

# Терапія хронічного ідіопатичного запора: систематичний огляд і метааналіз

**Хронічний ідіопатичний запор (ХІЗ) – функціональне захворювання шлунково-кишкового тракту, характеризується періодичним появою почуття затримуваного, неповного, рідко випадкового опорожнення кишечника при умові відсутності будь-якої органічної патології. Розповсюдженість ХІЗ достатньо висока – від 4 до 20%; захворювання частіше розвивається у жінок; у пацієнтів, які мають низький соціально-економічний статус і рівень освіти, а також у осіб похилого віку. Більше 20% пацієнтів, які страждають ХІЗ, звертаються за медичною допомогою; якість життя у них порівняно з такою у хворих з різною органічною патологією (хронічним обструктивним захворюванням легких, цукровим діабетом) і депресією.**

Як правило, для полегшення симптомів захворювання пацієнтам з ХІЗ рекомендують збільшити прийом їжі, багатий клітчаткою; ефективність цієї рекомендації була підтверджена тільки в деяких рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКИ). Як показали результати недавнього широкомасштабного спостереження за хворими ХІЗ, 16-40% з них намагаються використовувати слабительні засоби, при цьому 2/3 пацієнтів приймають їх, хоча б частково, щодня. В той же час рівень невдоволеності більших слабительними препаратами залишається достатньо високим, особливо в відношенні їх ефективності і безпеки. В зв'язі з цим в останні 10 років було розроблено велика кількість лікарських засобів для лікування даного захворювання: пруклопід (селективний агоніст 5-HT<sub>4</sub>-рецепторів, посилюючий моторику кишечника і прискорюючий транзит фекальних мас), лубипростон і лінаклотид (повищують концентрацію іонів хлору в кишково-слизовій оболонці, збільшують секрецію рідини і прискорюють транзит кишкового вмісту).

Нами були проведені систематичний огляд і метааналіз РКИ, присвячені цій проблемі.

## Методи

### Критерії проведення пошуку і вибору досліджень

Пошук РКИ був проведений в базах даних MEDLINE, EMBASE, Кокрановському центральному реєстрі контрольованих досліджень. Аналізували результати тих РКИ, в яких вивчали ефективність слабительних засобів (осмотических або стимулюючих) або фармакологічних методів лікування (пруклопід, лубипростон, лінаклотид) в терапії ХІЗ у дорослих пацієнтів (>90% учасників старші 16 років). Серед додаткових критеріїв вибору РКИ були наступні: тривалість лікування не менше 1 нед., проведення дихотомічної оцінки сумарного відповіді на проводиме лікування в кінцевій точці дослідження або здійснення постійного моніторингу з метою оцінки середньої кількості дефекацій на протязі тижня на фоні лікування. При встановленні діагнозу ХІЗ ґрунтувалися на Римських критеріях I, II, III, враховували наявність клінічних симптомів захворювання і дані об'єктивного огляду. В систематичний аналіз не включали дослідження, в яких брали участь пацієнти з лікуваною індукованою запорами, пов'язаними з органічною патологією.

### Оцінка кінцевих точок

Первинною кінцевою точкою була оцінена ефективність слабительних засобів або фармакологічних методів лікування порівняно з плацебо в купуванні клінічних проявів ХІЗ (відсутність відповіді на проводиме лікування або вплив лікарських препаратів на кількість дефекацій в тиждень). Другою кінцевою точкою включали вплив лікування на наявність індивідуальних симптомів ХІЗ і побічні ефекти, які розвинулися на фоні терапії (аналіз загальної кількості і уточнення індивідуальних побічних ефектів, таких як нудота, блювання, діарея, абдомінальна біль, надування живота, головний біль).

### Статистичний аналіз

Систематичну помилку, пов'язану з переважанням публікацій позитивних результатів дослідження, оцінювали в відповідності з рекомендаціями Кокрановського керівництва при використанні тесту Іггера; обробку отриманих даних – за допомогою моделі випадкових ефектів; ефективність проводимої терапії ХІЗ оцінювали як відносний ризик (ОР) неефективності вибраного методу лікування порівняно з плацебо на момент завершення дослідження або як зважену різницю середніх (ВРС) в відношенні кількості актів дефекації на протязі тижня з 95% довірливим інтервалом (ДИ); розраховували значення NNT (кількість хворих, яких необхідно пролікувати, щоб уникнути одного небажаного результату) і NNH (кількість хворих, яких необхідно пролікувати, щоб один випадок розвитку побічного ефекту); гетерогенність досліджень оцінювали за допомогою I<sup>2</sup>-статистики і χ<sup>2</sup>-тесту.

### Результати

При проведенні пошуку з 11 077 посилань було відібрано 49 повідомлень, з яких в результаті вибрали 20 статей, які освідчували результати 21 РКИ, які задовольняли критеріям включення в систематичний огляд (із них 8 досліджували ефективність слабительних, 7 вивчали результативність пруклопід, по 3 РКИ були присвячені аналізу ефективності лубипростона і лінаклотид).

### Ефективність і безпека слабительних в лікуванні ХІЗ

#### Відповідь на лікування слабительними препаратами

В 8 РКИ, порівнювалих ефективність слабительних і плацебо, брали участь 1442 хворих,

які страждали ХІЗ. В 5 дослідженнях ризик систематичної помилки був визнаний мінімальним. В кожному РКИ необхідність негайного застосування слабительного препарату оцінювали по-різному: при відсутності опорожнення кишечника на протязі 3 днів (1 РКИ), впродовж 4 (3 РКИ) або 5 днів (2 РКИ); в 2 РКИ критерії призначення ліків не уточнювалися.

#### Відповідь на лікування слабительними засобами

Дихотомічна оцінка отриманих результатів була приведена в 7 РКИ з загальною кількістю пацієнтів 1411 осіб. З 876 хворих, які приймали препарати, на проводиме лікування не відповіли 351 особа (40,1%), тоді як серед 535 пацієнтів, які отримували плацебо, проводиме лікування визнали неефективним 392 особа (73,3%) (ОР неефективності терапії 0,52; 95% ДИ 0,46-0,60; гетерогенність досліджень оцінена як порогова: I<sup>2</sup>=42%; p=0,11; NNT=3, 95% ДИ 2-4).

Із 6 РКИ, порівнювалих ефективність осмотических слабительних препаратів з плацебо, дихотомічна оцінка отриманих результатів приведена в 5 дослідженнях з загальною кількістю пацієнтів 676 осіб. Прийом ліків був визнаний неефективним у 149 хворих (37,6%), які отримували осмотическі слабительні засоби (n=396), і у 193 пацієнтів (68,9%), які приймали плацебо (n=280) (ОР 0,50; 95% ДИ 0,39-0,63; гетерогенність досліджень визнана незначальною: I<sup>2</sup>=36%; p=0,18; NNT=3, 95% ДИ 2-4).

В 2 РКИ, вивчали вплив стимулюючих слабительних препаратів і представили отримані результати в формі дихотомічних даних, брали участь 735 хворих. На проводиме лікування не відповіли 202 пацієнта (42,1%) з 480 хворих, які приймали стимулюючі слабительні засоби, порівняно з 199 учасниками (78,0%) з 255, які отримували плацебо (ОР 0,54, 95% ДИ 0,42-0,69; NNT=3, 95% ДИ 2-3,5).

Аналіз даних об індивідуальних особливостях клінічної картини захворювання проведений тільки в 3 РКИ: в 2 РКИ (з загальною кількістю пацієнтів 118 осіб) проаналізовані дані про посилення во время акта дефекації, в 3 РКИ (з загальною кількістю пацієнтів 269 осіб) – про консистенцію калових мас. Виразеність вказаних клінічних проявів ХІЗ достовірно зменшалася на фоні прийому слабительних засобів (ОР 0,37, 95% ДИ 0,19-0,71 і ОР 0,26, 95% ДИ 0,16-0,44 відповідно).

### Середня частота опорожнення кишечника

Вплив слабительних засобів на частоту опорожнення кишечника на протязі тижня було проаналізовано в 6 РКИ, в яких брали участь 1269 осіб. Середня кількість актів дефекації впродовж тижня було достовірно вище у пацієнтів, які приймали слабительні засоби (ВРС 2,55; 95% ДИ 1,53-3,57; гетерогенність досліджень визнана значальною: I<sup>2</sup>=100%; p<0,001). Цей ефект зафіксовано як для осмотических (ВРС 2,51; 95% ДИ 1,30-3,71), так і для стимулюючих слабительних засобів (ВРС 2,50; 95% ДИ 0,93-4,07).

### Побічні ефекти

Розвиток побічних ефектів на фоні прийому слабительних засобів проаналізовано тільки в 1 РКИ з загальною кількістю пацієнтів 368 осіб. ОР виникнення побічних реакцій при використанні слабительних препаратів склав 1,94 (95% ДИ 1,52-2,47; NNH=3, 95% ДИ 2-4). В 4 РКИ проаналізовані дані про розвиток індивідуальних побічних ефектів. Оказалося, що прийом слабительних засобів не провокував виникнення ні абдомінальної (дані 4 РКИ, загальна кількість пацієнтів 853 осіб), ні головної болю (дані 3 РКИ, загальна кількість хворих 486 осіб), але призводило до виникнення діареї (дані 2 РКИ, загальна кількість учасників 735 осіб) (ОР 13,75, 95% ДИ 2,82-67,14; NNH=3, 95% ДИ 2-6).

### Ефективність і безпека пруклопід в лікуванні ХІЗ

В 7 РКИ, в яких порівнювали ефективність пруклопід і плацебо, брали участь 2639 хворих ХІЗ. Систематична помилка, пов'язана з переважанням публікацій позитивних результатів дослідження, визнана незначальною в 3 РКИ. Показанням до прийому пруклопід було відсутність опорожнення кишечника впродовж ≥3 днів (6 РКИ), в 1 дослідженні критерієм призначення слабительного засобу не уточнювалися. Дані про частоту опорожнення кишечника приведені тільки в 1 РКИ, дані про вплив пруклопід на виразеність індивідуальних клінічних проявів ХІЗ не аналізувалися ні в одному з РКИ.

### Відповідь на лікування пруклопідом

Із 1796 хворих, які отримували пруклопід, 1288 пацієнтів (71,7%) не відповіли на проводиме лікування, тоді як серед 843 осіб, які приймали плацебо, 731 (86,7%) відзначили неефективність лікування (ОР неефективності терапії 0,82, 95% ДИ 0,76-0,88; гетерогенність досліджень визнана значальною: I<sup>2</sup>=60%; p=0,02; NNT=6, 95% ДИ 5-9).

В зв'язі з значальною гетерогенністю досліджень був проведений аналіз чутливості виявлених змін. При включенні в аналіз

3 РКИ с низким риском систематической ошибки при определении ответа на проводимую терапию как «частота опорожнения кишечника  $\geq 3$  р/нед», неоднородность исследований уже не являлась статистически значимой. Значение NNT существенно снизилось при включении в анализ РКИ с высоким риском появления систематической ошибки и РКИ, в которых продолжительность медикаментозной терапии превышала 4 недели. Сравнение эффективности различных суточных доз прукалоприда доказало сопоставимый эффект при применении 2 и 4 мг/сут.

#### Побочные явления

Побочные действия достоверно чаще возникали на фоне приема прукалоприда, чем при применении плацебо (данные 6 РКИ; ОР 1,14, 95% ДИ 1,05-1,24; NNH=10, 95% ДИ 6-29). Наиболее распространенными индивидуальными побочными эффектами были головная боль (ОР 1,70; 95% ДИ 1,25-2,31), тошнота (ОР 1,98; 95% ДИ 1,39-2,82), диарея (ОР 2,72; 95% ДИ 1,80-4,13). Риск развития серьезных нежелательных явлений при приеме прукалоприда признан незначительным (ОР 0,88; 95% ДИ 0,58-1,34), отмечены только один эпизод суправентрикулярной тахикардии и одно кардиоваскулярное событие. Статистически значимые различия в частоте возникновения побочных действий при приеме различных доз прукалоприда (2 и 4 мг) не зарегистрированы.

#### Эффективность и безопасность лубипростона в лечении ХИЗ

Сравнение эффективности лубипростона и плацебо в лечении ХИЗ было проведено в 3 РКИ с общим количеством пациентов 610 человек. Систематическая ошибка была признана минимальной только в 1 исследовании. Во всех РКИ показанием к приему лубипростона являлось отсутствие опорожнения кишечника в течение  $\geq 3$  дней. Ни в одном из РКИ не было проанализировано влияние препарата на частоту опорожнения кишечника, динамику индивидуальных клинических проявлений заболевания.

#### Ответ на терапию лубипростоном

На проводимую терапию не ответили 151 (45,1%) больной, принимавшие лубипростон (n=335), и 184 (66,9%) пациента, получавшие плацебо (n=275) (ОР неэффективности лечения 0,67, 95% ДИ 0,56-0,80; отмечена незначительная гетерогенность исследований:  $I^2=30\%$ ;  $p=0,24$ ; NNT=4, 95% ДИ 3-7). Одно исследование было посвящено исследованию оптимальной дозы данного препарата; несмотря на это, во всех 3 РКИ применялась одинаковая доза лубипростона – 24 мкг 2 р/сут. При сравнении данных исследований, в которых использовались одинаковые дозы действующего вещества, отмечена сопоставимость результатов (ОР 0,64; 95% ДИ 0,55-0,76).

#### Побочные явления

Во всех РКИ учитывалась частота возникновения побочных эффектов. Прием лубипростона чаще сопровождался развитием побочных реакций, чем плацебо (ОР 1,79, 95% ДИ 1,21-2,65; NNH=4, 95% ДИ 3-6). Наиболее распространенными побочными явлениями были диарея (ОР 4,46; 95% ДИ 1,28-15,48) и тошнота (ОР 7,27; 95% ДИ 3,76-14,06).

#### Эффективность и безопасность линаклотиды в лечении ХИЗ

В 3 РКИ (общее количество пациентов 1582) сравнивалась эффективность линаклотиды и плацебо; в этих 3 исследованиях вероятность допущения систематической ошибки была признана минимальной. Во всех РКИ показанием к приему линаклотиды являлось отсутствие дефекации в течение  $\geq 3$  дней. Воздействие линаклотиды на выраженность клинических проявлений ХИЗ исследовали в 1 РКИ; ни в одном из РКИ не анализировали влияние препарата на частоту опорожнения кишечника.

#### Ответ на терапию линаклотидом

Из 1089 пациентов, принимавших линаклотид, 860 больных (79,0%) не ответили на проводимую терапию, тогда как из 493 участников, получавших плацебо, 468 пациентов (94,9%) посчитали назначенное лечение неэффективным (ОР неэффективности терапии 0,84, 95% ДИ 0,80-0,87; гетерогенность исследований не подтверждена:  $I^2=32\%$ ;  $p=0,23$ ; NNT=6, 95% ДИ 5-8). Сравнение эффективности различных суточных доз препарата доказало сопоставимую эффективность линаклотиды в дозе 133 и 266 мкг/сут (ОР 0,85, 95% ДИ 0,78-0,94 и ОР 0,84, 95% ДИ 0,79-0,88 соответственно). Большинство пациентов, принимавших данное лекарственное средство, отмечали значительное снижение выраженности дискомфорта в абдоминальной области и вздутия живота.

#### Побочные явления

Только в 1 РКИ определена частота развития побочных эффектов, которая была сопоставима среди пациентов, принимавших линаклотид (33,6%) и плацебо (31,9%). Серьезные нежелательные явления зафиксированы в 2 РКИ. Во всех 3 РКИ наиболее распространенной побочной реакцией являлась диарея (ОР 3,08; 95% ДИ 1,27-7,48).

#### Обсуждение

Результаты проведенного систематического обзора и выполненного метаанализа свидетельствуют, что и слабительные средства, и фармакологические методы лечения превосходят плацебо в терапии ХИЗ (значение NNT колебалось от 3 до 6). При включении в анализ данных РКИ с низкой вероятностью допущения систематической ошибки эффективность указанных методов лечения была сопоставимой. Эффективность как осмотических, так и стимулирующих слабительных средств значительно превосходит плацебо, несмотря на то что эффективность пропульсивного действия последних изучалась только в 2 РКИ. Эти препараты также превосходят плацебо в отношении нормализации частоты опорожнения кишечника. Оптимальная суточная дозировка прукалоприда, необходимая для достижения слабительного эффекта, – 2 или 4 мг, лубипростона – 48 мкг. При включении в анализ результатов только тех РКИ, в которых продолжительность терапии превышала 4 нед, эффективность слабительных средств, в частности прукалоприда, продолжала превышать результативность плацебо (полученные данные подтверждают, что указанные препараты эффективны не только для краткосрочного лечения ХИЗ). Влияние данных лекарств на выраженность клинических признаков заболевания исследовалось в 3 РКИ: при приеме исследуемых

слабительных средств были доказаны уменьшение усилий при дефекации и нормализация консистенции каловых масс. Частота развития побочных эффектов была значительно выше у пациентов, получавших прукалоприд и лубипростон. Наиболее распространенной побочной реакцией на фоне приема активной терапии являлась диарея.

Отличительная особенность систематического обзора и метаанализа заключается в тщательности методологического подхода: мы детально описали стратегию поиска РКИ, критерии включения, методы обработки полученных данных. Необходимо отметить, что обзор литературных данных, выбор РКИ, удовлетворявших критериям включения, и оценку результатов статистического анализа проводили два независимых рецензента; любые выявленные несоответствия устранялись при достижении экспертами единого мнения. Мы использовали intention-to-treat анализ для учета количества пациентов, выбывших из исследования и не ответивших на проводимое лечение, а также применяли модель случайных эффектов в целях предотвращения переоценки эффективности слабительных средств и фармакологических методов в терапии ХИЗ. Исследуя возможное влияние дизайна РКИ (типа слабительного средства; дозы лекарственного препарата; риска систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов РКИ; критериев, использованных для установления диагноза ХИЗ; продолжительности лечения) на эффективность проводимой терапии, мы провели анализ чувствительности (вычленение указанных факторов и оценку их влияния в отдельности). Кроме того, связывались с авторами 7 РКИ для получения дополнительной информации о методологии проведенного ими исследования.

Недостатки данной работы обусловлены качеством проведенных РКИ, включенных в систематический обзор и метаанализ. Только 12 исследований из 21 РКИ имели низкий риск систематической оценки; мы не контактировали с авторами других испытаний для получения дополнительной информации. Дизайн только 2 РКИ предусматривал включение в исследование пациентов, обратившихся за первичной медицинской помощью, поэтому результаты данного метаанализа не могут быть полностью экстраполированы на популяцию больных, находящихся под наблюдением врачей общей практики по поводу ХИЗ. Количество РКИ, доказавших эффективность натрия пикосульфата и бисакодила, лубипростона и линаклотиды в лечении ХИЗ, было совсем незначительным, но все исследования были хорошо спланированы и проведены с включением достаточного количества больных ХИЗ. Необходимо отметить небольшое число РКИ, изучавших влияние проводимой терапии на индивидуальные особенности клинических проявлений ХИЗ, в частности таких, как усилия при акте дефекации и консистенция каловых масс. Информация о развитии общих и индивидуальных побочных эффектов была представлена только в нескольких РКИ, изучавших эффективность слабительных средств.

Ранее эффективность слабительных препаратов в лечении ХИЗ рассматривалась в 4 опубликованных систематических обзорах (один из них носил

описательный характер и предусматривал проведение метаанализа). Результаты 2 других систематических обзоров были спорными: в одном систематическом обзоре было доказано превосходство слабительных средств над плацебо, в другом – не выявлено каких-либо значимых различий между этими препаратами и плацебо. Четвертое исследование, представлявшее собой метаанализ 10 РКИ, предусматривавших применение полиэтиленгликоля при лечении функциональных запоров, доказало его эффективность. К недостаткам данного метаанализа относятся следующие: включение в него РКИ, допускавших участие в исследовании больных, у которых запор был вызван приемом опиатов или других лекарственных средств; кратковременность проводимой терапии (4-5 дней), в частности в нашей работе подобные РКИ не были включены ни в систематический обзор, ни в метаанализ. Указанные недостатки проведенных систематических обзоров и метаанализов в отношении слабительных средств, а также отсутствие каких-либо количественных данных об эффективности фармакологических методов лечения ХИЗ обусловили необходимость проведения нашего исследования.

Действующие рекомендации по лечению ХИЗ, опубликованные национальными и международными гастроэнтерологическими ассоциациями, строго не регламентируют показания для назначения слабительных средств. Результаты проведенных систематического обзора и метаанализа поддерживают возможность применения давно известных лекарственных средств, таких как полиэтиленгликоль, натрия пикосульфат, бисакодил, а также предусматривают целесообразность использования новых препаратов.

В 1 РКИ было показано, что прием слабительных средств, а также прукалоприда и лубипростона сопровождался развитием большего количества побочных явлений, чем плацебо. Наиболее распространенной побочной реакцией у пациентов, принимавших любой из исследуемых препаратов, было развитие диареи; больные, получавшие прукалоприд и лубипростон, чаще страдали от тошноты. Активная фармакологическая терапия не ассоциировалась с частыми серьезными нежелательными явлениями. Необходимо отметить, что кратковременный прием указанных лекарственных средств относительно безопасен, тогда как безопасность их длительного применения до конца не изучена (опубликованы результаты одного 3-летнего исследования, показавшего, что вследствие побочных эффектов лечение прекратили побочные эффекты отмечались у <10% пациентов).

Таким образом, проведенные систематический обзор и метаанализ показали, что слабительные препараты, а также прукалоприд, лубипростон и линаклотид превосходят плацебо в лечении ХИЗ. Объединяя результаты всех РКИ, можно сказать, что не ответили на проводимую терапию в целом 50-85% больных. Целесообразным является проведение прямых сравнительных исследований, указанных средств в лечении ХИЗ у больных, наблюдающихся у семейных врачей.

Статья печатается в сокращении.  
Gut 2011; 60:209-218.

Перевела с англ. Лада Матвеева

