



С. М. Ткач, А. Э. Дорофеев

Национальный медицинский университет
имени А. А. Богомольца, Киев

Фармакотерапия синдрома раздраженной кишки в свете последних рекомендаций Американской гастроэнтерологической ассоциации

С точки зрения доказательной медицины рассмотрены основные препараты, применяемые при синдроме раздраженной кишки и рекомендуемые Американской гастроэнтерологической ассоциацией. Обзор фактических данных для девяти видов фармакологического лечения синдрома раздраженной кишки продемонстрировал, что для всех результатов уровень доказательств был высоким для линаклотида, средним — для любипростона, рифаксимиона и алосетрона, низким — для трициклических антидепрессантов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, спазмолитиков и полиэтиленгликоля, очень низким — для лоперамида.

Ключевые слова: синдром раздраженной кишки, фармакотерапия.

Синдром раздраженной кишки (СРК) — одно из наиболее распространенных гастроэнтерологических заболеваний, которым страдает в среднем 10–15 % взрослой популяции. СРК — это наиболее частое проявление функциональной гастроинтестинальной патологии, которое после дебюта в большинстве случаев сохраняется длительное время, нередко — до конца жизни [4, 9, 26]. Не являясь опасным для жизни заболеванием, СРК, будучи хроническим состоянием, значительно ухудшает качество жизни больных. Хотя большинство пациентов с СРК за медицинской помощью не обращаются, лечение этой категории больных связано со значительными экономическими затратами, поскольку им требуется на 50 % больше различных медицинских ресурсов, чем пациентам с другой патологией. Значительная часть расходов связана с частыми повторными врачебными консультациями, проведением диагностических тестов, инвазивных процедур или необоснованных оперативных вмешательств, таких как холецистэктомия, аппендэктомия или гистерэктомия [19, 42].

В большинстве случаев у лиц в возрасте до 50 лет при отсутствии «тревожных» симптомов

первичный диагноз СРК с вероятностью 93–97 % устанавливаются на основании характерных симптомов, известных как Римские критерии III. Согласно им диагноз СРК можно заподозрить, если на протяжении 12 нед в течение последних 6 мес абдоминальный дискомфорт или боль сочетаются с двумя из трех симптомов [34]: 1) чувство облегчения после дефекации, 2) изменение частоты стула, 3) изменение консистенции стула. Три или более из нижеприведенных симптомов подтверждают наличие СРК: 1) изменение частоты стула (более 3 раз в день или менее 3 раз в неделю), 2) изменение формы стула (комковатый/твердый или неоформленный/жидкий) в более чем четверти случаев дефекации, 3) нарушение акта дефекации (затруднение, недержание или чувство неполной дефекации) в более чем четверти случаев, 4) выделение слизи с калом в более чем четверти случаев дефекации, 5) чувство вздутия и распираания в животе в более чем четверти случаев дефекации. Подразделение СРК на субтипы основано не на частоте, а на консистенции стула (согласно Бристольской шкале) [33]. Выделяют СРК с диареей (СРК-Д, около 39 % случаев), СРК с запорами (СРК-З, 31 % случаев), СРК смешанного типа (СРК-См, 6 % случаев) и СРК неопределенного типа (24 % случаев).

Последние клинические рекомендации Американского колледжа гастроэнтерологии и Британского общества гастроэнтерологии, а также Глобальное руководство по СРК Всемирной гастроэнтерологической организации опубликованы в 2008–2009 гг. [4, 42]. С тех пор критерии оценки эффективности лечения СРК изменились, что нашло отражение в обновленных клинических рекомендациях Американской гастроэнтерологической ассоциации (АГА), опубликованных в 2014 г. и основанных на доказательных данных о наиболее часто используемых фармакологических методах лечения СРК [9]. Хотя эти рекомендации предоставляют практическим врачам и пациентам информацию относительно выбора наиболее подходящей терапии на основе фактических данных, терапия СРК не является исчерпывающей, поскольку не включает нефармакологические и альтернативные методы лечения. В данных клинических рекомендациях для оценки качества фактических данных для наиболее часто применяемых фармакологических методов лечения СРК использована система GRADE (Стандарты по разработке, оценке и экспертизе рекомендаций), используемая многими национальными и международными обществами, в том числе АГА. В настоящее время ее рассматривают как общую методологию для разработки четких клинических рекомендаций [17, 24].

Согласно системе GRADE различают три градации уровня доказательств — высокий, средний и низкий. Высокий уровень доказательств означает, что дополнительные исследования для пересмотра мнения относительно эффективности вмешательства не требуются. Средний (умеренный) уровень доказательств предполагает необходимость проведения дополнительных исследований для установления эффективности вмешательства. Низкий уровень доказательств означает, что ожидаются новые исследования, которые могут изменить мнение относительно эффективности вмешательства.

Используя подход GRADE для определения приоритетных для пациента результатов, каждый результат лечения оценивали как *критический*, *важный* или *неважный* для принятия решения. В настоящих рекомендациях были обобщены только критические и важные результаты. В качестве критического был принят результат для респондера (пациента, у которого был достигнут эффект лечения), рекомендуемый FDA США. Для СРК-3 FDA определило респондера как пациента, который сообщил о $\geq 30\%$ уменьшении среднего количества случаев наиболее сильной боли в животе и об увеличении более

чем на 1 в неделю количества случаев полной непровольной перистальтики кишечника (ПНПК) по сравнению с исходным уровнем в течение 6 нед или более из 12 нед; для СРК-Д — как пациента, который сообщил о $\geq 30\%$ уменьшении среднего количества случаев наиболее сильной боли в животе и об уменьшении половины или более количества дней в неделю, в которые, по меньшей мере, один стул имел консистенцию типа 6 или 7 согласно Бристольской шкале формы стула по сравнению с исходными данными [9, 17, 34, 35, 43]. Важные положительные результаты подразумевают также адекватное общее улучшение, улучшение качества жизни, связанного с СРК, улучшение консистенции стула, нормализацию императивных позывов или вздутия живота. Отрицательные результаты включают диарею, требующую прекращения лечения, ишемический колит, серьезные осложнения запора или побочные эффекты, требующие отмены лечения.

Необходимым для принятия решения об эффективности лечения является важное для врачей и пациентов минимальное клинически значимое различие (часто называемое минимальным различием), поскольку оно представляет собой пороговую величину клинически значимого улучшения для конкретного пациента. Для фармакологических методов лечения СРК минимальная клинически значимая пороговая величина определена как 10% или более [9, 17, 43].

Используя систему GRADE, по сравнению с плацебо оценивали эффективность таких медикаментов, как линаклотид, любипростон, полиэтиленгликоль, рифаксимин, алосетрон, лоперамид, трициклические антидепрессанты (ТЦА), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и спазмолитические средства.

Линаклотид — минимально абсорбирующийся агонист гуанилатциклазы С (ГЦ-С), который индуцирует кишечную секрецию хлоридов и бикарбонатов путем активации муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR), что приводит к ускорению кишечного транзита. Активация ГЦ-С линаклотидом также приводит к ингибированию болевых рецепторов толстой кишки (по результатам исследований на животных) [1, 5, 8]. Линаклотид зарегистрирован в США и некоторых странах Европы для лечения взрослых пациентов мужского и женского пола с СРК-3 в дозе 290 мкг/сут и с хроническим идиопатическим запором в дозе 145 мкг/сут.

Три многоцентровых плацебоконтролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых приняли участие 1773

пациента (линаклотид — 890, плацебо — 883) подтвердили эффективность линаклотида для общего улучшения симптомов СРК. Два исследования фазы III являются единственными исследованиями при СРК-3, для которых основным является результат у респондера по критериям FDA для СРК-3 [13, 40]. Недавно проведенное исследование продемонстрировало, что определение респондера по критериям FDA является клинически значимым у пациентов с СРК-3 с высокой специфичностью и чувствительностью [35]. Большая часть пациентов, которые были респондерами и принимали линаклотид, сообщили, что боли в животе (93,4% против 63,4%) и ПНПК (92,3% против 51,7%) уменьшились по сравнению с нереспондерами.

В целом уровень доказательств по всем критическим показателям для линаклотида был высоким. Исходя из высокого качества данных о глобальной оценке симптомов СРК, линаклотид имеет клинически значимое благотворное воздействие по сравнению с плацебо. Наиболее частым побочным эффектом лечения является диарея. Хотя большинство случаев характеризовались легкой или умеренной степенью тяжести и лишь небольшая часть (примерно 5%) пациентов была исключена из исследования вследствие диареи, она является существенным побочным эффектом, который следует обсуждать с пациентами при рассмотрении вопроса об использовании линаклотида [50].

Любипростон — активатор хлоридных каналов типа 2 (АХК-2), увеличивающий приток хлоридов в просвет желудочно-кишечного тракта, что приводит к ускорению кишечного транзита [7]. Препарат зарегистрирован в США, Японии и некоторых странах Европы для лечения взрослых пациентов женского пола с СРК-3 в дозе 8 мкг два раза в сутки и взрослых пациентов мужского и женского пола с хроническим запором в дозе 24 мкг два раза в сутки. В настоящее время любипростон («Амитиза») находится в процессе регистрации в Украине, его выход на рынок ожидается в 2015 г.

Два многоцентровых плацебоконтролируемых РКИ с дихотомическими данными для подтверждения эффективности любипростона в дозе 8 мг два раза в сутки при СРК-3 были объединены и опубликованы в 2009 г. [18]. Они включали 1171 пациента с СРК-3 (любипростон — 769, плацебо — 385). Оба исследования были слепыми и имели скрытый порядок распределения пациентов по группам. *В целом уровень доказательств по всем критическим результатам для любипростона было средним.* По-

скольку данные исследования предшествовали опубликованию FDA критериев респондера для СРК-3, оценка эффективности значительно отличалась от исследований линаклотида и не включала оценку результата респондера по критериям FDA. Для общего облегчения симптомов любипростон продемонстрировал клинически значимый эффект по сравнению с плацебо.

Более высокая доза любипростона (24 мкг два раза в сутки), которая в настоящее время рекомендуется при хроническом идиопатическом запоре, была изучена в исследовании фазы IIb у больных СРК-3. Установлен более высокий уровень облегчения запора (тяжесть запора, консистенция стула и количество ПНПК) с небольшим дополнительным благоприятным воздействием на боль в животе/дискомфорт, а также более высокая частота побочных эффектов, таких как тошнота и диарея, по сравнению с дозой 8 мкг два раза в сутки [27]. Недавно опубликованное долгосрочное расширенное исследование безопасности при СРК-3 выявило, что любипростон является безопасным и хорошо переносится при курсе лечения до 13 мес [12].

Полиэтиленгликоль (ПЭГ) — длинноцепочечный полимер этиленоксида, который действует как осмотическое слабительное и зарегистрирован FDA для кратковременного лечения взрослых и детей с периодическими запорами. Только одно исследование ПЭГ, которое было плацебоконтролируемым, соответствовало критериям оценки эффективности лечения АГА. Это было 4-недельное РКИ сравнения эффективности ПЭГ 3350 и плацебо у 137 пациентов с СРК-3 [10].

В целом уровень доказательств по всем критическим результатам для слабительного на основе ПЭГ было низким. Не было продемонстрировано статистически или клинически значимого улучшения при болях в животе, а также достоверного увеличения числа респондеров по критериям FDA у пациентов с СРК-3, принимавших ПЭГ по сравнению с плацебо. Хотя данное исследование продемонстрировало статистически значимое улучшение частоты ПНПК при использовании ПЭГ по сравнению с плацебо, результаты положительного ответа, исходя из доступных данных, оценить было невозможно. Согласно результатам этого исследования ПЭГ не продемонстрировал облегчения боли в животе при СРК-3. Для того, чтобы с уверенностью определить его эффект, на общие симптомы недостаточно данных. Хотя было продемонстрировано, что ПЭГ улучшает симптомы запора, очевидно, что необходимо провести исследования более высокого качества, чтобы адекватно

оценить эффективность ПЭГ при СРК-З, при котором боль в животе является преобладающим симптомом.

Рифаксимин. В трех РКИ с участием 1258 пациентов (рифаксимин — 624, плацебо — 634) сравнивали эффективность рифамаксина и плацебо для лечения СРК без запора [31, 39, 41]. В двух исследованиях фазы III оценивали эффективность рифаксими́на в дозе 550 мг три раза в сутки в течение 2 нед [10, 39]. В исследовании фазы IIb использовали многократные дозы в течение почти 4 нед. Сравнивали преимущественно прием рифаксими́на в дозе 550 мг два раза в сутки и плацебо в течение 14 дней [41]. Все исследования были слепыми, порядок распределения пациентов по группам был скрытым.

В целом уровень доказательств по всем критическим результатам для рифаксими́на было средним. Все три плацебоконтролируемых РКИ с дихотомическими данными подтвердили эффективность рифаксими́на у пациентов с СРК-Д. Хотя рифаксимин не продемонстрировал клинически значимых улучшений всех основных симптомов, связанных с СРК-Д, его общая эффективность была оценена как средняя. В отличие от других лекарственных средств, применяемых ежедневно в течение периода исследования, рифаксимин применяли только 14 дней. Первичные и вторичные результаты оценивали в течение 4 нед после завершения лечения. В клинических исследованиях фазы III изучали дозу рифаксими́на 550 мг три раза в сутки в течение 14 дней, хотя в двух дополнительных исследованиях, не включенных в данный анализ, сообщалось об улучшении симптомов СРК во всех подтипах при применении рифаксими́на в течение 10 дней в дозе 400 мг три раза в сутки и 400 мг два раза в сутки [38].

В метаанализе S. V. Menees и соавт. установлена эффективность рифаксими́на для улучшения общих симптомов СРК и вздутия живота [37]. Также сообщалось о том, что исследования с участием большего количества пожилых пациентов и пациентов женского пола имели более высокую частоту положительных ответов. Эффективность рифаксими́на с течением времени может снижаться, следовательно, могут потребоваться повторные курсы лечения. Эффективность и безопасность повторных курсов лечения рифаксими́ном углубленно не изучали, хотя в настоящее время проводится крупное клиническое исследование, оценивающее эффекты повторных курсов лечения (Clinicaltrials.govNCT01543178).

Алосетрон — селективный антагонист 5-НТ₃, эффективность которого при СРК без запора

оценена в многоцентровых РКИ. Считается, что его действие опосредовано как центральными, так и периферическими механизмами [32]. Алосетрон был зарегистрирован FDA в 2000 г. для лечения СРК-Д у пациентов женского пола, однако впоследствии его на добровольной основе сняли с регистрации из-за серьезных побочных явлений, а именно, ишемического колита и серьезных осложнений запора. В 2002 г. FDA заново зарегистрировало алосетрон, однако ограничило его применение лечением СРК-Д тяжелой степени у пациентов женского пола в рамках программы по управлению рисками [11, 16].

В ходе восьми РКИ у 3481 пациента сравнивали эффективность алосетрона и плацебо (алосетрон — 2517, плацебо — 1710) при СРК без запора [2, 3, 6, 15, 16, 20, 48]. В семи из восьми исследований оценивали эффективность алосетрона в течение 12 нед, в одном — в течение 48 нед. Все исследования были слепыми и имели скрытый порядок распределения пациентов по группам. Ответ на общее облегчение симптоматики СРК оценили только в двух проведенных РКИ, которые включали пациентов женского пола с тяжелой степенью СРК-Д. *Поскольку критическими результатами для алосетрона являются ответ в виде общего облегчения и частота ишемического колита, общий уровень доказательств был средним. Тем не менее уровень доказательств для достаточного облегчения боли в животе и дискомфорта при СРК на основании результатов семи РКИ был высоким.* Таким образом, у пациентов женского пола с СРК-Д с частой или сильной болью в животе, у которых традиционная терапия не была эффективной, применение алосетрона можно рассматривать как оптимальное лечение.

Недавно проведенное исследование оценивало случаи ишемического колита и осложнений запора и временные тенденции безопасности алосетрона в течение 9 лет после регистрации в соответствии с планом управления рисками (2002–2011) [48]. Общее количество оцененных случаев ишемического колита составляло 1,03 случая на 1000 пациенто-лет, что позволило предположить, что частота ишемического колита оставалась низкой и стабильной с течением времени, количество случаев серьезных осложнений запора — 0,25 случая на 1000 пациенто-лет и, вероятно, снизилось с течением времени.

Таким образом, в настоящее время алосетрон показан для применения у пациентов женского пола с СРК-Д, у которых традиционная терапия не была эффективной и которые имеют такие серьезные симптомы, как частая и сильная боль в животе/дискомфорт, частые императивные по-

звывы к опорожнению кишечника или недержание кала, инвалидность или ограничение повседневной деятельности вследствие СРК [20, 48].

Лоперамид — противодиарейное средство, которое представляет собой синтетический агонист опиоидных рецепторов, ингибирующий перистальтику и антисекреторную активность и продлевающий время кишечного транзита с ограниченным проникновением через гематоэнцефалический барьер. Он зарегистрирован для лечения острой и хронической диареи, а также диареи путешественников.

В двух небольших двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях оценивали эффективность лоперамида при СРК [25, 30]. В одно исследование были включены пациенты с СРК с измененным режимом опорожнения кишечника, при этом использовалась доза лоперамида 4 мг перед сном в течение 3 нед и контролировались дневные симптомы. Во втором исследовании приняли участие пациенты с диареей, длительность лечения которых составляла 13 нед с начальной дозой лоперамида 2 мг в вечернее время в течение 1 нед с возможностью в дальнейшем увеличивать или уменьшать дозу на основании изменения симптомов. *Уровень доказательств для лоперамида при лечении СРК был очень низким.* Благоприятное влияние на общее улучшение симптомов СРК и императивных позывов отсутствовало. Хотя было отмечено облегчение боли в животе и улучшение консистенции стула в период с 3-й до 5-й недели лечения, информация о том, как было определено такое улучшение, описана недостаточно подробно. Оба исследования были опубликованы в 1987 г. и проводились в то время, когда не было подробных инструкций о проведении высококачественных клинических исследований.

Таким образом, лоперамид имеет доказанную эффективность для уменьшения диареи, однако недостаточно данных для оценки его влияния на улучшение отдельных гастроинтестинальных симптомов, в частности боли в животе при СРК. Не ясно, следует ли рекомендовать лоперамид только при СРК-Д или также при СРК-См, предположительно, во время периода диареи. Оптимальная доза и способ применения лоперамида (например, при необходимости, ежедневно, после определенного количества случаев диарейного стула и т. д.) не известны и предположительно могут отличаться у пациентов в зависимости от симптоматики. Целевая группа Американского гастроэнтерологического колледжа опубликовала неубедительную рекомендацию о том, что лоперамид является не более

эффективным, чем плацебо, для улучшения общих симптомов и боли в животе при СРК, однако он может снижать частоту стула и улучшать его консистенцию (низкий уровень фактических данных) [19]. Наоборот, в руководствах Британского гастроэнтерологического общества по практическому лечению СРК уровень доказательств о применении лоперамида при СРК-Д считается высоким на основании утверждения о том, что «очень маловероятно, что дальнейшее исследование изменит нашу уверенность в предполагаемом эффекте» [43]. Вероятность дальнейшего изучения эффективности безрецептурного антидиарейного препарата в крупных клинических исследованиях является низкой. Считается, что лоперамид имеет абсолютное преимущество, поскольку он приносит больше пользы, чем вреда.

Трициклические антидепрессанты широко используют для лечения нейропатической боли. Их механизм действия до конца не выяснен, вероятно, он включает центральные и периферические эффекты. Восемь плацебоконтролируемых РКИ с участием 523 пациентов (ТЦА — 297, плацебо — 122) были включены в технический обзор АГА [21,49]. Из группы ТЦА использовали amitriptilin (в 3 исследованиях), дезипрамин (в 2), тримипрамин (в 1), имипрамин (в 1) и доксепин (в 1). Доза ТЦА составляла от 10 до 150 мг, в большинстве исследований применяли дозу более 50 мг/сут. Общие оценки исследований отличались. Боль в животе оценивали в 4 исследованиях (ТЦА — 189, плацебо — 131) [20]. По сравнению с плацебо ТЦА продемонстрировали более высокий уровень облегчения общих симптомов и боли в животе. Что касается побочных явлений, то оценивали данные 22 клинических исследований пациентов с депрессией, поскольку высококачественные данные долгосрочных исследований ТЦА при СРК недоступны [22]. В данных исследованиях ТЦА по сравнению с плацебо продемонстрировали значительно более высокую частоту случаев прекращения лечения вследствие побочных эффектов (относительный риск (ОР) — 2,11; 95% доверительный интервал (ДИ) — 1,35—3,28).

В целом уровень доказательств для ТЦА оценено как низкое вследствие высокого риска системной ошибки. Тем не менее Кокрановский обзор и метаанализ, которые включали дополнительные исследования, выявили фактические данные, подтверждающие общее улучшение, уменьшение боли в животе и другой симптоматики СРК при применении ТЦА [22]. Для получения эффекта ТЦА может потребоваться не-

сколько недель. Их влияние на симптомы СРК, по-видимому, не зависит от воздействия на депрессию. В большинстве исследований оценивали более высокие дозы ТЦА (например, 50 мг и более), чем те, в которых ТЦА часто применяют в клинической практике, хотя в одном исследовании amitриптилина продемонстрирована эффективность дозы 10 мг перед сном у пациентов с СРК-Д [49].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина зарегистрированы для лечения некоторых аффективных расстройств и депрессии, однако их часто применяют в клинической практике для лечения хронических болевых состояний. СИОЗС избирательно ингибируют обратный захват 5-НТ в пресинаптических нервных окончаниях, что приводит к его повышенной синаптической концентрации. Также считается, что данные средства активируют нисходящие пути ингибирования боли [20]. Эффективность СИОЗС при СРК изучена в пяти РКИ, которые включали 281 пациента (СИОЗС — 143, плацебо — 138) [29, 36, 44–46]. Все исследования были слепыми и имели скрытый порядок распределения пациентов по группам. Длительность лечения составляла 6 нед в одном исследовании, 8 нед — в другом и 12 нед — в остальных. Оценивали следующие СИОЗС: флуоксетин в дозе 20 мг/сут, пароксетин в дозе 10 мг/сут с возможностью увеличения дозы, пароксетин-СР в дозе 12,5–50,0 мг/сут, в двух исследованиях применяли циталопрам в начальной дозе 20 мг с увеличением до 40 мг/сут через 2 или 4 нед.

Согласно полученным данным СИОЗС не улучшают значительно общие симптомы и не облегчают боли в животе при СРК, хотя уровень доказательств является низким. Недавно проведенный Кокрановский метаанализ продемонстрировал, что СИОЗС имеют статистически значимую пользу для улучшения общей оценки, однако их эффективность может зависеть от индивидуальных характеристик пациента [80]. Систематический обзор и метаанализ целевой группы Американского гастроэнтерологического колледжа выявили наличие важных фактических данных для доказательства эффективности СИОЗС для облегчения общих симптомов СРК и уменьшения боли в животе по сравнению с плацебо [21]. Данный метаанализ отличался от последнего технического обзора АГА, поскольку его оценка основывалась на сгруппированных исследованиях, в которых сообщалось либо об общей оценке симптомов СРК, либо об облегчении боли в животе, и не включала исследование U. Ladabaum и соавт. [29]. Поэтому в настоящее

время данных для комплексного определения влияния СИОЗС на отдельные симптомы СРК и качество жизни недостаточно. Тем не менее считается, что СИОЗС могут улучшать общие симптомы СРК и общее самочувствие путем улучшения гастроинтестинальных симптомов, сопутствующих изменений настроения и внекишечных симптомов [48]. Возможно, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина-норэпинефрина могут оказывать более сильное влияние на боль в животе при СРК вследствие воздействия на обратный захват серотонина и норэпинефрина, однако подтверждение данного предположения требует проведения клинических исследований.

Спазмолитики широко применяют в клинической практике для облегчения болей в животе спазматического типа, связанных с СРК. Хотя этот класс препаратов является фармакологически разнообразным, считается, что механизм действия, благодаря которому спазмолитические средства предположительно облегчают симптомы СРК (в частности боли в животе и спазмы), реализуется через уменьшение сокращений гладкой мускулатуры. Кроме того, данные препараты могут воздействовать на повышенную висцеральную чувствительность [28]. Большинство спазмолитиков применяют в клинических условиях в течение многих лет, но строгие крупные многоцентровые исследования не были проведены. В отличие от других стран в США спазмолитики не популярны, там применяют только гиосцин, дицикломин и масло мяты перечной.

В техническом обзоре АГА проанализированы 12 спазмолитических средств, исследованных в 22 РКИ, включавших 1983 пациента с СРК (спазмолитики — 1008, плацебо — 1975) [9]. Обнаружены значительные отличия между исследованиями. В целом качество исследований было низким. Тем не менее спазмолитические средства по сравнению с плацебо продемонстрировали общее облегчение и уменьшение боли в животе, хотя последнее не соответствовало современным критериям клинической значимости.

Недавно проведенный Кокрановский обзор выявил благоприятное влияние спазмолитических средств по сравнению с плацебо на облегчение боли в животе и улучшение общего состояния. Общая эффективность спазмолитиков составила 61 %, плацебо — 44 %, ОР сохранения симптомов — 0,68 (95 % ДИ — 0,57–0,81) [41].

К сожалению, по последним данным, такие спазмолитики, как мебеверин, тримебутин, пирензепин, альверин, прифиниум, не показали статистически значимых эффектов в отношении

симптоматики СРК. Количество пациентов в исследованиях было небольшим [19]. Достоверную эффективность, по данным недавних РКИ, продемонстрировали только 5 спазмолитиков — гиосцин, циметоприм, пинаверия бромид, дицикломина гидрохлорид (уровень доказательств — 2С), и отилония бромид (уровень доказательств — 1В) [14, 19]. Не ясно, являются ли спазмолитические средства более эффективными при отдельных субтипах СРК, однако их регулярное применение при запоре может быть ограничено вследствие антихолинергических эффектов. Хотя эти препараты часто рекомендуют для лечения симптомов СРК, возникающих после приема пищи, в РКИ это специально не изучали.

Технический обзор АГА в отношении спазмолитиков является неполным, в нем, в частности, не представлены результаты Европейского мультинационального двойного слепого РКИ OBIS (Otilonium Bromide Improves Frequency of Abdominal Pain, Severity of Distention and Time to Relapse in Patients With Irritable Bowel Syndrome, 2009), в котором были получены новые данные относительно не только терапевтической, но и противорецидивной эффективности такого известного спазмолитика, как отилония бромид («Спазмомен») [14].

Исследование OBIS показало, что отилония бромид («Спазмомен») значительно снижал частоту эпизодов абдоминальной боли ($-0,90 \pm 0,88$ против $-0,65 \pm 0,91$; $p = 0,03$) и выраженность вздутия ($-1,15 \pm 1,16$ против $-0,91 \pm 1,12$; $p = 0,02$) и повышал общую эффективность лечения ($1,29 \pm 1,08$ против $1,04 \pm 1,14$; $p = 0,04$). Он хорошо переносился, а частота побочных эффектов не отличалась от таковой плацебо. Оценка общей эффективности лечения пациентами ($p < 0,01$ через 3 и 6 нед) и врачами ($p < 0,001$ через 3, 6, и 10 нед) была значительно выше для больных, получавших отилония бромид («Спазмомен») по сравнению с плацебо. Таким образом, данное исследование, как и все предыдущие РКИ, подтвердило, что отилония бромид («Спазмомен») безопасен и эффективно уменьшает частоту абдоминальной боли и выраженность метеоризма у больных СРК. Наблюдение за больными показало, что частота рецидива симптомов в группе больных, получавших отилония бромид («Спазмомен»), по сравнению с плацебо была значительно ниже (10,4% против 27,2%; $p = 0,009$). Таким образом, отилония бромид («Спазмомен») не только является эффективным препаратом для лечения обострений СРК, но и способен пролонгировать ремиссию у больных СРК. Результаты, полученные в исследова-

нии OBIS, позволили включить отилония бромид («Спазмомен») в группу эффективных препаратов с высокой доказательностью (1С) для лечения СРК-Д и СРК-См.

Таким образом, в последних клинических рекомендациях АГА были оценены девять групп препаратов, изученных во многоцентровых РКИ высокого качества, такие как линаклотид, любипростон, рифаксимин и алосетрон, и средства, оцененные в менее крупных или менее строгих исследованиях, такие как спазмолитические средства, ТЦА, СИОЗС, лоперамид и ПЭГ. Оценивали как общий эффект лечения, так и влияние на отдельные симптомы, качество жизни и побочные явления, требующие отмены лечения, которые считали важными результатами. Обзор фактических данных продемонстрировал, что для всех результатов уровень доказательств был высоким для линаклотида, средним — для любипростона, рифаксимиона и алосетрона, низким — для ТЦА, СИОЗС, спазмолитиков и ПЭГ, очень низким — для лоперамида. Методология технического обзора АГА отличалась от других, поскольку оценивали уровень доказательств для ряда результатов, которые включали как благоприятное, так и вредное воздействие, и отдельно оценивали частоту положительного ответа на лечение для общих симптомов и боли в животе. Кроме того, оценивали фактические данные в большей степени для критических результатов (например, общего облегчения), чем для важных результатов (например, отдельных симптомов, побочных явлений). Также учитывали, было ли отличие между активным лечением и плацебо клинически значимым (то есть улучшение на $\geq 10\%$). Более низкий уровень доказательств означал лишь отсутствие достаточных данных для определения эффективности, а не установленное отсутствие эффективности.

В последних клинических рекомендациях АГА отражены ограничения доступных данных и пробелы в знаниях о СРК. Отмечено, что существует значительная гетерогенность между исследованиями, даже между теми, которые исследуют один и тот же класс лекарственных средств. Это объясняется рядом причин. Поскольку для СРК не существует единого диагностического биомаркера, диагноз зависит от симптоматических диагностических критериев, которые разрабатывались в течение длительного времени и поэтому отличаются в разных исследованиях. В клинических исследованиях при СРК отсутствует единый биомаркер, который позволил бы проиллюстрировать разные патофизиологиче-

ские механизмы СРК или достоверно прогнозировать ответ на лечение для лекарственных средств, имеющих разные преобладающие механизмы действия (например, спазмолитики или висцеральные анальгетики). Также отсутствует общепризнанный основной критерий эффективности лечения для СРК, который мог бы быть разработан с помощью надлежащих стандартов в соответствии с рекомендациями FDA и адекватно измерял бы благоприятное влияние лечения, исходя из наиболее значимых признаков и симптомов СРК. Поэтому в клинических исследованиях больных СРК в течение многих лет использовали разные критерии эффективности.

Несмотря на упомянутые ограничения и проблемы в знаниях, отмечается явный прогресс в отношении гармонизации и повышения качества данных клинических исследований при СРК. Современные клинические рекомендации и технические обзоры представляют доказательства эффективности лечения и вредного воздействия в структурированном виде. Клиницистам необходимо использовать данную информацию в качестве основы для выбора терапии, а при принятии решения о лечении конкретного больного следует учитывать также другую клинически полезную информацию, например, ценности и предпочтения пациента.

Список литературы

- Andresen V., Camilleri M., Busciglio I.A. et al. Effect of 5 days linaclotide on transit and bowel function in females with constipation-predominant irritable bowel syndrome // *Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 133. — P. 761–768.
- Andresen V., Montori V.M., Keller J. et al. Effects of 5-hydroxytryptamine (serotonin) type 3 antagonists on symptom relief and constipation in nonconstipated irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — Vol. 6. — P. 545–555.
- Bardhan K.D., Bodemar G., Geldof H. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled dose-ranging study to evaluate the efficacy of alosetron in the treatment of irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2000. — Vol. 14. — P. 23–34.
- Brandt L.J., Chey W.D., Foxx-Orenstein A.E. et al. An evidence-based systematic review on the management of irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104 (suppl. 1). — P. S1–S35.
- Bryant A.P., Busby R.W., Bartolini W.P. et al. Linaclotide is a potent and selective guanylate cyclase C agonist that elicits pharmacological effects locally in the gastrointestinal tract // *Life Sci.* — 2010. — Vol. 86. — P. 760–765.
- Camilleri M., Chey W.Y., Mayer E.A. et al. A randomized controlled clinical trial of the serotonin type 3 receptor antagonist alosetron in women with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome // *Arch. Intern. Med.* — 2001. — Vol. 161. — P. 1733–1740.
- Camilleri M., Bharucha A.E., Ueno R. et al. Effect of a selective chloride channel activator, lubiprostone, on gastrointestinal transit, gastric sensory, and motor functions in healthy volunteers // *Am. J. Physiol. — Gastrointest Liver Physiol.* — 2006. — Vol. 290. — P. G942–G947.
- Castro J., Harrington A.M., Hughes P.A. et al. Linaclotide inhibits colonic nociceptors and relieves abdominal pain via guanylate cyclase-C and extracellular cyclic guanosine 3',5'-monophosphate // *Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 145. — P. 1334–1346 (e1–11).
- Chang L., Lembo A., Sultan S. American Gastroenterological Association technical review on the pharmacological management of irritable bowel syndrome // *Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 147. — P. 1149–1172.
- Chapman R.W., Stanghellini V., Geraint M. et al. Randomized clinical trial: macrogol/PEG 3350 plus electrolytes for treatment of patients with constipation associated with irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 108. — P. 1508–1515.
- Chey W.D., Chey W.Y., Heath A.T. et al. Long-term safety and efficacy of alosetron in women with severe diarrhea-predominant irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. — P. 2195–2203.
- Chey W.D., Drossman D.A., Johanson J.F. et al. Safety and patient outcomes with lubiprostone for up to 52 weeks in patients with irritable bowel syndrome with constipation // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2012. — Vol. 35. — P. 587–599.
- Chey W.D., Lembo A.J., Lavins B.J. 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. — Vol. 107. — P. 1702–1712.
- Clave P., Acalovschi M., Triantafyllidis J.K. et al. Randomised clinical trial: otilonium bromide improves frequency of abdominal pain, severity of distention and time to relapse in patients with irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 34. — P. 432–442.
- Cremonini F., Nicandro J.P., Atkinson V. et al. Randomised clinical trial. — P. alosetron improves quality of life and reduces restriction of daily activities in women with severe diarrhoea-predominant IBS // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2012. — Vol. 36. — P. 437–448.
- Cremonini F., Delgado-Aros S., Camilleri M. Efficacy of alosetron in irritable bowel syndrome. — P. a meta-analysis of randomized controlled trials // *Neurogastroenterol Motil.* — 2003. — Vol. 15. — P. 79–86.
- Dassopoulos T., Inadomi J.M., Lewis J.D. et al. The development of clinical guidelines by the American Gastroenterological Association // *Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 138. — P. 417–418.
- Drossman D.A., Chey W.D., Johanson J.F. et al. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome — results of two randomized, placebo-controlled studies // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009. — Vol. 29. — P. 329–341.
- Ford A.C., Moayyedi P., Lacy B.E. et al. American college of Gastroenterol monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation // *Am. J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 109. — P. S2–S26.
- Ford A.C., Brandt L.J., Young C. et al. Efficacy of 5-HT₃ antagonists and 5-HT₄ agonists in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104. — P. 1831–1843.
- Ford A.C., Talley N.J., Schoenfeld P.S. et al. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis // *Gut.* — 2009. — Vol. 58. — P. 367–378.
- Furukawa T., McGuire H., Barbui C. Low dosage tricyclic antidepressants for depression // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2003. — CD003197.

23. Grover M., Drossman D.A. Psychotropic agents in functional gastrointestinal disorders // *Curr. Opin. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 8. — P. 715–723.
24. Guyatt G.H., Oxman A.D., Schunemann H.J. et al. GRADE guidelines: a new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology* // *J. Clin. Epidemiol.* — 2011. — Vol. 64. — P. 380–382.
25. Hovdenak N. Loperamide treatment of the irritable bowel syndrome // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1987. — Vol. 130. — P. 81–84.
26. Hungin A.P., Whorwell P.J., Tack J. et al. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 17. — P. 643–650.
27. Johanson J.F., Drossman D.A., Panas R. et al. Clinical trial: phase 2 study of lubiprostone for irritable bowel syndrome with constipation // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2008. — Vol. 27. — P. 685–696.
28. Khalif I.L., Quigley E.M., Makarchuk P.A. et al. Interactions between symptoms and motor and visceral sensory responses of irritable bowel syndrome patients to spasmolytics (antispasmodics) // *J. Gastrointest. Liv. Dis.* — 2009. — Vol. 18. — P. 17–22.
29. Ladabaum U., Sharabidze A., Levin T.R. et al. Citalopram provides little or no benefit in nondepressed patients with irritable bowel syndrome // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 8. — P. 42–48.
30. Lavo B., Stenstam M., Nielsen A.L. Loperamide in treatment of irritable bowel syndrome — a double-blind placebo controlled study // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1987. — Vol. 130. — P. 77–80.
31. Lembo A., Zakko S.F., Ferreira N.L. et al. Rifaximin for the treatment of diarrhea-associated irritable bowel syndrome: short term treatment leading to long-term sustained response (T1390) // *Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 134 (A-545)
32. Lembo T., Wright R.A., Bagby B. et al. Alosetron controls bowel urgency and provides global symptom improvement in women with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. 2662–2670.
33. Lewis S.J., Heaton K.W. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 32. — P. 920–924.
34. Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D. et al. Functional bowel disorders // *Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 130. — P. 1480–1491.
35. Macdougall J.E., Johnston J.M., Lavins B.J. et al. An evaluation of the FDA responder endpoint for IBS-C clinical trials: analysis of data from linaclotide phase 3 clinical trials // *Neurogastroenterol Motil.* — 2013. — Vol. 25. — P. 481–486.
36. Masand P.S., Pae C.U., Krulewicz S. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of paroxetine controlled-release in irritable bowel syndrome // *Psychosomatics.* — 2009. — Vol. 50. — P. 78–86.
37. Menees S.B., Maneerattannaporn M., Kim H.M. et al. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107. — P. 28–35.
38. Pimentel M., Lembo A., Chey W.D. et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364. — P. 22–32.
39. Pimentel M., Park S., Mirocha J. et al. The effect of a nonabsorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 145. — P. 557–563.
40. Rao S., Lembo A.J., Shiff S.J. et al. A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107. — P. 1714–1724.
41. Ruespert L., Quartero A.O., de Wit N.J. et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2011. — P. CD003460.
42. Sharara A.I., Aoun E., Abdul-Baki H. et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of rifaximin in patients with abdominal bloating and flatulence // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101. — P. 326–333.
43. Spiller R., Aziz Q., Creed F. et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management // *Gut.* — 2007. — Vol. 56. — P. 1770–1798.
44. Sultan S., Falck-Ytter Y., Inadomi J.M. The AGA Institute process for developing clinical practice guidelines part one: grading the evidence // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 11. — P. 329–332.
45. Tabas G., Beaves M., Wang J. et al. Paroxetine to treat irritable bowel syndrome not responding to high-fiber diet: a double-blind, placebo-controlled trial // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. — P. 914–920.
46. Tack J., Broekaert D., Fischler B. et al. A controlled crossover study of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in irritable bowel syndrome // *Gut.* — 2006. — Vol. 55. — P. 1095–1103.
47. Talley N.J., Kellow J.E., Boyce P. et al. Antidepressant therapy (imipramine and citalopram) for irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Dig. Dis. Sci.* — 2008. — Vol. 53. — P. 108–115.
48. Tong K., Nicandro J.P., Shringarpure R. et al. A 9-year evaluation of temporal trends in alosetron postmarketing safety under the risk management program // *Therap Adv Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 6. — P. 344–357.
49. Vahedi H., Merat S., Momtahan S. et al. Clinical trial: the effect of amitriptyline in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2008. — Vol. 27. — P. 678–684.
50. Vidlock E.J., Cheng V., Cremonini F. Effects of linaclotide in patients with irritable bowel syndrome with constipation or chronic constipation: a meta-analysis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 11. — P. 1084–1092.

С. М. Ткач, А. Е. Дорофеев

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Фармакотерапія синдрому подразненої кишки у світлі останніх рекомендацій Американської гастроентерологічної асоціації

З точки зору доказової медицини розглянуто основні препарати, які застосовують при синдромі подразненої кишки та рекомендуються Американською гастроентерологічною асоціацією. Огляд фактичних даних для дев'яти видів фармакологічного лікування синдрому подразненої кишки продемонстрував, що для всіх результатів рівень доказів був високим для лінаклотиду, середнім — для любипростону, рифаксими́ну та алосетрону, низьким — для трициклічних антидепресантів, селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, спазмолітиків та поліетиленгліколю, дуже низьким — для лоперамиду.

Ключові слова: синдром подразненої кишки, фармакотерапія.

S. M. Tkach, A. E. Dorofeyev

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Pharmacotherapy of irritable bowel syndrome in light of the recent guidelines of recommendations of American Gastroenterological Association

From the point of view of evidence-based medicine, consideration has been presented for the basic medical agents, used for irritable bowel syndrome and recommended by the American Gastroenterological Association (AGA). The overview of the evidence on nine types of the pharmacological treatments of IBS showed that for all results the quality was high for Linaclotide, the medium was for Lubiprostone, Rifaximin and Alosetron, low for tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, antispasmodic Polyethylene glycol, and very low quality for loperamide.

Key words: irritable bowel syndrome, pharmacotherapy. □

Контактна інформація

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф.
01030, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 17

Стаття надійшла до редакції 30 березня 2015 р.