placebo effects in functional gastrointestinal disorders. *Front Psychiatry*. 2020;11:797. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00797>
  12. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(9):1350–65. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.148>
  13. Camilleri M. Peripheral mechanisms in irritable bowel syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(6):578–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1214185>
  14. Spiller RC. Potential biomarkers. *Gastroenterol Clin North Am*. 2011;40(1):121–39. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2011.01.001>
  15. Duffy M, Boggiano VL, Ganesh R, Mueller M. Functional gastrointestinal disorders. *Prim Care*. 2023;50(3):429–46. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2023.03.006>
  16. Black CJ, Drossman DA, Talley NJ, Ruddy J, Ford AC. Functional gastrointestinal disorders: Advances in understanding and management. *Lancet*. 2020;396(10263):1664–74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32115-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32115-2)
  17. Горячева ЕЕ, Алексеева ОП, Касимова ЛН. Приверженность лечению у пациентов с гастроэнтерологической патологией: роль отдельных факторов. *Казанский медицинский журнал*. 2016;97(1):31–7. Goryacheva EE, Alekseeva OP, Kasimova LN. Treatment compliance in patients with gastrointestinal diseases: Role of certain factors. *Kazan Medical Journal*. 2016;97(1):31–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.17750/KMJ2016-31>
  18. Лычкова АЕ, Самсонов АА, Андреев ДН, Кузнецова ЕИ. Особенности моторной функции желудочно-кишечного тракта при перекресте функциональной патологии. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):333–5. Lychkova AE, Samsonov AA, Andreev DN, Kuznetsova EI. Features of the motor function of the gastrointestinal tract at the cross-functional pathology. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):333–5 (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20751753.2023.5.202210>
  19. Шредер ОВ, Горячев ДВ, Меркулов ВА. Основные принципы расчета необходимой численности участников клинических исследований. Часть 1. Общие подходы (обзор). *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(3):338–50. Shreder OV, Goryachev DV, Merkulov VA. Basic principles for calculating the required number of participants in clinical trials. Part 1. Common approaches (review). *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(3):338–50 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-3-338-350>
  20. Jamshidian F, Hubbard AE, Jewell NP. Accounting for perception, placebo and unmasking effects in estimating treatment effects in randomised clinical trials. *Stat Methods Med Res*. 2014;23(3):293–307. <https://doi.org/doi/10.1177/0962280211413449>
  21. Huang X, Oshima T, Tomita T, Fukui H, Miwa H. Meta-analysis: Placebo response and its determinants in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(11):2184–96. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001397>
  22. Kim SE, Kubomoto S, Chua K, Amichai MM, Pimentel M. “Pre-cebo”: An unrecognized issue in the interpretation of adequate relief during irritable bowel syndrome random drug trials. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(8):686–90. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31825828a7>
  23. Caballero-Mateos AM, López-Hidalgo JL, Torres-Parejo Ú, Hernández-González JM, Quintero-Fuentes MD, Caballero-Plasencia AM, Redondo-Cerezo E. Risk factors for functional dyspepsia, erosive and non-erosive gastroesophageal reflux disease: A cross-sectional study. *Gastroenterol Hepatol*. 2023;46(7):542–52. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2022.12.005>
  24. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, Shiff SJ, Kurtz CB, Currie MG, et al. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(11):1702–12. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.254>
  25. Ducrotte P, Grimaud JC, Dapoigny M, Personnic S, O'Mahony V, Andro-Delestrain MC. On-demand treatment with

- alverine citrate/simeticone compared with standard treatments for irritable bowel syndrome: Results of a randomised pragmatic study. *Int J Clin Pract.* 2014;68(2):245–54. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12333>
26. Haller D, Antoine JM, Bengmark S, Enck P, Rijkers GT, Lenoir-Wijnkoop I. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: Probiotics in chronic inflammatory bowel disease and the functional disorder irritable bowel syndrome. *J Nutr.* 2010;140(3):690S–75S. <https://doi.org/10.3945/jn.109.113746>
  27. Gracie DJ, Ford AC. Using patient-reported outcome measures in gastroenterology: PROMISed land or road to nowhere? *Am J Gastroenterol.* 2016;111(11):1557–8. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.415>
  28. Spiegel BM, Bolus R, Agarwal N, Sayuk G, Harris LA, Lucak S, et al. Measuring symptoms in the irritable bowel syndrome: Development of a framework for clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(10):1275–91. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04464.x>
  29. Jang SH, Choi SC, Kim YS, Ryu HS, Lee SY, Bahk WM. Psychological characteristics and quality of life of patients with upper and lower functional gastrointestinal disorders. *J Clin Med.* 2022;12(1):124. <https://doi.org/10.3390/jcm12010124>
  30. Лазебник ЛБ, Лялюкова ЕА, Алексеенко СА, Самсонов АА, Сереброва СЮ, Цуканов ВВ, Карева ЕН. Обследование пациентов с синдромом диспепсии и изжоги в амбулаторно-поликлинической практике: нужен ли новый опросник терапевту, врачу общей практики. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018;150(2):167–73. Лазебник ЛБ, Лялюкова ЕА, Алексеенко СА, Самсонов АА, Сереброва СЮ, Цуканов ВВ, Карева ЕН. Diagnostic evaluation of patient with dyspepsia syndrome and heartburn by GP and primary care physician: Need of a new & simple questionnaire. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018;150(2):167–73 (In Russ.). EDN: XUXAJN
  31. Ang D, Talley NJ, Simren M, Janssen P, Boeckxstaens G, Tack J. Review article: Endpoints used in functional dyspepsia drug therapy trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(6):634–49. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04566.x>
  32. Spiegel B, Camilleri M, Bolus R, Andresen V, Chey WD, Fehnel S, et al. Psychometric evaluation of patient-reported outcomes in irritable bowel syndrome randomized controlled trials: A Rome Foundation report. *Gastroenterology.* 2009;137(6):1944–53.e1–3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.08.047>
  33. Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MA, Chang L, Chey W, Crowell MD, et al. Rome IV diagnostic questionnaires and tables for investigators and clinicians. *Gastroenterology.* 2016:S0016-5085(16)00180-3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.014>
  34. Pathipati MP, Shah ED, Kuo B, Staller KD. Digital health for functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil.* 2023;35(1):e14296. <https://doi.org/10.1111/nmo.14296>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: И.П. Авакьянц – написание текста рукописи, ответственность за целостность всех частей статьи; Е.А. Герасимец – сбор, анализ и обобщение данных, редактирование текста; Е.С. Петрова – интерпретация результатов, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; Д.В. Горячев – разработка концепции, критический пересмотр текста, 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. *Ilona P. Avakiants* drafted the manuscript and agreed to be accountable for the integrity of all parts of the work. *Evgenii A. Gerasimets* collected, analysed, and summarised data and edited the manuscript. *Elena S. Petrova* interpreted the obtained results, edited the manuscript, and approved the final version for publication. *Dmitriy V. Goryachev* conceptualised the study, critically revised the manuscript, and approved the final version for publication.

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Авакьянц Илона Пулатовна**, канд. мед. наук / **Ilona P. Avakiants**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1851-5542>

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

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

**Петрова Елена Сергеевна**, канд. мед. наук / **Elena S. Petrova**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9981-7306>

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

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

Поступила 26.08.2024

После доработки 30.10.2024

Принята к публикации 04.12.2024

Received 26 August 2024

Revised 30 October 2024

Accepted 4 December 2024