

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ АЛЬВЕРИНА ЦИТРАТА И СИМЕТИКОНА В КУПИРОВАНИИ АБДОМИНАЛЬНОЙ БОЛИ И ДИСКОМФОРТА ПРИ СИНДРОМЕ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Wittmann T.¹, Paradovsky L.², Ducrotte P.³, Bueno L.⁴, Andro-Delestrain M. C. T.⁵

¹ Первый медицинский факультет, университет Сегед, Венгрия

² Кафедра и клиника гастроэнтерология и гепатологии Медицинской академии в городе Вроцлав, Польша

³ Факультет гастроэнтерология EA 4311, Университетская больница Руана и университет Руана, Франция

⁴ Отделение нейрогастроэнтерологии, медицинский центр ИНРА, Тулуза, Франция

⁵ Лаборатория Майоли Спиндлер, Шату, Франция

Агафонова Наталья Анатольевна
117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1
Тел.: 8 (495) 464 3963
E-mail: Kafgastro@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Комбинация альверина цитрата и симетикона (АЦС-Метеоспазмил) используется при синдроме раздраженной кишки (СРК) в течение почти 20 лет, однако подтверждающие научные доказательства эффективности препарата ограничены.

Цель исследования: оценить эффективность АЦС у пациентов с абдоминальной болью и дискомфортом при СРК.

Методы. В двойное слепое рандомизированное плацебо контролируемое исследование было включено 412 пациентов с СРК, отвечающих Римским критериям III. Критерием отбора в исследование была оценка интенсивности абдоминальной боли или дискомфорта в течение 2-недельного вводного периода без приема лекарственного препарата, которая по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) должна была составлять 60–100 мм. С помощью интерактивной речевой системы связи (IVRS) пациенты были рандомизированы в группы лечения либо альверина цитрата 60 мг с симетиконом 300 мг три раза в день либо соответствующего плацебо в течение 4 недель.

Результаты. Для анализа результатов исследования были отобраны 409 пациентов. Через 4 недели у пациентов, получавших АЦС, наблюдали более низкие баллы ВАШ при оценке абдоминальной боли или дискомфорта по сравнению с плацебо (средний показатель — 40 и 50 мм, $p = 0,047$) и более высокий уровень ответа на лечение (46,8% и 34,3% соответственно). Зарегистрированные побочные явления были схожими в обеих группах.

Заключение. Комбинация АЦС была значительно более эффективной у пациентов с СРК по сравнению с плацебо в уменьшении абдоминальной боли или дискомфорта.

Ключевые слова: синдром раздраженной кишки; комбинация альверина цитрата и симетикона; абдоминальная боль; дискомфорт.

SUMMARY

The alverina citrate and simethicone combination (ACS-Meteospazmil) is used for irritable bowel syndrome (IBS) for almost 20 years, but the supporting scientific evidence for efficacy is limited.

Objective: to evaluate the effectiveness of ACS in patients with abdominal pain and discomfort at IBS.

Methods. In a double-blind, randomized, placebo-controlled study enrolled 412 patients with IBS conform to Rome criteria III. Selection criterion in the study was to evaluate the intensity of abdominal pain or discomfort during the 2-week run-in period without medication, which according to analog scale (VAS) was to be 60–100 mm. With the help of an interactive voice communication system (IVCS), patients were randomized to treatment with either alverin citrate 60 mg with Simethicone 300 mg three times daily or corresponding placebo for 4 weeks.

Results. For analyze of the results of the study were selected 409 patients. After 4 weeks, patients treated with ACS, was observed lower scores in the VAS assessment of abdominal pain or discomfort compared to placebo (mean — 40 and 50 mm, $p = 0,047$) and a higher level of response to treatment (46.8% and 34.3%, respectively). Recorded side effects were similar in both groups.

Conclusion. The combination of ACS was significantly more effective in patients with IBS compared to placebo in reducing abdominal pain or discomfort.

Keywords: irritable bowel syndrome; a combination of the alverin citrate and simethicone; abdominal pain; discomfort.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром раздраженной кишки (СРК) является распространенным неопасным для жизни заболеванием, которое характеризуется абдоминальной болью и/или дискомфортом, а также нарушением функции кишечника (запор, диарея или и то, и другое) и очень часто вздутием живота. Вышеперечисленные симптомы у пациентов СРК не объясняются анатомическими аномалиями кишечника или биохимическими нарушениями. В зависимости от выбранных критериев распространенность СРК составляет 8–15% в Северной Америке и Европе [1; 3]. Для диагностики СРК в настоящее время используются Римские критерии III [4]. Симптомы СРК, как правило, повторяются с крайне изменчивыми интервалами, усиливаются во время обострения заболевания и оказывают значительное влияние на качество жизни у большей части пациентов [5; 6].

К патофизиологическим механизмам формирования СРК относят: висцеральную гиперчувствительность, изменения двигательной функции пищеварительного тракта, нарушения в рамках оси «головной мозг — кишечник», кишечный дисбиоз, наличие микровоспалительных изменений в кишечной стенке [7; 8; 10]. Кроме того, у пациентов СРК выявляются психологические нарушения, которые могут оказывать влияние на рассматриваемые симптомы [4; 9]. Обзор существующих видов лечения СРК в настоящее время показал, что эффективность большинства из них ограничена низким уровнем экспериментальных данных [2]. Это может быть обусловлено несколькими причинами: неоднородностью исследуемых групп пациентов, многофакторностью патофизиологии заболевания; разнородностью полученных результатов, обусловленных многообразием оцениваемых симптомов СРК; выраженным эффектом плацебо; отсутствием методик, обладающих достаточной достоверностью и чувствительностью для оценки симптомов СРК в процессе исследования [11; 12].

Комбинация альверина цитрата и симетикона (АЦС) — Метеоспазмил («Майоли Спиндлер», Франция) используется в Европе с 1990 года для лечения симптомов, связанных с функциональными нарушениями кишечника (ФНК). В состав препарата входит 60 мг альверина цитрата, активного вещества, полученного из папаверина, и 300 мг симетикона (диметикон, обогащенный диоксидом кремния) в мягкой капсуле. Фармакологические

исследования показали, что альверин влияет на перистальтику кишечника и висцеральную чувствительность, то есть на два фактора, которые вовлечены в процесс развития ФНК, и не вызывает выраженного системного эффекта [13; 17]. Альверин оказывает влияние на спонтанную и индуцированную мышечную сократимость путем кальцийзависимого или независимого ингибирования нейронной возбудимости, а также путем прямой инактивации Ca^{2+} -каналов L-типа в клетках гладких мышц [15; 17]. Экспериментальные данные свидетельствуют о наличии антиноцицептивного действия препарата, обусловленного селективными механизмами. Было показано, что альверин связывается с рецепторами 5-НТ1А и таким образом выступает в качестве антагониста, что приводит к снижению висцерального проноцицептивного эффекта 5-НТ рецептора [16]. Этот механизм может лежать в основе антиноцицептивного действия в отношении поствоспалительной висцеральной гиперчувствительности [14]. Симетикон является инертным веществом с противовспенивающим действием. Ограничивая проникновение иммуностимулирующих веществ через слизистую кишки, симетикон, вероятно, снижает сенсбилизацию первичных афферентных нервных окончаний.

Предшествующие двойные слепые клинические исследования показали, что АЦС обладает терапевтическим действием у пациентов с ФНК в сравнении с другими антиспазматическими средствами, однако эти исследования не придерживались существующих рекомендаций в отношении клинических исследований СРК [16; 18].

Цель настоящего двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования — оценить симптоматическую эффективность АЦС при режиме дозирования три раза в день в течение 4 недель в лечении абдоминальной боли и дискомфорта у пациентов с СРК, соответствующих диагностическим Римским критериям III.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн и методы этого исследования соответствуют рекомендациям Римского комитета III и ЕМЕА (Европейское агентство по оценке лекарственных



средств) [18; 19]. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании принимали участие 17 гастроэнтерологических исследовательских центров из Венгрии и Польши с июля 2007 по июль 2008 года. Заключительный протокол и поправки были одобрены центральным независимым этическим комитетом каждой страны. Исследование было проведено в соответствии с руководствами Международной конференции по гармонизации в отношении надлежащей клинической практики, Хельсинкской декларацией и применимыми местными нормами. До включения в исследование все пациенты подписали форму информированного согласия. Рандомизация, стратифицированная в зависимости от страны, была централизованной с использованием интерактивной системы речевой связи (IVRS).

Критерии включения: пациенты с СРК в возрасте 18–75 лет, соответствующие Римским критериям III, имеющие симптомы заболевания в течение не более 5 лет. В конце 2-недельного вводного периода пациенты с СРК были рандомизированы в одну из двух групп лечения (либо АЦС, либо плацебо) при условии: если у них наблюдалась абдоминальная боль или дискомфорт в течение по крайней мере 2 дней в неделю и если интенсивность абдоминальной боли или дискомфорта оценивалась > 60 мм по ВАШ в течение 7 предыдущих дней перед рандомизацией.

Критерии исключения: отсутствие подтверждения диагноза СРК; наличие тревожных симптомов (анемия, кровотечение из прямой кишки, необъяснимая потеря веса, общее плохое состояние здоровья); сахарного диабета, дисфункции щитовидной железы, нарушения функции желчных путей и поджелудочной железы; рака органов желудочно-кишечного тракта или серьезных операций на органах желудочно-кишечного тракта в анамнезе; наличие острой или неконтролируемой системной патологии; повышение функциональных проб печени > 3 выше верхнего предела нормы; известная непереносимость комбинации АЦС или одного из компонентов препарата, а также регулярный прием комбинации АЦС в течение 6 месяцев до исследования.

Запрещенное/разрешенное лечение. К запрещенным видам терапии относились антиспастические средства, антидиарейные и слабительные средства. Был разрешен прием антидепрессантов и транквилизаторов, если он был начат до начала исследования и продолжался в стабильной дозе в течение последних 3 и 1 месяцев соответственно. Их дозировка не должна была изменяться в течение 4-недельного исследования. Пациентам рекомендовалось также не менять диету на протяжении исследования.

Сбор данных. Были запланированы следующие визиты: для включения в исследование (неделя 2), рандомизация (неделя 0), и далее на 1, 2 и 4-й неделях лечения. В течение всего исследования (со 2-й по 4-ю неделю) пациенты ежедневно регистрировали

в дневнике наличие абдоминальной боли или дискомфорта, вздутия живота и всех других симптомов, частоту и тип кала по Бристольской шкале форм стула (BSFS), используемые лекарственные средства и прием исследуемого препарата. На каждом визите пациенты оценивали выраженность абдоминальной боли или дискомфорта по ВАШ (0–100 мм) относительно предшествующей недели. Дискомфорт определялся как некомфортное, но неболезненное ощущение. На визите рандомизации и в конце исследования (неделя 4) пациенты определяли влияние СРК на повседневную жизнь. На 4-й неделе лечения оценивали общую эффективность лечения.

Критерии эффективности. Первичным критерием эффективности была выбрана величина изменений баллов по ВАШ в отношении интенсивности абдоминальной боли или дискомфорта с 0-й по 4-ю неделю между группами лечения. Пациента расценивали как ответившего на лечение, если баллы по ВАШ в отношении абдоминальной боли или дискомфорта снижались по крайней мере на 50% на 4-й неделе по сравнению с 0-й неделей [21]. Вторичными критериями эффективности являлась интенсивность абдоминальной боли, оцениваемая по ВАШ на 1-й и 2-й неделях, общая оценка пациентов относительно ослабления симптомов, влияние СРК на повседневную жизнь и изменения оставшихся симптомов СРК по сравнению с 0-й неделей. Пациентов просили оценить исход симптомов СРК в конце 4-й недели, соглашаясь или нет со следующим утверждением: «Лечение помогло решить мои проблемы с кишечником», используя 5-балльную шкалу Лайкерта: «полностью не согласен», «не согласен», «затрудняюсь ответить», «согласен» и «полностью согласен».

На визите рандомизации (неделя 0) и в конце исследования (неделя 4) пациентов также просили оценить влияние СРК на повседневную жизнь, соглашаясь или нет со следующим утверждением: «Мои проблемы с кишечником ограничивали мою жизнь и повседневную деятельность» (по 5-балльной шкале Лайкерта). Шкалы для оценки депрессии (НАМ-D) и тревоги (НАМ-A) Гамильтона использовались для определения симптомов депрессивных и тревожных расстройств и в случае их присутствия — для изучения возможного их влияния на эффект лечения. Квалифицированные и дипломированные эксперты проводили интервью пациентов и заполняли вопросники НАМ-D и НАМ-A на 0-й и 4-й неделе.

Безопасность. Проводилось тщательное изучение всех нежелательных явлений (НЯ) на каждом визите. Стандартные лабораторные тесты в отношении гематологии и биохимии проводились при включении в исследование (неделя 2) и в конце лечения (неделя 4). Гематология включала: гемоглобин, общее число лейкоцитов, число тромбоцитов и определение лейкоцитарной формулы, учитывая нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, эозинофилы и базофилы. Биохимия включала: сывороточный креатинин,

щелочную фосфатазу, аспаргат-аминотрансферазу, аланин-аминотрансферазу и общий билирубин.

Статистический анализ. Анализы проводились на трех выборках: выборка для анализа безопасности, множество для полного анализа (FAS) и выборка пациентов, данные которых соответствуют требованиям протокола. Выборка для анализа безопасности включала всех рандомизированных пациентов, которые приняли по крайней мере одну дозу исследуемого препарата. Множество FAS включало всех рандомизированных пациентов, которые приняли по крайней мере одну дозу исследуемого препарата и которым было проведено по крайней мере одно измерение основного критерия во время лечения. Популяция FAS соответствовала рекомендованной популяции всех включенных (ITT) пациентов. Выборка пациентов (PP), данные которых соответствуют требованиям протокола, включала подгруппу популяции FAS, удовлетворяющую следующим критериям: минимальное время воздействия лечения (> 3 недели), минимальное соблюдение требований относительно лечения в течение минимальной экспозиции исследуемого препарата (> 66%) и оценка основного критерия (оценка абдоминальной боли или дискомфорта по ВАШ на 4-й неделе).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

429 пациентов были отобраны и включены в 2-недельный вводный период исследования без приема лекарственного препарата. Среди этих пациентов 17 (4,0%) не были рандомизированы по следующим причинам: ВАШ < 60 мм (5 пациентов), отзыв согласия (10 пациентов), серьезное НЯ (1 пациент) и потерянный для дальнейшего наблюдения (1 пациент). Среди оставшихся 412 пациентов 207 были распределены путем рандомизации в группу АЦС и 205 в группу плацебо. Всего 399 (97,0%) пациентов завершили исследование, тогда как 13 (3,0%) прекратили участие в исследовании. Наиболее частыми причинами для прекращения участия в исследовании были: отсутствие эффективности у 5 пациентов (АЦС — 1 пациент; плацебо — 4 пациента) и НЯ у 3 пациентов (АЦС — 1 пациент; плацебо — 2 пациента). По одному пациенту в каждой группе были потеряны для дальнейшего наблюдения.

Все рандомизированные 412 пациентов вошли в состав выборки для оценки безопасности (207 — в группе АЦС и 205 — в группе плацебо), 409 пациентов сформировали популяцию ITT (205 — в группе АЦС и 204 — в группе плацебо) и 386 вошли в состав популяции PP (194 — в группе АЦС и 192 — в группе плацебо). Исходные характеристики пациентов в популяции ITT представлены в табл. 1 и 2. Между обеими группами не было разницы в демографических характеристиках, оценке абдоминальной боли или дискомфорта, наличии других желудочно-кишечных симптомов, нарушениях функции кишечника и оценках тревоги (НАМ-А) и депрессии (НАМ-Д). Сопутствующими заболеваниями

главным образом были гипертензия (27,7%), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (18,0%) и психологические нарушения (14,3%). Наиболее распространенными сопутствующими лекарственными препаратами были сердечно-сосудистые препараты (33,3%), антисекреторные средства, включая главным образом ингибиторы протонного насоса (26,7%), транквилизаторы (10,7%) и антидепрессанты (8%). Сопутствующие патологии и лекарственные препараты были сопоставимы между обеими группами.

Первичный критерий эффективности. Более выраженный эффект по оценке абдоминальной боли или дискомфорта по шкале ВАШ с 0-й по 4-ю неделю наблюдался в группе АЦС по сравнению с плацебо со средним значением на 4-й неделе: 40,0 мм (диапазон 0–95) и 50,0 мм (диапазон 0–100) соответственно. Анализ оценки ВАШ на 4-й неделе показал статистически значимое различие в пользу АЦС ($p = 0,047$) (рис. 1). Уровни ответа на лечение на 4-й неделе были значительно выше в группе АЦС по сравнению с группой плацебо — 46,8% и 34,3% соответственно ($p = 0,01$).

Вторичные критерии эффективности. На 1-й неделе снижение оценок ВАШ и уровни ответа на лечение были выше в группе АЦС по сравнению с группой плацебо, хотя разница не была статистически значимой. На 2-й неделе оценки абдоминальной боли/дискомфорта по шкале ВАШ были статистически значимыми ($p = 0,02$) в пользу группы АЦС (среднее значение 51,0 мм (диапазон 2–93)) по сравнению с плацебо (среднее значение 59,0 мм (диапазон 0–100)) (рис. 1). Статистически значимое различие в пользу АЦС также наблюдалось в отношении уровней ответа на лечение (27,9% по сравнению с 17,2%; $p = 0,01$).

Общие положительные оценки лечения наблюдались чаще в группе АЦС, тогда как негативные оценки были более распространенными в группе плацебо с более значимым различием ($p = 0,0001$) (табл. 3).

Оценка влияния СРК на повседневную жизнь. С 0-й по 4-ю неделю наблюдалась тенденция к более значительным улучшениям в оценке влияния СРК на повседневную жизнь в группе АЦС по сравнению с группой плацебо (0,97 по сравнению с 0,76), хотя разница не была статистически значимой ($p = 0,08$) (табл. 4).

Оценка стула и другие симптомы СРК. Количество и процент пациентов, у которых наблюдался запор как наиболее частый вид стула в последние 7 дней (оценка 1 или 2 по BSFS), снизились с 0-й по 4-ю неделю с 45 (21,9%) до 29 (14,1%) в группе АЦС и с 51 (25%) до 23 (11,3%) в группе плацебо. Количество и процент пациентов, у которых наблюдалась диарея (оценка 6 или 7 по BSFS), снизились с 0-й по 4-ю неделю с 45 (21,9%) до 18 (8,8%) в группе АЦС и с 47 (23%) до 32 (15,7%) в группе плацебо. Других клинически

Таблица 1

ИСХОДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОПУЛЯЦИИ ВСЕХ ВКЛЮЧЕННЫХ ПАЦИЕНТОВ		
	Комбинация АЦС (n = 205)	Плацебо (n = 204)
Женщины (%)	147 (71,7)	145 (71,1)
Возраст (лет, среднее значение ± с. о.)	46,5 ± 13,5	46,0 ± 14,3
Время, прошедшее с момента установления диагноза СРТК (месяцев, среднее значение ± с. о.)	22,7 ± 21,0	18,7 ± 19,1
Количество дней с симптомами/месяц (среднее значение ± с. о.)	22,1 ± 7,9	23,4 ± 7,5
Абдоминальная боль/дискомфорт на 0 неделе (оценки ВАШ)		
Среднее значение ± с. о.	72,2 ± 7,5	74,2 ± 8,5
Срединное значение	71,0	73,5
Сопутствующие жалобы (%)		
Вздутие	192 (93,7)	195 (95,6)
Нарушения функции кишечника*	174 (84,9)	171 (83,8)
Тип стула (BSFS) [†] (%)		
1–2	45 (21,9)	51 (25,0)
6–7	45 (21,9)	47 (23,0)
Другие ЖК симптомы	53 (25,9)	57 (27,9)
Число пациентов, принимавших специальное лечение для СРТК в течение 6 месяцев до исследования	43 (21,0)	50 (24,5)

Примечание: n — количество; ИТТ — все включенные пациенты; АЦС — цитрат альверина/симетикон; с. о. — стандартное отклонение; ЖК — желудочно-кишечные; СРТК — синдром раздраженной толстой кишки; BSFS — бристольская шкала форм стула; * — по сообщениям пациента; † — оценка исследователя на основе дневника пациента.

значимых различий между группами в отношении прогрессирования нарушений функции кишечника или других симптомов СРК не наблюдалось.

Сопутствующие факторы. Снижения оценок НАМ-А и НАМ-Д с 0-й по 4-ю неделю наблюдались в обеих группах, хотя разница не была статистически значимой.

Безопасность. Частота НЯ была схожей в обеих группах — с 17,9% и 24,4% пациентов, у которых было зарегистрировано по крайней мере одно НЯ, связанное с лечением в группе АЦС и плацебо соответственно (табл. 5).

Таблица 2

ИСХОДНЫЕ УРОВНИ ДЕПРЕССИИ И ТРЕВОГИ В ПОПУЛЯЦИИ ВСЕХ ВКЛЮЧЕННЫХ ПАЦИЕНТОВ		
	АЦС	Плацебо
Уровни депрессии (НАМ-D)*		
Слабая степень		
n	112	113
Оценка ВАШ (среднее значение ± с. о.)	71,5 ± 7,6	73,8 ± 8,6
Умеренная степень		
n	88	88
Оценка ВАШ (среднее значение ± с. о.)	73,3 ± 7,5	74,7 ± 8,4
Тяжелая степень		
n	5	3
Оценка ВАШ (среднее значение ± с. о.)	71,0 ± 6,3	74,0 ± 4,6
Уровни тревоги (НАМ-A) [†]		
Слабая степень		
n	143	144
Оценка ВАШ (среднее значение ± с. о.)	71,8 ± 7,4	73,8 ± 8,4
Умеренная степень		
n	38	45
Оценка ВАШ (среднее значение ± с. о.)	72,9 ± 6,6	74,3 ± 9,0
Тяжелая степень		
n	24	15
Оценка ВАШ (среднее значение ± с. о.)	73,7 ± 9,2	78,4 ± 6,9

Примечания: ВАШ — визуально-аналоговая шкала; с. о. — стандартное отклонение; АЦС — цитрат альверина/симетикон; НАМ-D — шкала для оценки депрессии Гамильтона; НАМ-A — шкала для оценки тревоги Гамильтона; * — общая оценка НАМ-D: < 13 — слабая степень, 13–25 — умеренная степень, > 25 — тяжелая степень; † — общая оценка НАМ-A: < 18 — слабая степень, 18–24 — умеренная степень, 25–30 — тяжелая степень.

У 7 (3,4%) пациентов в группе АЦС и 12 (5,9%) в группе плацебо были зарегистрированы НЯ, связанные с лечением, по мнению исследователя. Только у 1 (0,2%) пациента в группе АЦС было зарегистрировано СНЯ (травматический разрыв сухожилия), которое не рассматривалось как связанное с лекарственным препаратом. Три пациента (1 в группе АЦС и 2 в группе плацебо) были исключены из исследования по причине НЯ, а именно опухание глаза у пациента в группе АЦС и головокружение и боль в конечностях у пациентов в группе плацебо.

Таблица 3

ОБЩАЯ ОЦЕНКА ЛЕЧЕНИЯ НА 4-й НЕДЕЛЕ (ПОПУЛЯЦИЯ ВСЕХ ВКЛЮЧЕННЫХ ПАЦИЕНТОВ), N (%)		
Общая оценка	Группа лечения	
	комбинация АЦС	плацебо
Полностью не согласен	10 (5,0)	10 (5,1)
Не согласен	11 (5,5)	46 (23,2)
Затрудняюсь ответить	54 (27,0)	46 (23,2)
Согласен	74 (37,0)	72 (36,4)
Полностью согласен	51 (25,5)	24 (12,1)
p^*	= 0,0001	

Примечание: n — количество; АЦС — цитрат альверина /симетикон; * — критерий Кохрана — Мантеля — Гензеля приводился в соответствие со страной.

Таблица 4

ВЛИЯНИЕ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ НА ПОВСЕДНЕВНУЮ ЖИЗНЬ В ПОПУЛЯЦИИ ВСЕХ ВКЛЮЧЕННЫХ ПАЦИЕНТОВ		
	Комбинация АЦС	Плацебо
Неделя 0	2,33 ± 0,78 (n = 205)	2,33 ± 0,81 (n = 203)
Неделя 4	3,32 ± 1,09 (n = 203)	3,10 ± 0,99 (n = 199)
Изменение	0,97 ± 1,09 (n = 203)	0,76 ± 1,04* (n = 198)

Примечание: АЦС — цитрат альверина/симетикон; * — $p = 0,08$ (тест ван Эльтерена).

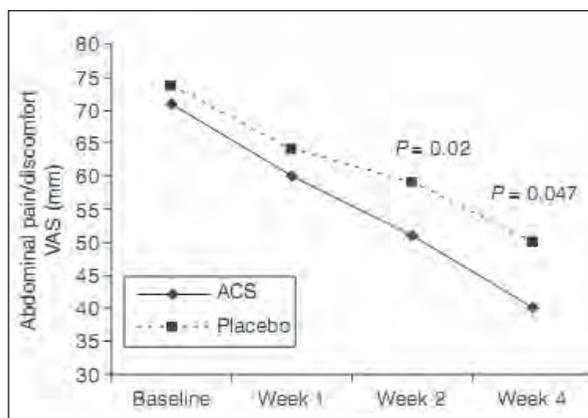


Рис. 1. Изменение еженедельной оценки абдоминальной боли: Abdominal pain/discomfort VAS (mm) — Абдоминальная боль/дискомфорт ВАШ (мм); ACS — АЦС, Placebo — плацебо; Baseline — исходный уровень; Week — неделя

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Это многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное исследование было первым, которое оценивало спазмолитическое средство у пациентов с СРК, используя Римские критерии III. Пациенты из базы данных больниц прошли предварительный скрининг на соответствие критериям включения. Приблизительно 50% этих пациентов не были отобраны, поскольку они не удовлетворяли критериям включения. Более того, многие пациенты не согласились на осмотр психиатра для оценки симптомов тревоги и депрессии, так как они отрицали присутствие какого-либо психологического компонента в их симптомах СРК. Строгий отбор пациентов в исследование может объяснить низкий процент неудачного скрининга. В популяции исследования в конце 4-недельного периода лечения уменьшение абдоминальной боли или дискомфорта было большим в группе АЦС, чем в группе плацебо. Высокая эффективность связана с более высокими уровнями ответа на лечение в группе АЦС (46,8%) по сравнению с группой плацебо (34,3%) на 4-й неделе. В результате показатель количества, необходимого для лечения (NNT), составил 8, что близко к показателю NNT, связанному с купированием боли (8,3), ранее определенному с помощью метаанализа в других исследованиях миорелаксантов гладких мышц [20; 21]. Однако из-за отсутствия возможности оценки тяжести других симптомов, а именно вздутия, невозможно было собрать дополнительные данные. Из-за отсутствия сравнительных данных между комбинацией АЦС и цитрата альверина или симетикона эффект АЦС нельзя приписать одному определенному компоненту или комбинации. Этот вопрос необходимо рассмотреть в следующих

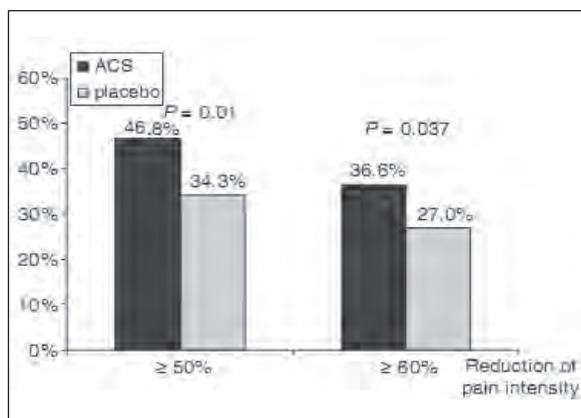


Рис. 2. Процентное отношение пациентов, ответивших на лечение, на 4-й неделе в популяции всех включенных пациентов: ACS — АЦС; Placebo — плацебо; Reduction of pain intensity — снижение интенсивности боли

Таблица 5

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ЛЕЧЕНИЕМ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ У ≥ 2% ПАЦИЕНТОВ (ПОПУЛЯЦИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ)			
Системно-органный класс* Термин предпочтительного употребления	Комбинация АЦС (n = 207)	Плацебо (n = 205)	Всего (n = 412)
Желудочно-кишечные расстройства			
Тошнота	2,9	5,4	4,1
Абдоминальная боль в верхнем отделе	1,4	3,4	2,4
Расстройство нервной системы			
Головная боль	3,4	5,9	4,6
Системные расстройства			
Астения	0,5	2,0	1,2
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия			
Головокружение	1,9	2,0	1,9

Примечание: * — используется MedDRA версия 11.0 (Нортроп Грумман Корпорейшн, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США).

клинических исследованиях, включая как оценку абдоминальной боли или дискомфорта, так и объективные измерения вздутия.

На исходном уровне 84% пациенты сообщили о функциональных расстройствах кишечника. Анализ подтипа СРК, выполненный исследователями на основе дневников пациентов с использованием BSFS, показал, что 23% пациентов имели СРК-С, а 22% — СРК-D. У других пациентов были зарегистрированы типы стула 3, 4 и 5 как наиболее частые в течение 7 дней до анализа. Различия в процентном отношении можно объяснить трудностью оценки расстройств функции кишечника по описаниям пациентов, о чем ранее сообщалось исследователем Хангином и др. [22]. Количество пациентов, соответствующих определению диареи или запора по шкале BSFS, снизилось до 30%. Поскольку снижение было сопоставимым в группах АЦС и плацебо, маловероятно, что оно связано непосредственно с лекарственным препаратом. По нашему мнению, снижение, вероятнее всего, связано с естественными флуктуациями СРК [23]. Однако нельзя исключать, что некоторые пациенты перешли из одной подгруппы в другую, хотя переходы из подгруппы запора в подгруппу диареи и наоборот нетипичны [23; 24]. Пациенты, включенные в исследование, страдали от СРК в течение менее 5 лет с абдоминальной болью или дискомфортом ≥ 60 мм по ВАШ. Было решено исключить пациентов с историей СРК продолжительностью более 5 лет, поскольку они представляют подгруппу пациентов с более сложным клиническим профилем с частым использованием комплексной терапии [14]. Большие эпидемиологические исследования зарегистрировали продолжительность симптомов менее 5 лет у большей части пациентов СРК, особенно среди тех, которые обращались

к врачу в первый раз [22; 25]. По-видимому, это также относится к нашим пациентам, поскольку более 75% пациентов не принимали лекарственные средства от СРК в течение 6 месяцев до включения. Для включения в исследование боль или дискомфорт у пациентов должны были быть достаточно выраженными, чтобы выявить разницу между двумя группами. Предыдущие рандомизированные контролируемые исследования показали положительный ответ на плацебо у пациентов с СРК в диапазоне от 30 до 40% [11]. В нашем исследовании результаты лечения, полученные в группе плацебо (34,3%), согласуются с ранее опубликованными результатами. Таким образом, общие положительные результаты настоящего исследования не могут быть объяснены более низким уровнем ответа на плацебо.

Исследование показало, что СРК оказывал умеренное влияние на качество жизни. Приблизительно 10% пациентов испытывали тяжелые симптомы тревоги или депрессии. Эта цифра близка к нижнему диапазону психологического сопутствующего заболевания, зарегистрированного для СРК [9]. Следовательно, мы признаем, что наши результаты нельзя применить к пациентам с длительной историей заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пероральный прием комбинации АЦС три раза в день в течение 4 недель значительно улучшает абдоминальную боль или дискомфорт у пациентов с СРК независимо от подтипа. Результаты свидетельствуют в пользу использования АЦС в качестве терапии для пациентов с СРК, обращающихся за первичной или вторичной медицинской помощью.

ЛИТЕРАТУРА

1. American College of Gastroenterology Functionnal Gastrointestinal Disorders Task Force. Evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome in North America // *Am. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 97, Suppl. — S. 1–5.
2. Tack J., Fried M., Houghton L. A. Spicak J., Fischer G. Systematic review: the efficacy of treatments for irritable bowel syndrome — a European perspective // *Aliment Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 24. — P. 183–205.
3. Dapoigny M. Irritable bowel syndrome: epidemiology /economic burden // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 2009. — Vol. 33, Suppl. 1. — P. 3–8.
4. Drossman D. A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 130. — P. 1377–1390.
5. Paré P., Gray J., Lam S. et al. Healthrelated quality of life, work productivity, and health care resource utilization of subjects with irritable bowel syndrome: baseline results from LOGIC (Longitudinal Outcomes Study of Gastrointestinal Symptoms in Canada), a naturalistic study // *Clin. Ther.* — 2006. — Vol. 28. — P. 1726–1735.
6. Brun-Strang C., Dapoigny M., Lafuma A. et al. Irritable bowel syndrome in France: quality of life, medical management, and costs: the Encoli study // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 19. — P. 1097–103.
7. Mulak A., Bonaz B. Irritable bowel syndrome: a model of the brain-gut interactions // *Med. Sci. Monit.* — 2004. — Vol. 10. — RA 55–62.
8. Mayer E. A. Irritable bowel syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358. — P. 1692–1699.
9. Canavan J. B., Bennett K., Feely J. et al. Significant psychological morbidity occurs in irritable bowel syndrome: a case-control study using a pharmacy reimbursement database // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009. — Vol. 29. — P. 440–449.
10. Bouin M., Ploude V., Boivin M. et al. Rectal distension testing in patients with irritable bowel syndrome: sensitivity, specificity, and predictive values of painsensory threshold // *Gastroenterology.* — 2002. — Vol. 122. — P. 1771–1777.
11. Kaptchuck T. J., Kelley J. M., Conboy L. A. et al. Components of placebo effect: randomized controlled trial in patients with irritable bowel syndrome // *Br. Med. J.* — 2008. — Vol. 336. — P. 999–1003.
12. Duracinsky M., Chassagny O. How can an effective drug to treat irritable bowel syndrome be successfully developed? // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 2009. — Vol. 33, Suppl. 1. — S. 26–34.
13. Bouvier M., Grimaud J. C., Abysique A., Chiarelli P. Effects of alverine on the spontaneous electrical activity and nervous control of the proximal colon of the rabbit // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 1992. — Vol. 16. — P. 334–338.
14. Labie I., Kraff N., Bueno L., Garcia-Villar R. Influence du citrate d'alve'rine sur la visce 'rosensibilite' rectale du rat // *Act. Med. Int. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 12. — P. 313–316.
15. Abysique A., Lucchini S., Orsoni P. et al. Effect of alverine citrate on intestinal mechanoreceptor responses to chemical and mechanical stimuli // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1999. — Vol. 13. — P. 561–566.
16. Coelho A. M., Jacob L., Fioramonti J., Bueno L. Rectal antinociceptive properties of alverine citrate are linked to antagonism at the 5-HT1A receptor subtype // *J. Perioper. Pract.* — 2001. — Vol. 53. — P. 1419–1426.
17. Hayase M., Hashitani H., Suzuki H. et al. Evolving mechanisms of action of alverine citrate on phasic smooth muscles // *Br. J. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 152. — P. 1228–1238.
18. Irvine E. J., Whitehead W. E., Chey W. D. et al. Design of treatment trials for functional gastrointestinal disorders // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 130. — P. 1538–1551.
19. Camilleri M., Mangel A. W., Fehnel S. E. et al. Primary endpoints for irritable bowel syndrome trials: a review of performance of endpoints // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 5. — P. 534–540.
20. Poynard T., Regimbeau C., Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2001. — Vol. 15. — P. 355–361.
21. 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.
22. Hungin A. P. S., Whorwell P. J., Tack J., Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40000 subjects // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 17. — P. 643–650.
23. Ersryd A., Posserud I., Abrahamsson H., Simren M. Subtyping the irritable bowel syndrome by predominant bowel habit: Rome II versus Rome III // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 26. — P. 953–961.
24. Garrigues V., Mearin F., Badia X. et al. Change over time of irritable bowel syndrome: a prospective, observational 1-year follow up study (RITMO study) // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 25. — P. 323–332.
25. Hungin A. P. S., Chang L., Locke G. R. et al. Irritable bowel syndrome in the United States: symptom patterns and impact // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 21. — P. 1365–1375.