



И.А. Проскурина
Т.Е. Горская
Р.С. Ильин
Д.В. Горячев

Программа клинических исследований лекарственных препаратов для лечения хронического запора: анализ руководства 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

✉ Горская Татьяна Евгеньевна; gorskayate@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Хронический запор — широко распространенное заболевание, приводящее к существенному ухудшению качества жизни пациентов и требующее значительных прямых и косвенных расходов на диагностику и лечение. Ограниченное количество доступных эффективных лекарственных препаратов (ЛП) для лечения хронического запора, проблемы с их переносимостью и безопасностью при длительном применении обуславливают необходимость разработки и проведения клинических исследований (КИ) новых эффективных ЛП для лечения этого заболевания. В настоящее время в Российской Федерации и в других государствах — членах Евразийского экономического союза (ЕАЭС) отсутствуют рекомендации, регламентирующие вопросы планирования и проведения КИ новых ЛП для лечения хронического запора.

ЦЕЛЬ. Оценка возможности использования зарубежных методических подходов для подготовки руководства по планированию программы КИ новых лекарственных препаратов для лечения хронического запора.

ОБСУЖДЕНИЕ. Проведен анализ основных положений руководства Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) по КИ новых ЛП для лечения хронического запора. Определены особенности проведения фармакологических исследований и подтверждающих КИ (выбор популяции исследования, дизайна и длительности КИ, выбор первичных и вторичных конечных точек для оценки эффективности, оценка безопасности), а также особенности проведения подтверждающих КИ у детей и пациентов пожилого возраста.

ВЫВОДЫ. Положения Руководства EMA соответствуют всем требованиям, необходимым при планировании программы КИ, и могут быть положены в основу руководства, разрабатываемого для проведения КИ в Российской Федерации и государствах — членах ЕАЭС.

Ключевые слова: хронический запор; клиническое исследование; лекарственный препарат; эффективность; безопасность; руководство; Европейское агентство по лекарственным средствам; EMA; слабительные средства

Для цитирования: Проскурина И.А., Горская Т.Е., Ильин Р.С., Горячев Д.В. Программа клинических исследований лекарственных препаратов для лечения хронического запора: анализ руководства Европейского агентства по лекарственным средствам. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(2):229–240. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-734>

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.

Irina A. Proskurina 
Tatiana E. Gorskaya 
Roman S. Ilin 
Dmitriy V. Goryachev 

Planning a Clinical Trial Programme for Medicinal Products for Chronic Constipation: An Analysis of the European Medicines Agency Guideline

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

✉ Tatiana E. Gorskaya; gorskayate@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Chronic constipation is a widespread condition associated with substantial direct and indirect costs for diagnosis and treatment and a significant reduction in the quality of life of patients. There is a need for the development and clinical studies of novel medicinal products for chronic constipation due to the limited availability of effective treatment options and concerns regarding the long-term safety and tolerability of these options. Currently, the Russian Federation and other Member States of the Eurasian Economic Union (EAEU) lack guidelines governing the design and conduct of clinical trials of new medicinal products for chronic constipation.

AIM. This study aimed to analyse the relevant international approaches and methods as a potential basis for drafting a regional guideline for planning clinical trial programmes for novel medicinal products for chronic constipation.

DISCUSSION. This study analysed the main provisions of the European Medicines Agency (EMA) outlined in the Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of chronic constipation (including opioid-induced constipation) and for bowel cleansing. The authors identified special considerations for conducting pharmacology studies and confirmatory clinical trials (selection of the clinical trial population, design, and duration; selection of primary and secondary efficacy endpoints; and safety assessment). Additionally, the authors highlighted special considerations for confirmatory clinical trials in paediatric and geriatric populations.

CONCLUSIONS. The EMA guideline covers all the requirements that are necessary for designing a clinical trial programme for a novel medicinal product for chronic constipation. Therefore, the EMA guideline can inform the ongoing development of the corresponding guideline for the Russian Federation and other EAEU Member States.

Keywords: chronic constipation; clinical trial; medicinal product; efficacy; safety; guidelines; European Medicines Agency; EMA; laxatives

For citation: Proskurina I.A., Gorskaya T.E., Ilin R.S., Goryachev D.V. Planning a clinical trial programme for medicinal products for chronic constipation: An analysis of the European Medicines Agency Guideline. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(2):229–240. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-734>

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

Хронический запор является одним из наиболее частых желудочно-кишечных расстройств. Его частота составляет 11–18% в популяции в целом, с широкой вариабельностью в зависимости от этиологии и патогенеза, пола, географического региона, расы и сопутствующего

приема лекарственных препаратов (ЛП). Запор чаще встречается у женщин, пациентов пожилого возраста и людей с низким социально-экономическим статусом¹. У женщин пожилого возраста тяжелый запор наблюдается чаще, чем у мужчин [1]. Кроме того, женщины гораздо чаще прибегают к приему

¹ EMA/CHMP/336243/2013. Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of chronic constipation (including opioid induced constipation) and for bowel cleansing. CHMP; 2013.

слабительных препаратов при обращении за медицинской помощью по поводу запора [2]. Распространенность хронического запора с возрастом прогрессирует [3, 4]. Имеются данные о том, что у лиц старше 60 лет хронический запор встречается чаще (в 36% случаев)², чем у более молодых пациентов.

Из-за своей широкой распространенности и хронического длительного течения хронический запор является глобальной медико-социальной проблемой, поскольку увеличивает как прямые затраты, связанные с диагностикой и лечением, так и косвенные затраты на лечение пациентов [5]. Негативные изменения в физическом, психологическом и эмоциональном состоянии при хроническом запоре у взрослых и детей подтверждаются результатами широкомасштабных исследований [6]. Клинические проявления хронического запора (низкая частота дефекаций, затруднение дефекации, неполноценная дефекация) серьезно влияют на качество жизни пациентов, которое сравнимо с качеством жизни пациентов с сахарным диабетом, артериальной гипертензией и депрессией³. Все это обуславливает актуальность проблемы лечения хронического запора для современной клинической медицины [7, 8].

Одним из путей решения данной проблемы являются разработка и внедрение в клиническую практику новых ЛП. В процессе разработки перед исследователями встает много вопросов и задач, в том числе при планировании и проведении программы клинических исследований (КИ) данных ЛП. В настоящее время в Российской Федерации и в других государствах — членах ЕАЭС отсутствуют рекомендации по проведению КИ новых ЛП для лечения хронического запора.

В странах Европейского союза проведение КИ ЛП для лечения хронического запора регламентируется требованиями руководства Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA)⁴.

Цель работы — оценка возможности использования зарубежных методических подходов к подготовке руководства по планированию программы КИ новых ЛП для лечения хронического запора в Российской Федерации и других государствах — членах ЕАЭС.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Современные подходы к терапии хронического запора

Запор — комплекс симптомов, связанных с уменьшением частоты актов дефекации (менее трех раз в неделю), изменением консистенции каловых масс (твердые, фрагментированные), избыточным натуживанием, а также ощущением неполного опорожнения прямой кишки⁵ [7]. Основным симптомом запора является консистенция каловых масс, соответствующая 1 и 2 типу по Бристольской шкале формы стула (Bristol Stool Form Scale) («отдельные твердые комочки кала в виде «орешков» и «кал нормальной формы, но с твердыми комочками») [9]. Выделяют острый запор, длительность которого не превышает 7 сут, и хронический запор, при котором продолжительность симптомов запора превышает 3 мес. [7].

Для постановки диагноза «хронический запор» рекомендуется использовать Римские критерии IV пересмотра [10], которые определяют функциональный запор у взрослых пациентов наличием как минимум двух из следующих признаков: натуживание, комковатый или твердый стул, ощущение неполного опорожнения прямой кишки, ощущение аноректальной обструкции, ручные манипуляции для облегчения дефекации (они должны присутствовать как минимум в 25% случаев дефекации) и менее трех дефекаций в неделю. Для постановки диагноза хронического запора эти критерии должны наблюдаться в течение последних 3 мес. с появления симптомов не менее чем за 6 мес. до постановки диагноза.

Кроме того, при постановке диагноза «хронический запор» следует учитывать, что при хроническом запоре жидкий стул может наблюдаться лишь в редких случаях без применения слабительных средств, а также следует исключить диагноз синдрома раздраженного кишечника [10].

Патогенез хронического запора является многофакторным и зависит от типа питания, генетической предрасположенности, перистальтики толстой кишки и всасывания, принимаемых пациентами ЛП, в том числе для лечения иных заболеваний, а также поведенческих и других факторов [11]. Развитию запора способствует

² Запор. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

³ Там же.

⁴ ЕМА/CHMP/336243/2013. Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of chronic constipation (including opioid induced constipation) and for bowel cleansing. CHMP; 2013.

⁵ Запор. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

низкий социально-экономический статус, низкий уровень образования родителей, недостаточная физическая активность, депрессия, пережитое физическое и сексуальное насилие, образ жизни и др. [12, 13].

Хронический запор подразделяют на первичный (функциональный) и вторичный (обусловленный морфологическими изменениями кишечника)⁶.

В основе первичного хронического запора могут лежать алиментарные и поведенческие факторы, а также первичное нарушение моторики толстой кишки и координации мышечного аппарата, обеспечивающих дефекацию [14]. Частые причины первичного хронического запора состоят в недостатке потребления клетчатки (фруктов, овощей и других продуктов, содержащих клетчатку), питьевой воды или других жидкостей. В этих случаях хронический запор обычно не является серьезной проблемой, его можно контролировать, корректируя привычки в питании и образе жизни. Исследования показали, что диета с высоким содержанием клетчатки может увеличить массу стула, что приводит к сокращению времени прохождения через толстую кишку, в то время как диета с низким содержанием клетчатки вызывает задержку дефекации [15].

Вторичный хронический запор может быть обусловлен приемом ЛП, индуцирующих запор, включая опиоидные анальгетики, жаропонижающие препараты, антихолинергические препараты, антидепрессанты, противосудорожные препараты, нейролептики, пищевые добавки, содержащие железо и кальций, и др. [16, 17]. Также вторичный хронический запор может быть связан с механическими причинами (структура толстой кишки, прямой кишки или заднего прохода; мегаколон; ректоцеле; псевдообструкция кишечника; дивертикулез и аномальное сужение кишечника или прямой кишки); органическими причинами (колоректальный рак; облучение кишечника; дивертикулит; заворот сигмовидной или слепой кишки; образования в кишечнике; воспалительный, ишемический или хирургический стеноз), а также системными и психическими заболеваниями (сахарный диабет, гиперкальциемия, порфирия, гипотиреоз, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, склеродермия, амилоидоз, инсульт, травма спинного мозга, параплегия, депрессия, тревога, расстройства пищевого поведения и др.) [7, 18].

С учетом состояния мышц тазового дна, а также времени транзита содержимого по кишечнику первичный хронический запор подразделяют на три группы: запор с нормальным транзитом (частота 50%); запор, связанный с нарушением акта дефекации (частота 30%); запор, связанный с замедлением транзита (частота 20%) [14, 19, 20]. Большинство клинических случаев первичного хронического запора представлено хроническим идиопатическим запором, запором с нормальным транзитом [7].

На протяжении последних двух десятилетий основные принципы терапии хронического запора существенно не изменились. Подходы к терапии хронического запора отражены в Клинических рекомендациях «Запор», одобренных Научно-практическим Советом Минздрава России (последний пересмотр — июль 2024 г.)⁷, и включают в себя изменение образа жизни (увеличение физической нагрузки), диетотерапию, потребление жидкости до двух литров в сутки и прием слабительных ЛП. Публикационная активность в отношении КИ ЛП для лечения этого заболевания в основном отмечалась более 15 лет назад, однако именно эти данные легли в основу современных Клинических рекомендаций.

Диетотерапия при хроническом запоре заключается во включении в пищевой рацион растительных волокон и лигнина⁸. Результаты 16 рандомизированных КИ показали эффективность при функциональном запоре таких растительных волокон, как полидекстроза, подорожника овального семян оболочка (псиллиум), инулин, галактоолигосахариды, пектин, пшеничные отруби, а также комбинированные составы, включающие инулин с гуаровой камедью и инулин с мальтодекстрином [21]. Результаты 31 КИ по изучению эффективности различных слабительных препаратов у лиц пожилого возраста показали, что по эффективности ЛП, содержащие подорожника овального семян оболочку, не уступали макроголу, но значительно превосходили лактулозу⁹. Диета с повышенным содержанием растительных волокон может улучшить состояние пациентов с нормальными транзитом по толстой кишке и аноректальной функцией, в то время как состояние пациентов с замедленным транзитом по толстой кишке при увеличении количества растительных волокон не улучшается. Увеличение потребления растительных волокон может усилить проявление запора из-за

⁶ Запор. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

⁷ Там же.

⁸ Там же.

⁹ Там же.

возникновения метеоризма в результате усиления газообразования [22].

Пациентам с запором для нормализации стула также рекомендуется включение в рацион пребиотиков (в виде биологических активных добавок к пище) [23, 24], а также обогащенных пробиотиками функциональных пищевых продуктов [25]. Считается, что при применении пребиотиков отсутствуют серьезные нежелательные реакции, однако их прием может привести к развитию осмотической диареи и метеоризма [24].

Пациентам с хроническим запором, у которых диетические мероприятия, а также применение ЛП, содержащих растительные волокна, оказываются неэффективными, рекомендуется проведение медикаментозной терапии. Медикаментозная терапия включает назначение патогенетических и симптоматических средств, а также ЛП для профилактики развития осложнений. Назначение этиотропного лечения возможно только после постановки окончательного диагноза. В случае первичного хронического запора может быть назначена только патогенетическая терапия [7]. Основной целью медикаментозного лечения пациентов с хроническим запором являются нормализация консистенции стула и восстановление пассажа содержимого по кишечнику.

В качестве препаратов первой линии с целью нормализации стула рекомендуется применение одного из следующих ЛП: макрогола, лактулозы или лактитола, способствующих размягчению и увеличению кишечного содержимого. В связи с благоприятным профилем безопасности осмотические слабительные ЛП можно применять у беременных и кормящих женщин.

С целью нормализации стула пациентам с хроническим запором рекомендуется краткосрочное (2 нед.) применение стимулирующих (контактных) слабительных ЛП (бисакодил, натрия пикосульфат, сеннозиды А и В), которые усиливают перистальтику за счет стимуляции нервных окончаний слизистой оболочки кишечника¹⁰.

При недостаточной эффективности стимулирующих слабительных ЛП для устранения основ-

ных симптомов хронического запора у взрослых пациентов рекомендуется применение в течение 4–6 нед. прукалоприда, действующего на серотониновые рецепторы¹¹. Эффективность и безопасность прукалоприда подтверждены в трех крупных рандомизированных контролируемых КИ [26]. Прукалоприд одобрен с 2009 г. в европейских странах и с 2012 г. — в Российской Федерации. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы два ЛП прукалоприда¹².

При доказанной эффективности слабительных средств, рекомендованных для лечения хронического запора, имеются ограничения их длительного применения в связи с развитием нежелательных реакций. Применение осмотических слабительных ЛП может приводить к электролитным нарушениям у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или нарушением функции почек. Лактулоза и лактитол могут вызывать вздутие живота и метеоризм¹³. Стимулирующие слабительные ЛП часто вызывают не нормализацию стула, а диарею со схваткообразной болью в животе и метеоризмом; приводят к развитию электролитных нарушений (гипокалиемия); обуславливают возникновение дегенеративных изменений клеток мейсснеровского и ауэрбаховского сплетений; вызывают эффект привыкания и способствуют развитию «синдрома ленивого кишечника» [27], поэтому длительный прием стимулирующих слабительных ЛП (более двух недель) не рекомендуется¹⁴.

Применение ЛП на основе сенны нежелательно в связи со свойством этого препарата вызывать псевдомеланоз толстой кишки¹⁵. Учитывая токсические эффекты, в США препараты сенны изъяты из аптечной сети [28]. Несмотря на подтвержденный профиль эффективности и хорошую переносимость прукалоприда, данные о его применении ограничены у пациентов с тяжелыми и клинически нестабильными сопутствующими заболеваниями печени, легких; сердечно-сосудистыми, неврологическими, эндокринными, онкологическими заболеваниями; психическими расстройствами; СПИДом. В связи с этим у данных пациентов прукалоприд следует применять с осторожностью¹⁶.

¹⁰ Там же.

¹¹ Там же.

¹² <https://grls.minzdrav.gov.ru/GRLS.aspx?isfs=0®type=1.6&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1&MnnR=%d0%bf%d1%80%d1%83%d0%ba%d0%b0%d0%bb%d0%be%d0%bf%d1%80%d0%b8%d0%b4&token=ef46f764-0196-4ab0-a31a-3010bf14b4a0>

¹³ Запор. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

¹⁴ Там же.

¹⁵ Там же.

¹⁶ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8e4f134d-e6b8-4762-83ec-59a1d41ea832

Ограниченное количество доступных эффективных ЛП для лечения хронического запора, проблемы с их переносимостью и безопасностью при длительном применении приводят к необходимости поиска новых эффективных и безопасных ЛП для лечения хронического запора.

Основные требования руководства ЕМА к программе клинических исследований лекарственных препаратов для лечения хронического запора

Программа КИ новых (оригинальных) ЛП зависит от типа, предполагаемых механизмов действия препарата, показаний к применению, профиля безопасности и других факторов и включает фармакологические исследования (I фаза), поисковые терапевтические КИ (II фаза), подтверждающие терапевтические КИ (III фаза)¹⁷.

Фармакологические КИ. На ранних стадиях разработки потенциальных ЛП для лечения хронического запора следует оценить фармакодинамические свойства препарата в отношении влияния на кишечный транзит, частоту стула и консистенцию кала.

Изучение влияния ЛП на желудочно-кишечный транзит (и/или части общего транзита, обычно транзита в толстой кишке) следует проводить у здоровых добровольцев и пациентов (отдельно для пациентов с запором с замедленным транзитом и запором с нормальными транзитом) с использованием рентгеноконтрастных маркеров [29], гамма-сцинтиграфии беспроводных капсул (на основе оценки pH) или комбинации этих методов.

Влияние ЛП на общий транзит по желудочно-кишечному тракту (ЖКТ) и/или толстой кишке должно быть соотнесено с наблюдением за симптомами хронического запора (например, за консистенцией стула, частотой дефекации и другими симптомами) и оценкой каловых масс (например, массой стула, содержанием электролитов и т.д.), а также давлением в прямой кишке [30], поскольку не всегда наблюдается прямая зависимость.

При проведении первого КИ ЛП необходимо исключение пациентов с нарушением дефекации. Для оценки зависимости фармакодинамических свойств ЛП от пола пациента на данном этапе

разработки ЛП в КИ должны быть включены субъекты обоего пола.

Поисковые терапевтические КИ. При проведении поисковых КИ новых ЛП для лечения хронического запора необходимо руководствоваться общими принципами проведения таких КИ¹⁸.

Подтверждающие терапевтические КИ. Целью подтверждающих КИ новых ЛП для лечения хронического запора являются изучение и оценка их эффективности и безопасности в сравнении с плацебо или активным контролем и подтверждение превосходства эффективности ЛП по сравнению с плацебо и, по крайней мере, не меньшей эффективности нового ЛП по сравнению с активным контролем.

Популяция КИ. Пациент должен соответствовать двум или более из следующих трех критериев¹⁹:

- натуживание как минимум в 25% эпизодов дефекации, степень тяжести — менее 3 или 4 баллов по 5-балльной шкале;
- комковатый или твердый стул как минимум в 25% случаев дефекации;
- менее трех дефекаций в неделю.

Пациент должен соответствовать всем следующим требованиям:

- жидкий стул редко наблюдается без применения слабительных ЛП;
- нормальный тонус сфинктера прямой кишки при пальцевом ректальном исследовании;
- недостаточно критериев для постановки диагноза «синдром раздраженного кишечника»;
- отсутствуют другие причины запора (например, прием некоторых ЛП).

У пациента могут наблюдаться дополнительные симптомы:

- ощущение неполной дефекации как минимум в 25% случаев дефекации;
- ощущение аноректальной обструкции как минимум в 25% случаев дефекаций;
- ручные манипуляции для облегчения как минимум 25% дефекаций (например, пальцевое опорожнение, поддержка тазового дна).

Указанные критерии должны соблюдаться при проведении скрининга пациентов (путем сбора анамнеза) и на начальном этапе КИ. На начальном этапе КИ количество дефекаций не должно превышать 5 за 2 нед.

¹⁷ CPMP/ICH/291/95. Note for guidance on general considerations for clinical trials. EMA; 1998.

¹⁸ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 12.03.2019 № 8 «О Руководстве по подбору дозы лекарственных препаратов».

CPMP/ICH/378/95. Note for guidance on dose response information to support drug registration. EMA; 1994

¹⁹ CPMP/ICH/378/95. Note for guidance on dose response information to support drug registration. EMA; 1994.

У пациентов с идиопатическим запором следует исключить вторичные причины запора путем соответствующего сбора анамнеза и оценки сопутствующей симптоматики. При недавно возникшем запоре следует проверить наличие тревожных симптомов (быстрая потеря массы тела, примесь крови в кале, изменение формы или цвета кала) и сдать анализ кала на наличие крови.

Все пациенты должны быть обследованы на предмет выраженной дегидратации; полного отсутствия содержания в рационе пищевых волокон, содержащих клетчатку; уровня физической нагрузки. При наличии дегидратации необходимо проведение срочного восстановления водно-электролитного баланса. Все пациенты должны получить стандартные рекомендации в отношении потребления жидкости, а также питания и физических упражнений перед включением в КИ.

Дизайн подтверждающего клинического исследования. Подтверждающие КИ ЛП для лечения хронического запора должны быть рандомизированными, контролируемыми, двойными слепыми в параллельных группах. Как правило, препаратом сравнения в подтверждающих КИ является плацебо, поскольку для вывода об общем соотношении «польза–риск» ЛП бывает достаточно сравнить профиль эффективности и безопасности ЛП и плацебо. В дополнение к плацебо-контролируемым КИ могут быть актуальны дизайны с использованием активного контроля. Следует рассмотреть возможность проведения хотя бы одного КИ с использованием дополнительного активного ЛП сравнения из-за широкой доступности таких ЛП, их доказанной эффективности и безопасности, а также широкого применения. Если включен активный ЛП сравнения, то в зависимости от выбора ЛП сравнения и свойств исследуемого ЛП целью КИ должно быть документирование не меньшей эффективности исследуемого ЛП по отношению к активному ЛП в дополнение к информации о «чувствительности анализа», показывающей существенное отличие от плацебо также для активного контроля. При сравнении нового ЛП с активным контролем приемлемая гипотеза превосходства.

КИ должны быть достаточно продолжительными (не менее 3 мес.) для определения устойчивости ответа и оценки потенциально позднего отказа от участия пациентов в КИ. В зависимости от механизма и скорости наступления действия продолжительность КИ может быть продлена

до 6 мес. После окончания периода лечения следует включить дополнительный период наблюдения продолжительностью не менее 4 нед. для оценки эффекта отмены лечения и/или удержания эффекта лечения.

Все подтверждающие КИ должны включать вводную фазу продолжительностью не менее 2 нед., в течение которой прекращается любое предыдущее активное лечение, за исключением ЛП неотложной помощи, и документируется полное соответствие пациента критериям включения. В случае если имеется отсутствие ответа на стандартные слабительные ЛП, активную терапию с недостаточным ответом следует проводить во время вводной фазы.

Дизайн, описанный выше, применим только в случае изучения эффективности и безопасности ЛП в популяции пациентов с болью, не связанной со злокачественной опухолью, при которой применяются опиоидные анальгетические ЛП. Если проводятся исследования безопасности или эффективности у пациентов со злокачественными заболеваниями при запорах, вызванных опиоидными препаратами, по этическим причинам возможны следующие изменения дизайна КИ:

- сокращение периода скрининга;
- отмена вводной фазы КИ, в течение которой прекращается любое предыдущее активное лечение;
- сокращение периода рандомизированного лечения. Обычно для адекватной оценки эффективности и безопасности может потребоваться как минимум 4-недельный период лечения.

Обоснованным препаратом сравнения в КИ ЛП для лечения запоров, вызванных опиоидными препаратами, является плацебо.

Критерии оценки эффективности. Обоснованной первичной конечной точкой является изменение частоты дефекации по сравнению с исходным уровнем. Может быть использована первичная конечная точка, основанная на полной спонтанной дефекации (полная дефекация без применения какой-либо «терапии спасения» или любого другого слабительного ЛП, включая клизму или суппозитории в течение 24 ч до дефекации). Оценка полных спонтанных дефекаций может даже быть более чувствительной для выявления различий (между активным препаратом и плацебо, а также между различными дозами ЛП), чем оценка только спонтанных дефекаций.

Для оценки первичной конечной точки учитывается ответ, определяемый как «минимум 3 полные спонтанные дефекации в неделю, и увеличение количества полных спонтанных дефекаций как минимум на 1 в неделю по сравнению с исходным уровнем».

Оценка первичной конечной точки должна основываться на общей частоте ответа, равного 75%, в зависимости от общей продолжительности КИ (в неделях), включая устойчивый ответ, определяемый как «соответствие указанным критериям в течение последних 4 недель лечения».

Использование других первичных конечных точек потребует тщательного обоснования.

Вторичные конечные точки:

- оценка частоты полных спонтанных дефекаций и спонтанных дефекаций (количественная оценка);
- оценка консистенции каловых масс (с помощью Бристольской шкалы формы стула);
- оценка дополнительных симптомов (напряжение, полнота опорожнения прямой кишки, ощущение аноректальной непроходимости, боль и дискомфорт, а также ручные манипуляции для облегчения дефекации);
- частично валидированные шкалы, оценивающие симптомы запора (такие как Индекс функции кишечника (BFI), Дневник функции кишечника (Дневник BF) и т.д.), PAC-SYM и т.д.;
- валидированные шкалы, такие как шкала «Глобальное впечатление от изменений» (PGIC) и т. д.;
- оценка качества жизни с помощью опросников (например, SF-36; SF-12), а также опросников, специфичных для конкретных заболеваний (например, PAC-QOL);
- использование «терапии спасения»;
- время до первой спонтанной дефекации или полной спонтанной дефекации после первого применения.

Для того чтобы избежать снижения мощности исследования при оценке эффективности опиоидных ЛП, при анализе используется числовая шкала. Обычно применяется критерий, основанный на частоте дефекации, однако могут быть использованы и дополнительные критерии, такие как спонтанность и полнота дефекации, нормальная консистенция каловых масс и др.

Клинические исследования в особых группах пациентов. При проведении КИ у детей необходимо

учитывать общие принципы проведения КИ в педиатрической популяции²⁰. Запор в детском возрасте считается распространенным заболеванием, на которое приходится 3% всех обращений к врачам-педиатрам и 25–30% к детским гастроэнтерологам. Считается, что пик заболеваемости запором у детей приходится на период приучения к туалету (возраст 2–4 года). Хотя заболеваемость считается очень низкой в первый год жизни, показатели частоты выявления запора у детей с возрастом растут, достигая максимальной распространенности у детей школьного возраста (от 17 до 34%)²¹.

Органические причины запора редки и обычно выявляются в раннем детстве. 95% запоров у детей являются функциональными, так как они развиваются вследствие приобретенного поведения, заключающегося в прерывании процесса дефекации с циклами задержки стула, приводящих к запорам, застою каловых масс и недержанию каловых масс из-за переполнения кишечника²².

Для постановки диагноза функционального запора у детей рекомендуется использовать Римские критерии IV пересмотра, в которых описаны отдельные диагностические критерии для младенцев, детей до 4 лет и детей старше 4 лет и подростков [10, 31].

Диагностические критерии функционального запора у детей [32]:

У детей до 4 лет должны отмечаться в течение 1 мес. как минимум два из следующих симптомов:

- не более двух дефекаций в неделю;
- в анамнезе эпизод вынужденной задержки стула;
- болезненность при акте дефекации или плотные каловые массы в анамнезе;
- в анамнезе каловые массы большого диаметра;
- наличие большого количества каловых масс в прямой кишке (копростаз).

У детей, имеющих туалетные навыки на момент постановки диагноза, могут быть использованы следующие дополнительные критерии:

- как минимум 1 эпизод недержания кала в неделю после приобретения гигиенических навыков;
- в анамнезе каловые массы большого диаметра, которые могут засорять унитаз.

²⁰ ICH E11(R1). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population. EMA; 2018.

²¹ ЕМА/CHMP/336243/2013. Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of chronic constipation (including opioid induced constipation) and for bowel cleansing. CHMP; 2013.

²² https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8e4f134d-e6b8-4762-83ec-59a1d41ea832

Диагностические критерии у детей старше 4 лет и подростков в целом аналогичны критериям диагностики хронического запора у детей младшего возраста. Они должны включать не менее двух из следующих событий, происходящих минимум 1 раз в нед. в течение минимум 1 мес. при недостаточности критериев для постановки диагноза «синдром раздраженного кишечника»:

- не более двух дефекаций в туалете в неделю у ребенка в возрасте более 4 лет (после приобретения туалетных навыков);
- не менее 1 эпизода недержания кала в неделю;
- в анамнезе особая поза или поведение при акте дефекации (ребенок приседает стоя, прячется и т. д.) или удерживание кала ребенком;
- болезненность при акте дефекации, плотные каловые массы в анамнезе;
- наличие большого количества каловых масс в прямой кишке (копростаз);
- в анамнезе каловые массы большого диаметра, которые могут засорять унитаз.

Из-за различий в патофизиологии запора у детей и взрослых у детей необходимо проведение отдельных КИ.

КИ ЛП, применяемых для лечения функциональных запоров у детей, как правило, редки и отличаются низким качеством [33, 34]. Два систематических обзора показали, что результаты разных КИ слабительных ЛП у детей с запором значительно различаются между собой [35, 36]. Дизайны КИ также различаются. Эта разница в результатах КИ и определениях критериев эффективности терапии затрудняет сравнение результатов КИ и проведение метаанализов. Необходимость в подготовке рекомендаций по дизайну КИ у детей очевидна [37].

В зависимости от механизма действия могут также потребоваться отдельные КИ по подбору дозы. Для препаратов местного действия подбор дозы может быть особенно трудным. Для обоснования доз могут использоваться модели на животных или *in vitro*, а также опыт применения существующих слабительных ЛП²³.

В КИ следует включить детей всех возрастных групп от 0 до 18 лет в достаточном количестве²⁴. Из-за необходимости использования разных конечных точек и форм оценки КИ следует проводить в отдельных возрастных группах: дети

до приобретения навыков пользования туалетом (до 4 лет); дети дошкольного возраста (от 4 до 7 лет); дети младшего школьного возраста (от 7 до 11 лет); дети старшего возраста и подростки (от 12 до 18 лет).

Рекомендуется проведение рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований в параллельных группах [37].

Первичные и вторичные конечные точки эффективности могут отличаться в разных возрастных группах. Однако оценка эффективности во всех возрастных группах должна обязательно включать оценку частоты дефекаций и всех других критериев функционального хронического запора.

У детей старшего школьного возраста и подростков дополнительные вторичные конечные точки (показатели полноты дефекации, боль или глобальные шкалы) соответствуют таковым у взрослых пациентов. У детей младшего возраста может потребоваться разработка соответствующих возрасту вопросников (или их применение, если таковые имеются). У детей младше 5 лет оценка эффективности обычно должна основываться на информации, полученной от лиц, осуществляющих уход.

Продолжительность КИ эффективности в детской популяции может составлять 8 нед. только в тех случаях, когда уже доступны данные изучения долгосрочной безопасности у взрослых.

Около 50% пациентов детского возраста с функциональными запорами выздоравливают в течение 6–12 мес. Таким образом, чтобы полностью учесть пациентов, не выздоравливающих и, следовательно, нуждающихся в длительной терапии, и документировать долгосрочную безопасность, следует проводить дополнительные расширенные исследования продолжительностью 10 мес. (общая продолжительность КИ должна составлять 12 мес.).

Распространенность хронического запора у людей *пожилого возраста* старше 65 лет выше, и к концу жизни она увеличивается до 74% [38, 39]. У пожилых людей чаще развиваются нежелательные реакции при приеме слабительных ЛП [40], кроме того, люди пожилого возраста чаще получают различные сопутствующие ЛП, что делает необходимым изучение вопроса взаимодействия лекарственных средств. Таким образом, включение в подтверждающие КИ

²³ EMA/CHMP/336243/2013. Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of chronic constipation (including opioid induced constipation) and for bowel cleansing. CHMP; 2013.

²⁴ ICH E11(R1). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population. EMA; 2018.

пациентов старше 65 лет является обоснованным. Рекомендуется формировать исследуемую популяцию в соответствии с естественным распределением пациентов разного возраста.

Пол. Распространенность хронического запора у женщин примерно в 2 раза выше, чем у мужчин. В проведенных ранее КИ ЛП для лечения хронического запора были включены преимущественно лица женского пола (более 80%). Однако чтобы результаты КИ были репрезентативными, в КИ должны быть включены как минимум около 30% пациентов мужского пола.

Гендерные различия следует оценивать на ранних этапах разработки ЛП, и, если различия обнаружены, может потребоваться разработка программ КИ отдельно для пациентов мужского и женского пола (например, с разными режимами дозирования). Если значимых различий не ожидается, популяцию следует стратифицировать по полу. Исключение пациентов мужского или женского пола из программы КИ ЛП не является целесообразным, если только это не оправдано значительным снижением ожидаемой эффективности или значительным увеличением потенциальных рисков.

Оценка безопасности. Основное внимание при оценке безопасности должно быть уделено оценке нежелательных явлений со стороны ЖКТ, особенно если такие явления могут быть следствием первичной фармакодинамики нового ЛП, которая влияет на моторику ЖКТ и секрецию/абсорбцию, что приводит к изменению частоты дефекации и консистенции каловых масс.

Таким образом, при изучении безопасности фармакотерапии следует рассматривать частоту возникновения диареи и ее последствия, а именно возможную потерю воды (обезвоживание), электролитов, изменение кислотно-щелочного баланса. Целью исследований безопасности также должна быть оценка потенциальных последствий потери воды и электролитов, таких как изменение сердечного ритма, а также артериальная гипотония и обмороки как особые явления. Фокус оценок также зависит от первичной фармакологии нового ЛП, включая первичную и вторичную фармакодинамику, а также от фармакокинетики, включая уровень системного воздействия.

Последствия злоупотребления слабительными ЛП должны оцениваться на основе свойств ЛП и результатов оценки безопасности во время разработки. Однако оценку возможного злоупотребления слабительными ЛП вряд ли можно

решить с помощью исследований безопасности до регистрации ЛП. Таким образом, оценка злоупотребления слабительными ЛП должна быть частью плана управления рисками, при этом следует предложить провести соответствующие наблюдательные исследования после регистрации ЛП.

Особое внимание при оценке безопасности ЛП для лечения запоров, вызванных опиоидными препаратами, особенно если фармакологический механизм их действия нацелен на опиоидные рецепторы в ЖКТ, необходимо уделять индукции симптомов отмены опиоидных препаратов и влиянию на болевые симптомы, отражающие потенциальное влияние опиоидного препарата на центральный анальгетический эффект.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье обоснована актуальность разработки единых подходов к планированию программы КИ ЛП для лечения хронического запора с учетом зарубежных рекомендаций и научных публикаций, а также с учетом современных подходов к терапии хронического запора. Проведена оценка возможности использования зарубежных методологических подходов для подготовки руководства по планированию программы клинических исследований новых лекарственных препаратов для лечения хронического запора в Российской Федерации и других государствах — членах ЕАЭС.

Проведен анализ рекомендаций Руководства ЕМА по КИ ЛП для лечения хронического запора. Руководство ЕМА включает все ключевые требования к планированию программы КИ новых ЛП для лечения хронического запора, как в отношении фармакологических исследований, так и в отношении подтверждающих КИ. Требования к подтверждающим КИ, описываемые в Руководстве ЕМА, включают все аспекты, которые необходимо учитывать при проведении таких КИ в отношении выбора популяции исследования, дизайна и длительности КИ, а также выбора первичных и вторичных конечных точек для оценки эффективности и параметров оценки безопасности. В Руководстве ЕМА описаны особенности проведения подтверждающих КИ у детей и пациентов пожилого возраста, а также особенности КИ, связанные с полом субъекта.

Таким образом, на основании проведенного анализа можно сделать заключение о возможности использования зарубежных методологических подходов к подготовке руководства по планированию программы КИ новых ЛП для лечения

хронического запора в Российской Федерации и других государствах — членах ЕАЭС. С целью гармонизации методологических подходов к планированию программы КИ ЛП основой для разработки данного руководства могут послужить рекомендации Руководства ЕМА.

Данные рекомендации могут использоваться экспертами, осуществляющими оценку программы КИ ЛП для лечения хронического запора с целью регистрации, а также для разработчиков ЛП для лечения хронического запора, планирующих проведение КИ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Roque M, Bouras E. Epidemiology and management of chronic constipation in elderly patients. *Clin Interv Aging*. 2015;10:919–30. <https://doi.org/10.2147/CIA.S54304>
2. Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR. American gastroenterological association technical review on constipation. *Gastroenterology*. 2013;144(1):218–38. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.10.028>
3. Chu H, Zhong L, Li H, Zhang X, Zhang J, Hou X. Epidemiology characteristics of constipation for general population, pediatric population, and elderly population in China. *Gastroenterol Res Pract*. 2014;2014:532734. <https://doi.org/10.1155/2014/532734>
4. Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: A systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25(1):3–18. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.12.010>
5. Eoff JC. Optimal treatment of chronic constipation in managed care: Review and roundtable discussion. *J Manag Care Pharm*. 2008;14(9 Suppl A):1–15. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2008.14.s8-a.1>
6. Маевская ЕА. Хронический запор: тактика ведения на основе научных фактов. *Фарматека*. 2014;(14):17–23. Maevskaya EA. Chronic constipation: Management tactics based on scientific evidence. *Farmateka*. 2014;(14):17–23 (In Russ.). EDN: [SVQFTF](https://doi.org/10.18553/jmcp.2008.14.s8-a.1)
7. Camilleri M, Ford AC, Mawe GM, Dinning PG, Rao SS, Chey WD, et al. Chronic constipation. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17095. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.95>
8. Forootan M, Bagheri N, Darvishi M. Chronic constipation: A review of literature. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(20):e10631. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000010631>
9. Lacy BE, Mearin F, Lin Chang, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393–407. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031>
10. Андреев ДН, Заборовский АВ, Трухманов АС, Маев ИВ, Ивашкин ВТ. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(1):4–11. Andreyev DN, Zaborovsky AV, Trukhmanov AS, Mayev IV, Ivashkin VT. Evaluation of the functional gastrointestinal diseases concept from standpoints of Rome IV (2016) diagnostic criteria (review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):4–11 (In Russ.). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-1-4-11>
11. Tack J, Müller-Lissner S, Stanghellini V, Boeckstaens G, Kamm MA, Simren M, et al. Diagnosis and treatment of chronic constipation — a European perspective. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(8):697–710. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01709.x>
12. Dukas L, Willett WC, Giovannucci EL. Association between physical activity, fiber intake, and other lifestyle variables and constipation in a study of women. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(8):1790–6. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07591.x>
13. Haug TT, Mykletun A, Dahl AA. Are anxiety and depression related to gastrointestinal symptoms in the general population? *Scand J Gastroenterol*. 2002;37(3):294–8. <https://doi.org/10.1080/003655202317284192>
14. Бордин ДС, Кучерявый ЮА, Андреев ДН. Хронический запор: актуальность проблемы и современные возможности терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(36):76–80. Bordin DS, Kucheryavyy YuA, Andreyev DN. Chronic constipation: Urgency of the problem and modern possibilities of therapy. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(36):76–80 (In Russ.). <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-36-76-80>
15. Tucker DM, Sandstead HH, Logan GM Jr, Klevay LM, Mahalko J, Johnson LK, et al. Dietary fiber and personality factors as determinants of stool output. *Gastroenterology*. 1981;81(5):879–83. PMID: 6269944
16. Остроумова ОД, Шахова ЕЮ, Кочетков АИ. Лекарственно-индуцированный запор. *Доказательная гастроэнтерология*. 2020;9(1):20–31. Ostroumova OD, Shakhova EYu, Kochetkov AI. Drug-induced constipation. *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology*. 2020;9(1):20–31 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/dokgastro2020901120>
17. Трухан ДИ, Деговцов ЕН, Дрокина ОВ. Пациент с синдромом запора на амбулаторно-поликлиническом приеме: актуальные аспекты дифференциальной диагностики и лечения. *Медицинский совет*. 2021;(5):142–53. Trukhan DI, Degovtsov EN, Drokina OV. Patient with constipation syndrome at the ambulatory-polyclinic reception: Actual aspects of differential diagnosis and treatment. *Medical Council*. 2021;(5):142–53 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-5-142-153>
18. Sbahi H, Cash BD. Chronic constipation: A review of current literature. *Curr Gastroenterol Rep*. 2015;17(12):47. <https://doi.org/10.1007/s11894-015-0471-z>
19. Nyam DC, Pemberton JH, Ilstrup DM, Rath DM. Long-term results of surgery for chronic constipation. *Dis Colon Rectum*. 1997;40(3):273–9. <https://doi.org/10.1007/bf02050415>
20. Rao SS. Constipation: evaluation and treatment of colonic and anorectal motility disorders. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007;36(3):687–711. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2007.07.013>
21. van der Schoot A, Drysdale C, Whelan K, Dimidi E. The effect of fiber supplementation on chronic constipation in adults: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2022;116(4):953–69. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac184>
22. Basilisco G, Coletta M. Chronic constipation: A critical review. *Dig Liver Dis*. 2013;45(11):886–93. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2013.03.016>
23. Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh M, Seifan M, Monkam M, Masoumi SJ, et al. Prebiotics: Definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. *Foods*. 2019;8(3):92. <https://doi.org/10.3390/foods8030092>
24. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Абдулганиева ДИ, Алексеенко СА, Горелов АВ, Захарова ИН и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(2):65–91. Ivashkin VT, Maev IV, Abdulganieva DI, Alekseenko SA, Gorelov AV, Zakharova IN, et al. Practical recommendations of scientific society for the study of human microbiome and the Russian gastroenterological association on use of probiotics, prebiotics, synbiotics and functional foods in treatment and prevention of gastroenterological diseases in children and adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(2):65–91 (In Russ.). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91>

25. Le Nevé B, de la Torre AM, Tap J, Derrien M, Cotillard A, Barba E, et al. A fermented milk product with *B. Lactis* CNCM I-2494 and lactic acid bacteria improves gastrointestinal comfort in response to a challenge diet rich in fermentable residues in healthy subjects. *Nutrients*. 2020;12(2):320. <https://doi.org/10.3390/nu12020320>
26. Stanghellini V, Vandeplasche L, Kerstens R. Best response distribution of 12-week treatment with prucalopride (RESOLOR) in patients with chronic constipation: Combined results of three randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trials. *Gut*. 2011;60:159–60. <https://doi.org/10.1136/gut.2011.239301.338>
27. 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):1–35. <https://doi.org/10.1038/ajg.2008.122>
28. Лузина ЕВ. Безопасность использования слабительных средств. *Российский медицинский журнал*. 2014;20(5):41–4. Luzina EV. The safety of application of laxatives. *Russian Medicine*. 2014;20(5):41–4 (In Russ.). EDN: [SZVCUN](https://doi.org/10.1038/ajg.2008.122)
29. Карпукhin ОЮ, Елеев АА, Кутырева МП, Юсупова АФ, Ханнанов АА. Использование оригинальных рентгеноконтрастных маркеров в диагностике хронического запора. *Колопроктология*. 2016;2(2):6–11. Karpukhin OYu, Eleev AA, Kutyreva MP, Yusupova AF, Khannanov AA. The use of original radiopaque markers in diagnosis of chronic constipation. *Koloproktologia*. 2016;2(2):6–11 (In Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2016-0-2-6-11>
30. Rao SS, Hatfield R, Soffer E, Rao S, Beaty J, Conkin JL. Manometric tests of anorectal function in healthy adults. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(3):773–83. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.00950.x>
31. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, Walker LS. Childhood functional gastrointestinal disorders child/adolescent. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1527–37. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.08.063>
32. Пахомовская НЛ, Татьянанина ОФ, Лазарева ТЮ. Функциональные запоры у детей. *Медицинский совет*. 2022;1(1):106–13. Pakhomovskaya NL, Tatianina OF, Lazareva TYu. Functional constipation in children. *Medical Council*. 2022;1(1):106–13 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-106-113>
33. Koppen IJN, Lammers LA, Benninga MA, Tabbers MM. Management of functional constipation in children: Therapy in practice. *Paediatr Drugs*. 2015;17(5):349–60. <https://doi.org/10.1007/s40272-015-0142-4>
34. Gordon M, Naidoo K, Akobeng AK, Thomas AG. Cochrane Review: Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation (review). *Evid Based Child Health*. 2013;8(1):57–109. <https://doi.org/10.1002/ebch.1893>
35. Kuizenga-Wessel S, Benninga MA, Tabbers MM. Reporting outcome measures of functional constipation in children from 0 to 4 years of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(4):446–56. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000631>
36. Kuizenga-Wessel S, Heckert SL, Tros W, van Etten-Jamaludin FS, Benninga MA, Tabbers MM. Reporting on outcome measures of functional constipation in children – a systematic review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(6):840–6. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001110>
37. Koppen IJN, Saps M, Lavigne JV, Nurko S, Taminiau J, Di Lorenzo C, Benninga MA. Recommendations for pharmacological clinical trials in children with functional constipation: The Rome Foundation Pediatric Subcommittee on Clinical Trials. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(4):e13294. <https://doi.org/10.1111/nmo.13294>
38. Маев ИВ, Самсонов АА, Дичева ДТ, Андреев ДН. Обстипационный синдром. *Медицинский вестник МВД*. 2012;4(4):2–5. Mayev I, Samsonov A, Dicheva D, Andreyev D. Obstipation syndrome. *MIA Medical Bulletin*. 2012;4(4):2–5 (In Russ.). EDN: [PAWRDH](https://doi.org/10.1155/2012/290231)
39. Fosnes GS, Lydersen S, Farup PG. Drugs and constipation in elderly in nursing homes: What is the relation? *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:290231. <https://doi.org/10.1155/2012/290231>
40. Fleming V, Wade WE. A review of laxative therapies for treatment of chronic constipation in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010;8(6):514–50. [https://doi.org/10.1016/s1543-5946\(10\)80003-0](https://doi.org/10.1016/s1543-5946(10)80003-0)

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: И.А. Проскурина — написание и редактирование текста рукописи, ответственность за все аспекты работы и целостность всех частей статьи; Т.Е. Горская — написание и редактирование текста рукописи, сбор и систематизация данных литературы; Р.С. Ильин — редактирование текста рукописи, 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. Irina A. Proskurina drafted and edited the manuscript and agreed to be accountable for all aspects of the work and the academic integrity of the article. Tatiana E. Gorskaya drafted and edited the manuscript, collected and systematised literature data. Roman S. Ilin edited the manuscript and systematised literature data. Dmitriy V. Goryachev conceptualised the study, critically revised the manuscript, and approved the final version of the manuscript for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Проскурина Ирина Анатольевна, канд. мед. наук / **Irina A. Proskurina**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0934-5067>

Горская Татьяна Евгеньевна / **Tatiana E. Gorskaya**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5430-6975>

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

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

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

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

Поступила 29.11.2024

После доработки 05.02.2025

Принята к публикации 11.02.2025

Online first 13.03.2025

Received 29 November 2024

Revised 5 February 2025

Accepted 11 February 2025

Online first 13 March 2025