



Оценка подготовки кишечника малообъемным препаратом на основе сульфатов в сравнении с макроголом: многоцентровое рандомизированное сравнительное клиническое исследование 3-й фазы

Е.Д. Федоров^{1,2}, В.В. Веселов³, С.В. Кашин⁴, Е.В. Тихомирова^{1,2}, А.В. Веселов³, Д.В. Завьялов⁴, А. Корновски⁵, Т.Е. Горская⁶, М. Вольто⁷, Т. Поншон⁸

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ГУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Российская Федерация

³ ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации

⁴ ГУЗ Ярославской области «Областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Российская Федерация

⁵ Компания «Ипсен Фарма», Булонь-Бийанкур, Франция

⁶ Компания «Ипсен», Москва, Российская Федерация

⁷ Компания «Ипсен Фарма», Лез Ули, Франция

⁸ Больница Эдуарда Херрио, Лион, Франция

Сульфатный раствор для приема внутрь (СРВ: натрия сульфат, калия сульфат и магния сульфат) представляет собой малообъемное осмотическое средство для очищения кишечника.

Цель: в многоцентровом проспективном рандомизированном исследовании 3-й фазы с двумя параллельными группами проводилась оценка эффективности, безопасности и переносимости СРВ по сравнению с Макроголом 4000 с электролитами (эталонным препаратом для очищения кишечника в России) у взрослых пациентов, которым планировалось проведение рутинной диагностической колоноскопии.

Методы. Это исследование проводилось в трех российских исследовательских центрах в период с марта по декабрь 2015 года. Мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше, которым планировалось проведение рутинной диагностической колоноскопии, были рандомизированы либо в группу СРВ, либо в группу макрогола в режиме дробного применения перед проведением колоноскопии. Исследователи, проводившие колоноскопию, не были осведомлены в отношении принимаемого пациентами препарата. Обезличенные видеозаписи обследований централизованно анализировали три эксперта. Первичной конечной точкой была доля пациентов с успешной подготовкой кишечника к колоноскопии ≥ 6 баллов, определенной по *Бостонской шкале оценки качества подготовки кишечника* (шкала BBPS).

Результаты. В исследование были рандомизированы 296 пациентов (СРВ получали 147 пациентов, макрогол — 149 пациентов); 294 участника были включены в популяцию *Intention to Treat* (ИТТ-популяция), а 274 участника были включены в популяцию пациентов, завершивших исследование по протоколу (Per-Protocol; РР-популяция) (СРВ получали 139 пациентов, макрогол — 135 пациентов). Доля пациентов с успешной подготовкой кишечника (оценка по шкале BBPS ≥ 6 баллов) была высокой в обеих группах (СРВ [РР-популяция]: 97,2 % (95 % доверительный интервал [ДИ] 89,5–99,3), макрогол [РР-популяция]: 97,7 % (95 % ДИ: 90,7–99,4)). Скорректированное различие между группами составило -0,5 % (95 % ДИ: -4,2–3,3), тем самым продемонстрирована «не меньшая эффективность» СРВ по сравнению с макроголом.Completeness в отношении режима применения препарата была выше в группе СРВ, чем в группе макрогола (95,7 % по сравнению с 82,3 % соответственно, значение $p = 0,0011$, ИТТ-популяция).

Наиболее часто регистрировавшимся у пациентов симптомом была тошнота (27,9 % в группе СРВ и 12,9 % в группе макрогола). Доля пациентов, у которых развивалась тошнота, была значительно выше в группе СРВ, чем в группе макрогола (25,2 % по сравнению с 10,2 % при приеме первой дозы препарата ($p = 0,0008$) и 19,7 % по сравнению с 6,8 % при приеме второй дозы препарата ($p = 0,0016$)). Различия в отношении других симптомов (вздутие живота, боль в животе или дискомфорт в области живота) между группами не были значимыми, а степень тяжести симптомов, как правило, была легкой. Профиль безопасности препаратов

у пациентов с *воспалительными заболеваниями кишечника* (ВЗК), не находящимися в активной фазе, не отличался от такового в общей популяции пациентов.

Различий в отношении вторичных конечных точек, включая оценку по BBPS для разных отделов толстой кишки, уровень выявления полипов, длительность и завершенность колоноскопии, удовлетворенность исследователя процедурой, выявлено не было. Анализ по подгруппам также не выявил каких-либо значимых различий.

Заключение. В этом исследовании была продемонстрирована «не меньшая эффективность» сульфатного раствора по сравнению с макроголом в режиме дробного применения. Оба препарата переносились хорошо. Несмотря на то что в группе CPB регистрировалась более высокая частота развития тошноты, у пациентов отмечалась значительно более высокая комплаентность в отношении режима применения CPB по сравнению с макроголом.

Это исследование зарегистрировано в регистре клинических исследований ClinicalTrials.gov под номером NCT02321462.

Ключевые слова: колоноскопия, толстая кишка, очищение кишечника, сульфатный раствор для приема внутрь, раствор полиэтиленгликоля

Конфликт интересов: спонсором этого исследования являлась компания «Ипсен Фарма».

Благодарности: авторы выражают благодарность всем пациентам, участвовавшим в исследовании, а также лицам, осуществлявшим уход за пациентами, медицинским работникам, исследователям и персоналу исследовательских центров, принимавшим участие в проведении этого исследования.

Авторы выражают благодарность Капитоновой Ольге из компании «Алмедис» (Москва, Россия) за содействие в составлении медицинских текстов, которое осуществлялось при финансовой поддержке компании «Ипсен» (Москва, Россия) в соответствии с правилами Надлежащей публикационной практики.

Для цитирования: Федоров Е.Д., Веселов В.В., Кашин С.В., Тихомирова Е.В., Веселов А.В., Завьялов Д.В., Корновски А., Горская Т.Е., Вольто М., Поншон Т. Оценка подготовки кишечника малообъемным препаратом на основе сульфатов в сравнении с макроголом: многоцентровое рандомизированное сравнительное клиническое исследование 3-й фазы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(2):60–75. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-2-60-75>

Assessment of Bowel Preparation Using Low-Volume Sulphate-Based Preparations in Comparison with Macrogols: A Multicenter, Randomized, Comparative Clinical Study of the 3rd Phase

Evgeny D. Fedorov^{1,2}, Viktor V. Veselov³, Sergey V. Kashin⁴, Ekaterina V. Tikhomirova^{1,2}, Alexey V. Veselov³, Dmitry V. Zavyalov⁴, Anne Kornowski⁵, Tatyana E. Gorskaya⁶, Magali Volteau⁷, Thierry Ponchon⁸

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² City Clinical Hospital No. 31, Moscow City Health Department, Moscow, Russia

³ State Scientific Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhykh, Moscow, Russia

⁴ Regional Clinical Oncological Hospital, Yaroslavl, Russia

⁵ Ipsen Pharma, Boulogne-Billancourt, France

⁶ Ipsen, Moscow, Russia

⁷ Ipsen Pharma, Les Ulis, France

⁸ Hospital Edouard Herriot, Lyon, France

Oral sulphate solution (OSS: sodium sulphate, potassium sulphate and magnesium sulphate) is a low-volume osmotic agent for cleansing the intestines.

Aim: in a multicentre, prospective, randomized, 3rd phase study with two parallel groups, the effectiveness, safety and tolerability of OSS was evaluated in comparison with Macrogol 4000 with electrolytes (a reference preparation for bowel cleansing in Russia) in adult patients who were scheduled for routine diagnostic colonoscopy.

Methods. This study was conducted in three Russian research centres during the March–December, 2015 period. Men and women over the age of 18 scheduled to undergo routine diagnostic colonoscopy were randomly assigned either to the OSS group or to the Macrogol group with a fractional use mode before the colonoscopy. The colonoscopy researchers were not aware of which preparation had been taken by the patients. Anonymized video records were centrally analysed by three experts. The primary end point was the proportion of patients with a successful bowel preparation for colonoscopy ≥ 6 points, as determined by the *Boston Bowel Preparation Scale of quality assessment* (BBPS scale).

Results. 296 patients were randomized in the study (147 patients were treated with OSS, 149 patients received Macrogol); 294 participants were included in the *Intention to Treat population* (ITT-population), and 274 participants were included in the *population of patients who completed the study according to the protocol* (Per-Protocol; PP-population) (139 patients received OSS, 135 patients received Macrogol). The proportion of patients with a successful bowel preparation (BBPS ≥ 6 scores) was high in both groups (OSS [PP-population]: 97.2 % (95 % confidence interval [CI] 89.5–99.3), Macrogol [PP-population]: 97.7 % (95 % CI: 90.7–99.4)). The corrected difference between the

groups was -0.5 % (95 % CI: -4.2–3.3), thereby demonstrating “no less effective” of OSS as compared to Macrogol. Compliance with the drug use regime was higher in the OSS group than in the Macrogol group (95.7 % versus 82.3 %, respectively, p -value = 0.0011, ITT-population).

The most common symptom reported in patients was nausea (27.9 % in the OSS group and 12.9 % in the Macrogol group). The proportion of patients who developed nausea was significantly higher in the OSS group than in the Macrogol group (25.2 % compared with 10.2 % when taking the first dose of the preparation (p = 0.0008) and 19.7 % compared with 6.8 % when taking the second dose of the preparation (p = 0.0016)). Differences in other symptoms (bloating, abdominal pain or abdominal discomfort) between the groups were not significant, with the severity of symptoms being generally mild. The safety profile of the investigated preparations in patients with *inflammatory bowel disease* (IBD) in remission did not differ from that in the general patient population.

The differences in terms of secondary endpoints were not identified, including BBPS assessment for different sections of the colon, the level of polyp detection, the duration and completeness of colonoscopy, and the investigator’s satisfaction with the procedure. The analysis by subgroups also did not reveal any significant differences.

Conclusion. In this study, the “not less effectiveness” of the sulphate solution was demonstrated as compared to Macrogol in a fractional use mode. Both preparations were well tolerated. Despite the higher incidence of nausea in the OSS group, the patients showed significantly higher compliance with the OSS mode as compared to that of Macrogol.

This study is registered with the ClinicalTrials.gov Registry of Clinical Trials, No. NCT02321462.

Keywords: colonoscopy, colon, intestinal cleansing, oral sulphate solution, polyethylene glycol solution

Conflict of interest: this study was sponsored by Ipsen Pharma.

Acknowledgements: the authors express their sincere gratitude to all the patients who participated in the study, as well as to specialists having provided medical care for the patients, researchers and employees of the participant research centres.

The authors also express their appreciation to Olga Kapitonova, an employee of the Almedis company (Moscow, Russia) for her assistance in compiling medical texts, which activity was carried out under the financial support of the Ipsen company (Moscow, Russia) in accordance with the Good Publication Practice (GPP).

For citation: Fedorov E.D., Veselov V.V., Kashin S.V., Tikhomirov E.V., Veselov A.V., Zavyalov D.V., Kornowski A., Gorskaya T.E., Volteau M., Ponchon T. Assessment of Bowel Preparation Using Low-Volume Sulphate-Based Preparations in Comparison with Macrogols: A Multicenter, Randomized, Comparative Clinical Study of the 3rd Phase. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(2):60–75. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-2-60-75>

Колоноскопия служит методом выбора для эндоскопического обследования толстой кишки, а также проведения внутрипросветных оперативных вмешательств, в частности для удаления доброкачественных полипов и раннего рака. Перед проведением колоноскопии важно полностью очистить толстую кишку от каловых масс и жидкого кишечного содержимого, тем самым обеспечивая адекватный осмотр слизистой оболочки и выявление минимальных патологических изменений. Напротив, некачественная подготовка делает полноценную диагностику невозможной, ведет к отмене эндоскопического исследования и его переносу на более поздние сроки, с неизбежной для пациента повторной подготовкой [1].

К сожалению, в повседневной клинической практике регистрируется до 20–25 % неудовлетворительных результатов подготовки толстой кишки к колоноскопии [2, 3]. Нежелательные последствия плохой подготовки кишечника включают в себя увеличение длительности проведения колоноскопии, снижение частоты достижения купола слепой кишки, снижение показателя выявления аденом (ADR = Adenoma Detection Rate), повышенный риск выполнения внутрипросветных эндоскопических вмешательств, в том числе с электрокоагуляцией, а также сокращение интервала времени до следующей планируемой колоноскопии [4].

Рекомендуемый для приема объем и вкус средства для очищения кишечника могут оказывать влияние на его переносимость и на комплаенс (соблюдение пациентом режима применения), а следовательно, на качество подготовки кишечника. Полнообъемные препараты на основе полиэтиленгликоль-электролитного раствора (ПЭГ-ЭР) благодаря высокому качеству подготовки толстой кишки к колоноскопии и хорошему профилю безопасности в течение последних трех десятилетий завоевали приоритетное право выбора, став «золотым стандартом», с которым сравнивают новые, вновь создаваемые препараты и методы подготовки кишечника [5]. Однако полнообъемные препараты на основе ПЭГ-ЭР требуют от пациента употребления большого объема восстановленного раствора (до 4 литров), и хотя в целом ПЭГ-ЭР как фармакологическая субстанция обычно переносится хорошо, от 5 до 38 % пациентов не завершают его прием в рекомендуемой дозе из-за большого объема раствора и/или идиосинкразии к вкусу препарата [6].

За последние годы было предпринято немало усилий и исследований в поисках изотонических малообъемных препаратов с улучшенным вкусом и методов их применения, которые могли бы обеспечить качество подготовки кишки, аналогичное таковому при приеме полнообъемного ПЭГ-ЭР. В частности, к таким средствам относятся ПЭГ-

ЭР в комбинации с приемом слабительных средств стимулирующего типа и ПЭГ-ЭР со вспомогательными веществами в режиме дробного применения, направленные на улучшение переносимости препаратов без снижения эффективности подготовки кишечника [5, 6, 7].

С этой же целью проводятся исследования по поиску малообъемных высокоэффективных и безопасных препаратов для подготовки кишечника с гиперосмотическим механизмом действия. Одним из них является *сульфатный раствор для приема внутрь* (СРВ), который с 2010 года зарегистрирован в США и с 2013 года — в Европе. Этот препарат содержит 3 сульфатные соли: натрия сульфат, который служит основным компонентом (73%), калия сульфат и магния сульфат. В соответствии с международными клиническими рекомендациями СРВ следует принимать в режиме дробного (двухэтапного: вечер — утро) применения [10]. Для полного очищения кишечника требуется прием двух флаконов СРВ. Общий объем жидкости, необходимой для очищения толстой кишки, составляет 3 литра. Вечером накануне проведения колоноскопии содержимое одного флакона (176 мл) следует развести водой до объема 500 мл и выпить в течение 30–60 минут. В течение последующего часа необходимо выпить два дополнительных мерных стакана воды по 500 мл каждый. На следующее утро следует повторить оба шага со вторым аналогичным флаконом. Подготовка кишечника должна быть завершена не менее чем за 2 часа до проведения колоноскопии [11].

Механизм действия СРВ в первую очередь обусловлен ограниченной способностью желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) к абсорбции сульфатов. При достижении порога насыщения всасывания сульфаты, содержащиеся в составе СРВ, остаются в просвете кишечника, а осмотический эффект неабсорбированных сульфатных анионов и соответствующих катионов приводит к привлечению воды в просвет органа, повышая ее содержание в стуле и вызывая обильную водянистую диарею, что приводит к эффективному очищению кишечника.

Данное проспективное многоцентровое исследование было проведено для сравнительной оценки эффективности СРВ и Фортранса® — изотонического электролитного раствора на основе ПЭГ (макрогола) 4000, который широко используется в нашей стране для подготовки толстой кишки к колоноскопии у взрослых пациентов. Кроме того, проведена оценка безопасности, переносимости препаратов и комплаенс пациентов в отношении режима их применения.

Методы

Дизайн исследования

Проспективное интервенционное многоцентровое сравнительное рандомизированное исследование

«не меньшей эффективности», 3-й фазы с параллельными группами, слепое для исследователей, проведено в трех российских клиниках (см. место работы авторов) в период с марта по декабрь 2015 года. Исследование ESTOS зарегистрировано в регистре клинических исследований ClinicalTrials.gov под номером NCT02321462 и проведено в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации (редакция от октября 2008 года), в соответствии с требованиями *Международной конференции по гармонизации* (ICH) и правилами *Надлежащей клинической практики* (GCP). Кроме того, это исследование зарегистрировано в МЗ РФ и проведено в соответствии со всеми нормативными требованиями. Вся документация по исследованию была рассмотрена и одобрена Независимыми этическими комитетами МЗ РФ и клиник-участниц, а все пациенты предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии отбора пациентов для участия в исследовании

В исследование включали пациентов мужского и женского пола в возрасте 18 лет и старше, которым планировали проведение рутинной диагностической колоноскопии по направлению лечащего врача либо с целью скрининга колоректального рака (КРР) и его предшественников. Также в исследование планировалось включить не менее 40 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) в неактивной фазе заболевания. При первичном клинико-лабораторном обследовании пациентов, которое в соответствии с международной терминологией протокола ESTOS называлось «скрининг», состояние пациентов должно было оцениваться как удовлетворительное, водный и электролитный баланс как адекватный. У женщин с сохраненной способностью к деторождению в начале исследования необходимо было получить отрицательный результат теста на беременность, и на протяжении исследования они должны были использовать эффективные методы контрацепции. Беременных или кормящих женщин в исследование не включали. Кроме того, в исследование не включали пациентов, которым планировалось проведение лечебной колоноскопии, включая любой вид полипэктомии, пациентов с противопоказаниями к проведению колоноскопии, с тяжелыми воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) в активной фазе или с наличием в анамнезе данных о колоноскопии, проведенной не в полном объеме. В исследование также не включали пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, тяжелой печеночной недостаточностью, асцитом, наличием в анамнезе подагрического артрита, застойной сердечной недостаточностью III и IV класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации

(НУНА), тяжелым обезвоживанием или пациентов с профузной рвотой или наличием в анамнезе гиперчувствительности к любому из препаратов (включая входящие в их состав вспомогательные вещества).

Рандомизация и лечение

Пациентов рандомизировали в две принципиальные группы «лечения», то есть в группы приема того или иного препарата (СРВ или макрогол) в соотношении 1:1. (В соответствии с международной терминологией протокола ESTOS прием препаратов для подготовки кишки называли «лечением»). При рандомизации использовали стратификацию по наличию ВЗК, то есть пациентов с ВЗК в анамнезе рандомизировали в те же группы лечения, но по самостоятельному, не смешанному с общей группой, протоколу.

Инструкции по соблюдении диеты были одинаковы для обеих групп. В день, предшествовавший колоноскопии, разрешался легкий завтрак, а далее пациентам можно было употреблять только прозрачные жидкости и приравненные к ним продукты вплоть до проведения колоноскопии.

СРВ (Эзиклен®) или макрогол (Фортранс®) пациенты принимали внутрь в режиме дробного применения вечером и утром: первую дозу препарата принимали вечером накануне колоноскопии, а вторую дозу — утром в день проведения колоноскопии, через 10–12 часов после первой дозы.

Все исследователи, выполнявшие колоноскопию, не участвовали в процессе назначения, контроля приготовления или приема исследуемого препарата или препарата сравнения, а также не были осведомлены о том, каким именно препаратом пациент готовился к колоноскопии. Подробные инструкции по приготовлению каждого препарата были взяты из европейской Общей характеристики лекарственного препарата (ОХЛП) для СРВ [12] и российской ОХЛП для макрогола [13]. Инструкции по подготовке предоставляли пациентам специально выделенные для этого сотрудники исследовательских центров, которые лично не выполняли колоноскопию, но были осведомлены о результатах рандомизации до назначения и начала применения препарата. Чаще всего пациенты готовились к исследованию у себя дома.

СРВ предоставляли пациентам в двух флаконах по 176 мл в виде концентрата для приготовления раствора для приема внутрь. Для каждого приема содержимое одного флакона СРВ выливали в прилагаемый мерный стакан и разбавляли водой до метки (т.е. до объема 500 мл). Пациенту предлагалось выпить раствор препарата в течение 30–60 минут, а в течение последующего часа — дополнительно выпить два мерных стакана воды по 500 мл каждый (т.е. еще 1 л прозрачной жидкости). Таким образом, объем употребляемой пациентом жидкости до проведения колоноскопии составлял в общей сложности 3 литра.

Макрогол предоставляли в четырех саше в форме порошка (по 73,69 г в саше), легко растворимого в воде. Содержимое каждого саше растворяли в 1 л воды. Необходимую дозу макрогола пациенты принимали в два приема: 2 л вечером накануне колоноскопии и 2 л утром в день проведения колоноскопии.

Пациенты регистрировали комплаенс в отношении режима применения препарата на информационных листках-вкладышах, которые собирал сотрудник, имевший доступ к информации о назначенном препарате. Колоноскопия проводилась не менее чем через 1 час и не более чем через 6 часов после последнего употребления жидкости (для СРВ) и не менее чем через 3 часа и не более чем через 6 часов после последнего приема макрогола в соответствии с одобренным листком-вкладышем.

Пациентов наблюдали в течение одного месяца после проведения колоноскопии, включая осуществление мониторинга на предмет развития нежелательных явлений (НЯ), применения сопутствующих препаратов/терапии, оценки результатов анализов крови и мочи.

Цели и конечные точки исследования

Первичная цель заключалась в том, чтобы продемонстрировать «не меньшую эффективность» СРВ по сравнению с макроголом при применении у взрослых пациентов, которым планировали проведение рутинной диагностической колоноскопии.

Первичной конечной точкой эффективности была доля пациентов с успешной полной подготовкой кишечника к колоноскопии, которую оценивали по результатам общей централизованной оценки по шкале BBPS. Успешная полная подготовка определялась как результат общей оценки по шкале BBPS ≥ 6 баллов при условии, что в каждом из трех оцениваемых сегментов подготовка была не менее 2 баллов. Централизованную оценку проводили три эксперта, не имевших информации о назначенном препарате, которые анализировали сделанные видеозаписи обследования. Оценку по шкале BBPS проводили по отдельности для слепой и восходящей ободочной кишки; для поперечной ободочной кишки с печеночным и селезеночным изгибами; для нисходящей, сигмовидной ободочной и прямой кишки, суммируя результаты оценки для всех трех отделов в общую оценку качества визуализации толстой кишки [14].

Вторичные конечные точки включали централизованную оценку по шкале BBPS для каждого отдела толстой кишки (с акцентом на правые отделы), оценку частоты завершения колоноскопии в полном объеме и длительности ее проведения, оценку удовлетворенности исследователя качеством подготовки по шкале Лайкерта и комплаенсу пациентов, который рассчитывали по результатам измерения количества неиспользованного препара-

та и потребленной жидкости, зарегистрированной пациентом на информационном листке-вкладыше, оценку частоты выявления эпителиальных образований («полипов»).

Безопасность оценивали по частоте развития клинических нежелательных явлений (НЯ), результатам биохимического и общего анализов крови, анализа мочи и показателям переносимости препаратов. Нежелательные явления, развивавшиеся до или во время колоноскопии, оценивались по шкале H.S. Wang и J.K. Lin [15], при этом проводили оценку их причинно-следственной связи с применением исследуемого препарата и влияния на завершение колоноскопии в полном объеме, где «1» означало отсутствие каких-либо НЯ и «4» — наличие НЯ, связанных с препаратом и приводивших к прерыванию колоноскопии. Переносимость (по развитию тошноты, рвоты, вздутию живота, боли в животе или дискомфорта в области живота) оценивали с помощью шкалы V.K. Sharma и соавт. [16] с определением степени выраженности этих состояний. Имеющиеся у пациента симптомы оценивали в диапазоне от 0 до 11 баллов, где «0» — отсутствие симптомов, а «11» — наличие симптомов (тошнота, рвота, вздутие живота, боль в животе или дискомфорт в области живота) и их максимальная выраженность.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения Statistical Analysis System (SAS)[®] (версия 9.4).

Учитывая значение показателя эффективности подготовки кишечника, равного 85 % как для группы СРВ, так и для группы макрокола, порог «не меньшей эффективности», составляющей 15 %, односторонний уровень $\alpha = 2,5$ % и статистическую мощность 90 %, при условии распределения пациентов в группы в соотношении 1:1, было определено, что в каждую группу лечения необходимо включить по 120 пациентов. Учитывая частоту выбывания пациентов из исследования / отсутствия комплаенса, равную 18,5 %, в каждую из двух групп лечения необходимо было рандомизировать по 148 пациентов (как минимум 40 пациентов из общего числа участников должны были иметь ВЗК).

Поскольку это исследование проводили с целью определения «не меньшей эффективности», первичный анализ, основанный на оценке первичной конечной точки эффективности, проводился в подгруппах пациентов, завершивших исследование по протоколу (РР (Per Protocol)-популяция). РР-популяция включала всех рандомизированных пациентов, которые получили исследуемый препарат (даже если они не допили его в полном объеме), у которых была проведена колоноскопия и у которых не было зарегистрировано существенных нарушений протокола до проведения колоноскопии. Кроме того, достоверность/воспроизводимость результатов первичного анализа эффективности

оценивали с помощью повторного первичного анализа в ИТТ (Intended-To-Treat)-популяции. ИТТ-популяция включала всех рандомизированных пациентов, которые получили даже частичную дозу исследуемого препарата. В этом анализе пациенты, у которых колоноскопия не была проведена из-за неудовлетворительной подготовки кишечника или развития побочных эффектов, связанных с исследуемым препаратом, считались случаями неэффективной подготовки. Пациенты, которые принимали исследуемый препарат, но выходили из исследования до проведения колоноскопии по причинам, не связанным с безопасностью или эффективностью, были исключены из анализа эффективности.

Популяция для оценки безопасности включала всех рандомизированных пациентов, которые получили даже частичную дозу исследуемого препарата. Оценка у пациентов проводилась в соответствии с фактически принятым ими препаратом.

Анализ вторичных конечных точек эффективности проводили в ИТТ- и РР-популяциях. Анализ данных по безопасности проводили в популяции для оценки безопасности.

Первичный анализ эффективности проводили с использованием многофакторной модели логистической регрессии с поправкой на исследовательский центр, возрастную группу, пол и наличие ВЗК. Для доказательства «не меньшей эффективности» СРВ по сравнению с макроколом было рассчитано скорректированное различие между двумя группами, а также 95%-ные ДИ для такого скорректированного различия. «Не меньшая эффективность» считалась продемонстрированной, если нижняя граница 95%-го ДИ для соответствующего различия была выше заранее определенного порога «не меньшей эффективности», т.е. -15 % [17].

Вторичные конечные точки анализировали с использованием модели логистической регрессии или двухстороннего дисперсионного анализа (ANOVA) с поправкой на исследовательский центр, возрастную группу, пол и наличие ВЗК.

В популяции для оценки безопасности для демографических и исходных характеристик пациентов были представлены обобщающие статистические показатели (n, среднее, стандартное отклонение (СО), медиана, минимальное и максимальное значение) или рассчитанные показатели для частоты по группам лечения с указанием соответствующих 95%-ных доверительных интервалов (ДИ), а также по подгруппам (исследовательский центр, пол, возрастная группа, наличие ВЗК и наличие/отсутствие гиперурикемии).

Для данных по безопасности (НЯ, результаты лабораторных анализов, оценки жизненно важных функций, физикального обследования, показатели переносимости) были представлены обобщающие статистические показатели. В рамках оценки переносимости проводилось сравнение долей пациентов с соответствующими симптомами между группами лечения с помощью модели логистической

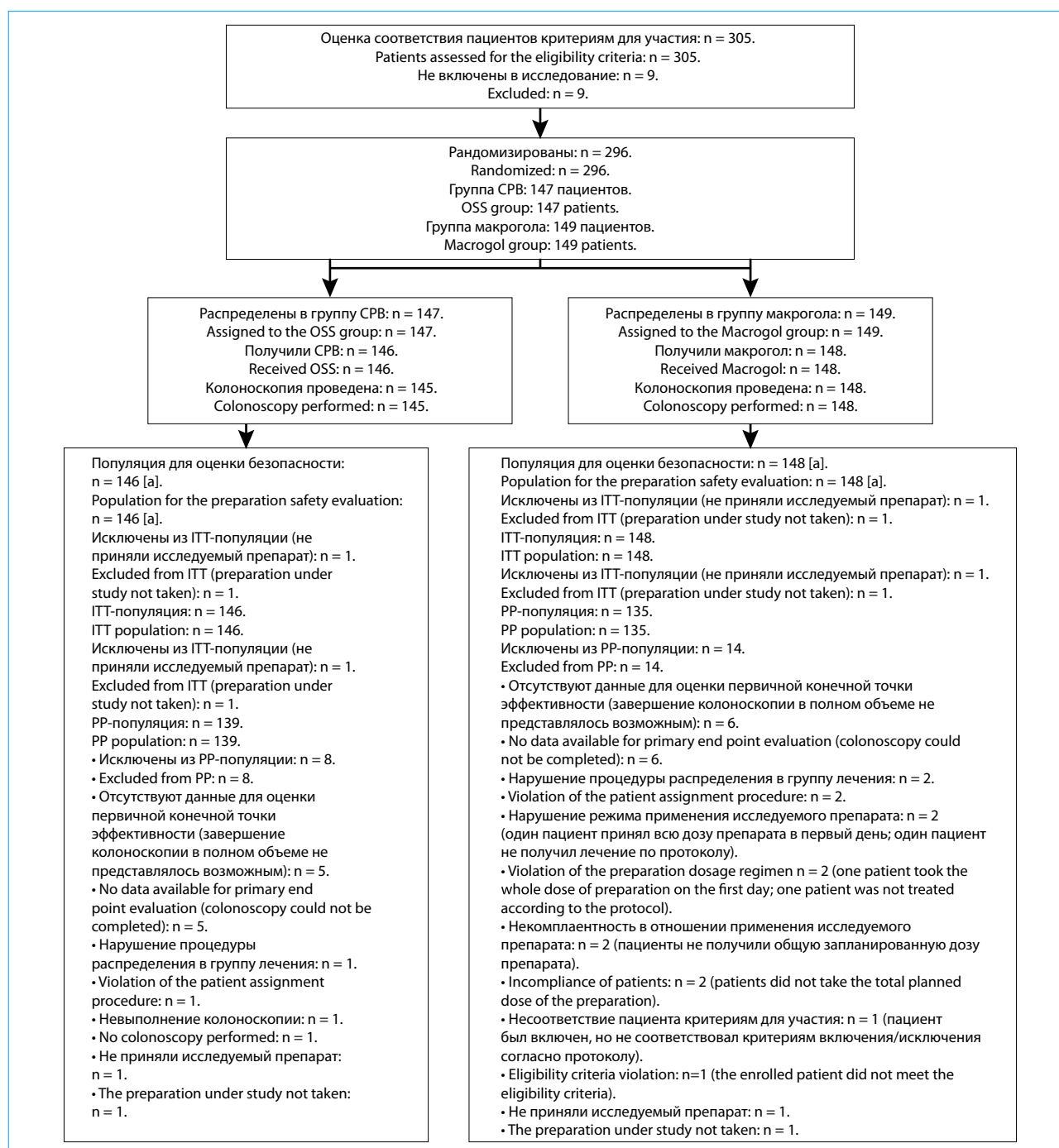


Рис. 1. Схема распределения пациентов

Примечание: CPB — сульфатный раствор для приема внутрь, ИТТ — популяция пациентов, подлежащих лечению, РР — популяция пациентов, завершивших исследование по протоколу, BBPS — Бостонская шкала оценки качества подготовки кишечника.

[a] 2 пациента, изначально рандомизированных в группу макрогола, получили CPB, и 1 пациент, изначально рандомизированный в группу CPB, получил макрогол. Поэтому в популяцию для оценки безопасности были включены 147/147 пациентов из групп CPB/макрогола согласно фактически полученным препаратам.

Fig. 1. A flow chart of patient assignment

Note: OSS — oral sulfate solution, ITT — Intention to Treat, PP — Per-Protocol, BBPS — Boston Bowel Preparation Scale.

[a] 2 patients initially randomized in the Macrologol group received OSS and 1 patient initially randomized in the OSS group received Macrologol. Therefore, the safety population consisted of 147/147 patients in OSS/Macrologol groups in accordance with the actual received treatment.

Таблица 1. Демографические и исходные характеристики пациентов (популяция для оценки безопасности)

Table 1. Demographics and Baseline Characteristics (Safety Population)

Характеристика Characteristic Статистическая категория Statistical category	CPB OSS (N = 147) [b]	Макрогол Macrogol (N = 147) [b]
Возраст, лет Age, years		
Среднее (СО) Mean (SD)	53,6 (13,0)	54,0 (13,0)
Возрастная группа, n (%) Age group, n (%)		
≤65 лет ≤65 years	119 (81,0)	119 (81,0)
>65 лет >65 years	28 (19,0)	28 (19,0)
Пол, n (%) Sex, n (%)		
Мужской Male	39 (26,5)	42 (28,6)
Женский Female	108 (73,5)	105 (71,4)
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²		
Среднее (СО) Mean (SD)	26,5 (4,7)	26,9 (4,7)
Наличие ВЗК, n (%) [a] IBD status, n (%) [a]		
ВЗК отсутствует No IBD	125 (85,0)	126 (85,7)
ВЗК имеется IBD	22 (15,0)	21 (14,3)

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ВЗК — воспалительное заболевание кишечника; N — количество пациентов в группе лечения; n — количество пациентов в категории; СО — стандартное отклонение. Доли указаны на основе количества пациентов в популяции для оценки безопасности.

[a] «ВЗК отсутствует» по сравнению с «ВЗК имеется» (включая заболевания в стадии клинической ремиссии, легкой и умеренной степени).

[b] Из-за отклонений в назначении препаратов 2 пациента, изначально рандомизированных в группу макрогола, получили CPB, и 1 пациент, изначально рандомизированный в группу CPB, получил макрогол. Поэтому в популяцию для оценки безопасности были включены 147/147 пациентов из групп CPB/макрогола согласно фактически полученным препаратам.

Note: BMI — body mass index; IBD — inflammatory bowel disease; N — number of patients in the treatment group; n — number of patients in the category; SD — standard deviation. Percentages are based on the number of patients in the safety population.

[a] no IBD versus IBD (including clinical remission, mild, and moderate).

[b] Because of drug administration deviations, 2 patients initially randomized in the Macrogol group received OSS and 1 patient initially randomized in the OSS group received Macrogol. Therefore, the safety population consisted of 147/147 patients in OSS/macrogol groups in accordance with the actual received treatment.

регрессии (с поправкой на исследовательский центр, возрастную группу, пол и наличие ВЗК в качестве ковариат).

Результаты

Распределение пациентов и исходные характеристики

В исследование были рандомизированы 296 пациентов в трех исследовательских центрах: 147 — в группу СРВ и 149 — в группу макрогола (рис. 1). Два пациента по одному из каждой подгруппы были исключены из ИТТ-популяции и популяции для оценки безопасности, поскольку они не приняли исследуемый препарат. Популяция для оценки безопасности на этом этапе включала 146 пациентов, которым был назначен СРВ, и 148 пациентов, которым был назначен макрогол. Однако из-за отклонений в назначении препаратов 2 пациента, изначально рандомизированных в группу макрогола, получили СРВ, и 1 пациент, изначально рандомизированный в группу СРВ, получил макрогол. Таким образом, в популяцию для оценки безопасности согласно фактически полученному лечению были включены 147 пациентов из группы СРВ и 147 пациентов из группы макрогола.

Двадцать пациентов из ИТТ-популяции не были включены в РР-популяцию: у 11 пациентов завершение колоноскопии в полном объеме не представлялось возможным (5 пациентов в группе СРВ: из-за рака (N = 1), по неуказанным техническим причинам (N = 3), из-за неполного обследования

и черно-белой видеозаписи (N = 1); 6 пациентов в группе макрогола: из-за обструктивного рака (N = 1), по неуказанным техническим причинам (N = 4), из-за отсутствия видеозаписи (N = 1)). В РР-популяцию были включены 139 пациентов из группы СРВ и 135 пациентов из группы макрогола.

Характеристики пациентов в целом были хорошо сбалансированы между группами СРВ и макрогола с сопоставимыми значениями среднего возраста, гендерного баланса и среднего индекса массы тела. У 43 (14,6 %) пациентов в популяции для оценки безопасности имелись ВЗК, равномерно распределенные между группами лечения. Исходные характеристики исследуемой популяции представлены в таблице 1.

Анализ эффективности проводили у 274 пациентов, включенных в РР-популяцию (139 пациентов из группы СРВ и 135 пациентов из группы макрогола), и его результаты были подтверждены повторным анализом, проведенным у 294 пациентов ИТТ-популяции (146 пациентов из группы СРВ и 148 пациентов из группы макрогола).

Первичная конечная точка эффективности

В РР-популяции скорректированная доля пациентов с успешной общей подготовкой кишечника (общая оценка по шкале BBPS ≥ 6 баллов) была высокой в обеих группах лечения: 97,2 % пациентов (95 % ДИ: 89,5–99,3) в группе СРВ по сравнению с 97,7 % (95 % ДИ: 90,7–99,4) в группе макрогола (табл. 2). Наблюдалось скор-

Таблица 2. Успешная общая подготовка кишечника (РР-популяция)

Table 2. Successful Bowel Preparation (PP Population)

	СРВ OSS (N = 139)	Макрогол Macrogol (N = 135)
Успешная общая подготовка Successful preparation		
Да, n (%) Yes, n (%)	135 (97,1)	132 (97,8)
Нет, n (%) No, n (%)	4 (2,9)	3 (2,2)
Скорректированная доля (95 % ДИ) [a] Adjusted proportion (95% CI) [a]	97,2 (89,5;99,3)	97,7 (90,7;99,4)
Скорректированное различие между группами (95 % ДИ) [a] Adjusted difference between groups (95% CI) [a]	-0,5 (-4,2;3,3)	

Примечание: ДИ — доверительный интервал; ВЗК — воспалительное заболевание кишечника; N — количество пациентов в группе лечения; n — количество пациентов в категории; РР — популяция пациентов, завершивших исследование по протоколу.

[a] Рассчитывалось с использованием модели логистической регрессии с поправкой на исследовательский центр, возрастную группу (≤ 65 лет; > 65 лет), пол и наличие ВЗК (ВЗК отсутствует, ВЗК имеется).

Note: CI — confidence interval; IBD — inflammatory bowel disease; N — number of patients in the treatment group; n — number of patients in the category; PP — per protocol.

[a] Estimated using a logistic regression model, adjusted for the research center, age class (≤ 65 years; > 65 years), gender and IBD status (no IBD; IBD).

Таблица 3. Анализ чувствительности — успешная общая подготовка кишечника (ИТТ-популяция)
Table 3. Sensitivity Analysis — Successful Bowel Preparation (ITT Population)

	СРВ OSS (N = 146)	Макрогол Macrogol (N = 148)
Успешная общая подготовка Successful bowel preparation		
Да, n (%) Yes, n (%)	136 (93,2)	136 (91,9)
Нет, n (%) No, n (%)	4 (2,7)	6 (4,1)
Данные отсутствуют [a], n (%) No data [a], n (%)	6 (4,1)	6 (4,1)
Скорректированная доля (95 % ДИ) [b] Adjusted proportion (95% CI) [b]	98,2 (92,2;99,6)	96,9 (89,2;99,2)
Скорректированное различие между группами (95 % ДИ) [b] Adjusted difference between the groups (95% CI) [b]	1,3 (-2,4;4,9)	

Примечание: ДИ — доверительный интервал; ВЗК — воспалительное заболевание кишечника; ИТТ — популяция пациентов, подлежащих лечению; N — количество пациентов в группе лечения; n — количество пациентов в категории.

[a] Данные считались отсутствующими у пациентов, которые получали исследуемый препарат и у которых проводилась колоноскопия, но у которых отсутствовала поддающаяся анализу оценка по шкале BBPS или у которых колоноскопия не проводилась по причинам, не связанным с безопасностью или эффективностью. [b] Рассчитывалось с использованием модели логистической регрессии с поправкой на исследовательский центр, возрастную группу (≤ 65 лет; > 65 лет), пол и наличие ВЗК (ВЗК отсутствует, ВЗК имеется).

Note: CI — confidence interval; IBD — inflammatory bowel disease; ITT — intention-to-treat; N — number of patients in the treatment group; n — number of patients in the category.

[a] Data was considered absent for those patients who took the preparation under study and underwent colonoscopy, but did not show an assessable BBPS, or did not undergo the colonoscopy for reasons unrelated to safety or efficacy.

[b] Estimated using a logistic regression model, adjusted for the research center, age class (≤ 65 years; > 65 years), gender and IBD status (no IBD; IBD).

ректированное различие -0,5 %, подтвердившее «не меньшую эффективность» СРВ по сравнению с макроголом, поскольку нижняя граница 95%-го ДИ для различия (-4,2–3,3) была выше заранее определенного порога «не меньшей эффективности» (-15 %).

«Не меньшая эффективность» также была продемонстрирована в ИТТ-популяции, поскольку рассчитанная нижняя граница 95%-го ДИ для скорректированного различия (1,3 %, 95 % ДИ от -2,4–4,9) была выше заранее определенного порога «не меньшей эффективности» (-15 %) (табл. 3).

Первичный анализ эффективности, проведенный по подгруппам, подтвердил отсутствие каких-либо значимых с клинической точки зрения различий в любой из подгрупп, хотя число пациентов было небольшим (анализ проводился по следующим подгруппам: исследовательский центр, возраст, пол и наличие ВЗК). В таблице 4 представлены результаты первичного анализа эффективности по исследовательским центрам.

Вторичные конечные точки эффективности

Общая оценка качества подготовки толстой кишки и оценка для каждого отдела

В ИТТ-популяции средняя (\pm СО) общая оценка по шкале BBPS была достоверно выше в группе СРВ ($8,2 \pm 1,2$) по сравнению с группой макрогола ($7,9 \pm 1,4$, $p = 0,0256$). Скорректированное различие между группами составило 0,3 % (95 % ДИ: 0,04–0,62). Кроме того, средняя оценка по шкале BBPS для некоторых отделов также была достоверно выше в группе СРВ по сравнению с группой макрогола: для восходящей ободочной кишки ($p = 0,0249$) и поперечной ободочной кишки ($p = 0,0382$). Такая тенденция не была подтверждена в РР-популяции.

Выявление патологических образований

В целом полипы были выявлены более чем у 25 % пациентов в обеих группах (табл. 5). Статистически значимого различия между группами лечения в скорректированных значениях частоты выявления полипов или других образований в обеих популяциях обнаружено не было. При анализе

Таблица 4. Анализ по исследовательским центрам — успешная общая подготовка кишечника (ИТТ-популяция)**Table 4.** Subgroup Analysis by Centre: Successful Bowel Preparation (ITT Population)

	Кол-во пациентов (ИТТ) Number of patients (ITT)	CPB OSS (N = 146) n/скорректированная доля (95 % ДИ) [a] n/adjusted proportion (95 % CI) [a]	Макрогол Macrogol (N = 148) n/скорректированная доля (95 % ДИ) [a] n/adjusted proportion (95 % CI) [a]	Скорректированное различие между группами (95 % ДИ) [a] Adjusted difference between groups (95 % CI) [a]
Всего Overall	294	136/98,2 (92,2;99,6)	136/96,9 (89,2;99,2)	1,3 (-2,4;4,9)
Центр [c] Centre [c]				
643001 [b]	99	47/НВ 47/NC	50/НВ 50/NC	НВ NC
643002	126	59/97,0 (74,0;99,7)	58/93,3 (62,7;99,1)	3,7 (-3,9;11,4)
643003	69	30/93,8 (71,7;98,9)	28/91,5 (69,7;98,0)	2,3 (-10,5;15,1)

Примечание: ДИ — доверительный интервал; ВЗК — воспалительное заболевание кишечника; ИТТ — популяция пациентов, подлежащих лечению; N — количество пациентов в группе лечения; n — количество пациентов в категории; НВ — не поддается вычислению.

[a] Рассчитывалось с использованием модели логистической регрессии с поправкой на исследовательский центр, возрастную группу (≤ 65 лет; > 65 лет), пол и статус ВЗК (ВЗК отсутствует, ВЗК имеется) — при общем анализе и без соответствующей подгруппы в анализе по подгруппам.

[b] При достижении успешной общей подготовки кишечника у всех пациентов в подгруппе вычисление статистических показателей не представлялось возможным.

[c] Результаты оценивались как «отсутствующие данные» у пациентов, которые получали исследуемый препарат и у которых проводилась колоноскопия, но у которых отсутствовала поддающаяся анализу оценка по шкале BBPS или у которых колоноскопия не проводилась по причинам, не связанным с безопасностью или эффективностью (6 пациентов в группе CPB и 6 пациентов в группе макрогола).

Note: CI — confidence interval; IBD — inflammatory bowel disease; ITT — intention-to-treat; N — number of patients in the treatment group; n — number of patients in the category; NC — cannot be calculated.

[a] Estimated using a logistic regression model, adjusted for the research center, age class (≤ 65 years; > 65 years), gender and IBD status (no IBD; IBD) in the overall analysis and without the corresponding subgroup in the subgroup analyses.

[b] Calculation of statistical data was not possible under the achievement of successful bowel preparation in all the patients in a subgroup.

[c] Data was considered absent for those patients who took the preparation under study and underwent colonoscopy, but did not show an assessable BBPS, or did not undergo the colonoscopy for reasons unrelated to safety or efficacy (for 6 patients in the OSS group and 6 patients in the Macrogol group).

по полу, возрастной группе или наличию ВЗК значения частоты выявления патологических образований между группами CPB и макрогола были сопоставимы.

Полнота колоноскопии и длительность ее проведения

В ИТТ-популяции скорректированная доля пациентов, у которых колоноскопия была выполнена в полном объеме, была высокой в группе CPB и группе макрогола (98,1 % (141 пациент) и 98,1 % (144 пациента) соответственно), и между группами не было выявлено статистически значимого различия ($p = 0,9927$). Между группой макрогола и группой CPB не было зарегистрировано статистически значимого различия ($p = 0,7039$) в среднем времени введения колоноскопа, определяемого как время с момента введения колоноскопа в прямую

кишку до момента достижения слепой кишки. Кроме того, каких-либо различий между подгруппами (возраст, пол, исследовательский центр и наличие ВЗК) также выявлено не было.

Оценка удовлетворенности исследователя

Удовлетворенность исследователя результатами подготовки к процедуре определялась на основании средней оценки по шкале Лайкерта — для общей оценки исследователем, и длительностью проведения колоноскопии. В ИТТ-популяции средняя (\pm CO) оценка по шкале Лайкерта составила $3,0 \pm 0,6$ в группе CPB и $2,9 \pm 0,7$ в группе макрогола без статистически значимого различия между группами ($p = 0,1889$). У ≥ 80 % пациентов в каждой группе оценка по шкале Лайкерта составляла 3 или 4 балла, что указывало на удовлетворенность исследователя качеством

Таблица 5. Выявление патологических образований (ИТТ-популяция)

Table 5. Detection of Lesions (ITT Population)

Образование Lesion Статистическая категория Statistical category	СРВ OSS (N = 146)	Макрогол Macrogol (N = 148)
Выявление полипов Detection of polyps		
Нет, n (%) No, n (%)	105 (71,9)	98 (66,2)
Да, n (%) Yes, n (%)	40 (27,4)	50 (33,8)
Скорректированная доля (95 % ДИ) [a] Adjusted proportion (95 % CI) [a]	28,0 (18,5;39,9)	34,9 (24,2;47,4)
Скорректированное различие между группами (95 % ДИ) [a] Adjusted difference between groups (95 % CI) [a]	-6,9 (-17,5;3,6)	
Значение Р [a] P-value [a]	0,2199	
Выявление других патологических образований Detection of other lesions		
Нет, n (%) No, n (%)	123 (84,2)	123 (83,1)
Да, n (%) Yes, n (%)	22 (15,1)	25 (16,9)
Скорректированная доля (95 % ДИ) [a] Adjusted proportion (95 % CI) [a]	13,9 (7,8;23,6)	15,5 (9,0;25,2)
Скорректированное различие между группами (95 % ДИ) [a] Adjusted difference between groups (95 % CI) [a]	-1,6 (-9,6;6,5)	
Значение Р [a] P-value [a]	0,7086	

Примечание: ДИ — доверительный интервал; ВЗК — воспалительное заболевание кишечника; ИТТ — популяция пациентов, подлежащих лечению; N — количество пациентов в группе лечения; n = количество пациентов в категории.

[a] Рассчитывалось с помощью модели логистической регрессии с использованием исследовательского центра, возрастной группы (≤ 65 лет; > 65 лет), пола и наличия ВЗК (ВЗК отсутствует, ВЗК имеется) в качестве ковариат.

Note: CI — confidence interval; IBD — inflammatory bowel disease; ITT — intention-to-treat; N — number of patients in the treatment group; n — number of patients in the category.

[a] Estimated using a logistic regression model, adjusted for the research center, age class (≤ 65 years; > 65 years), gender and IBD status as covariates.

подготовки: оценка 3 балла означает отсутствие плотных каловых масс, наличие прозрачной остаточной жидкости; оценка 4 балла означает отсутствие каловых масс и остаточной жидкости, т.е. кишку, свободную от содержимого. Сопоставимые результаты наблюдались и в РР-популяции. Ни в РР-популяции, ни в ИТТ-популяции между группой СРВ и группой макрогола статистически значимых различий в длительности проведения колоноскопии не отмечалось.

Оценка комплаенса пациентов

В ИТТ-популяции в группе СРВ подготовку кишечника в полном объеме завершили значительно большее количество пациентов, чем в группе ма-

крогола, при этом скорректированная доля пациентов составила 95,7 % (141/146 пациентов) и 82,3 % (125/148, значение $p = 0,0011$) соответственно (табл. 6). Весь запланированный объем жидкости в группе СРВ не приняли 5 пациентов (3,4 %), а в группе макрогола — 23 пациента (15,5 %).

Количество пациентов в каждой подгруппе было небольшим, поэтому формальное сравнение не проводилось; однако наибольшее различие в показателях комплаенса пациентов между группами лечения наблюдалось в одном из трех исследовательских центров, в котором отмечалась более низкая приверженность к режиму приема обоих препаратов, но в большей степени — макрогола.

Таблица 6. Оценка комплаентности (ИТТ-популяция)

Table 6. Compliance (ITT Population)

Принят весь запланированный объем All planned dosage taken	СРВ OSS (N = 146)	Макрогол Macroglol (N = 148)
Да, n (%) Yes, n (%)	141 (96,6)	125 (84,5)
Нет, n (%) No, n (%)	5 (3,4)	23 (15,5)
Скорректированная доля (95 % ДИ) [a] Adjusted proportion (95 % CI) [a]	95,7 (89,4;98,3)	82,3 (70,4;90,1)
Скорректированное различие между группами (95 % ДИ) [a] Adjusted difference between groups (95 % CI) [a]	13,4 (6,4;20,3)	
Значение P [a] P-value [a]	0,0011	

Примечание: ДИ — доверительный интервал; ВЗК — воспалительное заболевание кишечника; ИТТ — популяция пациентов, подлежащих лечению; N — количество пациентов в группе лечения; n — количество пациентов в категории.

[a] Рассчитывалось с помощью модели логистической регрессии с использованием исследовательского центра, возрастной группы (≤ 65 лет; > 65 лет), пола и наличия ВЗК (ВЗК отсутствует, ВЗК имеется) в качестве ковариат.

Note: CI — confidence interval; IBD — inflammatory bowel disease; ITT — intention-to-treat; N — number of patients in the treatment group; n — number of patients in the category.

[a] Calculated using a logistic regression adjusted for the research centre, age group (≤ 65 years; > 65 years), gender and IBD status (no IBD; IBD) as covariates.

Примечательно, что в этом исследовательском центре пациенты были в основном амбулаторными.

Оценка безопасности и переносимости

В обеих группах регистрировались связанные с принимаемыми препаратами симптомы: тошнота, рвота, вздутие живота, боль в животе или дискомфорт в области живота, при этом максимальная частота развития любого из этих симптомов не превышала 25 %. Случаи вздутия живота, боли в животе или дискомфорта в области живота, как правило, были легкой степени.

Наиболее часто регистрировавшимся у пациентов симптомом была тошнота (27,9 % в группе СРВ и 12,9 % в группе макрогола). Доля пациентов, у которых развивалась тошнота, была значительно выше в группе СРВ, чем в группе макрогола (37 пациентов [25,2 %] по сравнению с 15 пациентами [10,2 %] после приема первой дозы препарата ($p = 0,0008$) и 29 пациентов [19,7 %] по сравнению с 10 пациентами [6,8 %] после приема второй дозы препарата ($p = 0,0016$)).

Выраженность симптомов у пациентов была достоверно выше в группе СРВ по сравнению с группой макрогола, но оставалась низкой в обеих группах исследования (после приема первой дозы препарата средняя (\pm СО) выраженность симптомов составила $0,6 \pm 1,1$ в группе СРВ и $0,4 \pm 0,9$ в группе макрогола; после приема второй дозы оценка снизилась). Как правило, НЯ были легкой степени.

Ухудшение имевшейся до начала исследования гиперурикемии наблюдалось более чем у 10 % пациентов в обеих группах, но приступы подагры не регистрировались.

Во время исследования в каждой группе отмечено развитие или ухудшение имевшейся до начала исследования гипербилирубинемии у 6 % пациентов, а у 4 % пациентов в обеих группах зарегистрировано повышение уровней трансаминаз. Возможно, что к повышению уровня билирубина или отклонению от нормы трансаминаз могли привести сопутствующие заболевания (желчнокаменная болезнь, синдром Жильбера и лекарственно-индуцированное поражение печени).

Большинство случаев лабораторных изменений уровня билирубина и мочевой кислоты в обеих группах носили временный характер и не приводили к развитию каких-либо клинических последствий.

В исследование были включены сорок три пациента с ВЗК в неактивной фазе заболевания (СРВ: N = 22, макрогол: N = 21). У пациентов в группе СРВ регистрировалось незначительно большее количество нежелательных явлений, связанных с исследуемым лечением, чем у пациентов в группе макрогола (СРВ: 72,7 %, макрогол: 66,7 %), но это различие было ниже, чем зарегистрированное в популяции пациентов, не имевших в анамнезе ВЗК (СРВ: 60,8 %, макрогол: 42,1 %). Профиль переносимости препаратов у пациентов с наличием в анамнезе ВЗК не отличался от такового в общей

популяции пациентов, в частности по частоте тошноты, профиль безопасности не отличался от такового в общей популяции пациентов.

Обсуждение

В этом рандомизированном многоцентровом исследовании с централизованной оценкой первичной конечной точки (оценка по шкале BBPS) результаты анализа частоты успешной подготовки кишечника к колоноскопии в двух группах лечения подтвердили, что СРВ обладает «не меньшей эффективностью» по сравнению с макроголом (Фортранс®), обеспечивая сопоставимую степень очищения кишечника более чем у 97 % пациентов. Общий уровень успешной подготовки к колоноскопии оказался выше по сравнению с существующими рекомендациями по качеству подготовки кишечника (>97%), что свидетельствует об эффективности обоих изученных препаратов [18, 19]. Такая высокая эффективность подтверждается результатами других клинических исследований, в которых СРВ принимали в режиме дробного применения [19–21].

В целом полипы выявлены более чем у 25 % пациентов в обеих группах, что отражает клиническую значимость качественного очищения кишечника, обеспечиваемого обоими препаратами [2].

Исследователи были одинаково удовлетворены степенью очищения кишечника при применении пациентами как СРВ, так и макрогола, и результаты оценки удовлетворенности исследователей соответствовали другим независимым оценкам качества очищения кишечника, проведенным в этом исследовании.

При анализе данных по комплаенсу пациентов различие между двумя препаратами было очевидным. Комплаенс был значительно выше в группе СРВ по сравнению с группой макрогола (скорректированные доли составили 95,7 и 82,3 % соответственно, $p = 0,0011$). Поскольку объем раствора при приеме СРВ меньше, чем при приеме макрогола, такой результат являлся ожидаемым.

Частота развития симптомов, влияющих на оценку переносимости препаратов, как правило, была низкой в обеих группах, при этом максимальная частота регистрировавшихся симптомов составляла примерно 25 % в группах лечения. Оценка выраженности симптомов у пациентов была выше в группе СРВ после приема обеих доз препарата, что отражает более высокую долю пациентов, у которых развивались симптомы, связанные с исследуемым препаратом, в частности тошнота. Однако средняя оценка выраженности была низкой: <1 балла в обеих группах по шкале от 0 до 11; поэтому несмотря на то, что эти данные были статистически значимы, они не были расценены как значимые с клинической точки зрения. В предыдущих исследованиях был сделан вывод о том, что развитие тошноты связано

с быстрым (менее чем за 30 минут) употреблением осмотического раствора. Кроме того, тошнота чаще развивалась у пациентов, принимавших СРВ, по сравнению с пациентами, принимавшими пикосульфат натрия с цитратом магния [22]. В этом исследовании более высокая частота развития тошноты не оказала какого-либо влияния на комплаенс пациентов. Различие между обеими группами лечения в отношении других симптомов (вздутие живота, схваткообразные боли в животе или рвота) не было значимым. В целом доля пациентов, у которых развивались симптомы, связанные с исследуемым препаратом, была меньше, чем в других исследованиях с применением СРВ у взрослых [20, 21, 22].

Ухудшение имевшейся до начала исследования гиперурикемии наблюдалось у 10 % пациентов в обеих группах, и у большинства пациентов повышение уровня мочевой кислоты носило транзиторный характер без значимых клинических последствий после окончания терапии. Приступы подагры не регистрировались ни у одного пациента. Временное повышение уровня мочевой кислоты в крови соответствует данным, приведенным в ОХЛП для обоих препаратов.

При приеме внутрь растворов на основе ПЭГ и сульфатных растворов часто регистрируются временные нарушения электролитного баланса [19, 20, 23, 24]. Изменение уровней электролитов также может быть обусловлено потреблением низкого количества калорий, связанным с ограничениями в питании.

По результатам ретроспективного анализа данных из базы данных по безопасности [25] у пациентов, которые получали СРВ или другие препараты для очищения кишечника, не отмечалось каких-либо значимых различий в частоте отклонений от нормы электролитного состава сыворотки крови и изменений уровня мочевой кислоты (0,86 % для СРВ, 1,37 % для других препаратов, $p = 0,257$).

СРВ противопоказан в активной фазе язвенного колита и болезни Крона. В этом исследовании 15 % включенных пациентов имели диагноз ВЗК и находились в неактивной фазе заболевания. Профиль безопасности препарата у пациентов с ВЗК не отличался от такового в общей исследуемой популяции.

Заключение

В заключение следует отметить, что результаты анализа частоты успешной подготовки кишечника к колоноскопии, полученные в обеих группах, подтвердили, что СРВ обладает «не меньшей эффективностью» по сравнению с макроголом, обеспечивая сопоставимую степень очищения кишечника. Исследователи были одинаково удовлетворены степенью очищения кишечника при применении пациентами как СРВ, так и макрогола. Показатели

безопасности и переносимости были сравнимы как в общей исследуемой популяции, так и в отдельных подгруппах, включая пациентов с ВЗК. В группе СРВ весь запланированный объем прини-

мало большее количество пациентов по сравнению с группой макрогола, а выявленное различие было расценено как клинически значимое. В целом препараты переносились хорошо.

Литература / References

1. Rembacken B., Hassan C., Riemann J.F. et al. Quality in screening colonoscopy: position statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Endoscopy*. 2012;44(10):957–68.
2. Froehlich F., Wietlisbach V., Gonvers J.J. et al. Impact of colonic cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: the European Panel of Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy European multicenter study. *Gastrointest Endosc*. 2005;61(3):378–84.
3. Harewood G.C., Sharma V.K., de Garmo P. Impact of colonoscopy preparation quality on detection of suspected colonic neoplasia. *Gastrointest Endosc*. 2003;58(1):76–9.
4. Johnson D.A., Barkun A.N., Cohen L.B. et al. Optimizing adequacy of bowel cleansing for colonoscopy: recommendations from the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(10):1528–45.
5. Enestvedt B.K., Tofani C., Laine L.A. et al. 4-Liter split-dose polyethylene glycol is superior to other bowel preparations, based on systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:1225–31.
6. Belsey J., Epstein O., Heresbach D. Systematic review: oral bowel preparation for colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(4):373–84.
7. Kilgore T.W., Abdinoor A.A., Szary N.M. et al. Bowel preparation with split-dose polyethylene glycol before colonoscopy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc*. 2011;73(6):1240–5.
8. DiPalma J.A., Wolff B.G., Meagher A., Cleveland M.V. Comparison of reduced volume versus four liters sulfate-free electrolyte lavage solutions for colonoscopy colon cleansing. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(10):2187–91.
9. Clark R.E., Godfrey J.D., Choudhary A. et al. Low-volume polyethylene glycol and bisacodyl for bowel preparation prior to colonoscopy: a meta-analysis. *Ann Gastroenterol*. 2013;26(4):319–24.
10. ASGE Standards of Practice Committee, Saltzman J.R., Cash B.D., Pasha S.F., Early D.S. et al. Bowel preparation before colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(4):781–94.
11. Full Prescribing Information for SUPREP Bowel Prep Kit (sodium sulfate, potassium sulfate, and magnesium sulfate) Oral Solution. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
12. Summary of Product Characteristics for Iizinova. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65236258&typedoc=R>
13. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ФОРТРАНС® [Instruction on the use of the medicinal preparation FORTTRANS® (In Rus.)]. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ac0cf5d3-890c-4108-90c0-a618b6990286&t=5efc1be3-fb57-4e2f-913e-9701edfb0d5d
14. Lai E.J., Calderwood A.H., Doros G. et al. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(3 Pt 2):620–5.
15. Wang H.S., Lin J.K. A randomized prospective trial of bowel preparation for colonoscopy with Fortrans compared with Bisacodyl. *J Chin Med Assoc*. 2003;66(6):364–9.
16. Sharma V.K., Chockalingham S.K., Ugheoke E.A. et al. Prospective, randomized, controlled comparison of the use of polyethylene glycol electrolyte lavage solution in four-liter versus two-liter volumes and pretreatment with either magnesium citrate or bisacodyl for colonoscopy preparation. *Gastrointest Endosc*. 1998;47(2):167–71.
17. Di Palma J.A., Rodriguez R., McGowan J. et al. A randomized clinical study evaluating the safety and efficacy of a new, reduced-volume, oral sulfate colon-cleansing preparation for colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(9):2275–84.
18. Hassan C., Bretthauer M., Kaminski M.F. et al. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy*. 2013;45(2):142–50.
19. Kaminski M., Thomas-Gibson S., Bugajski M. et al. Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy*. 2017;49(4):378–97.
20. Rex D.K., Di Palma J.A., Rodriguez R. et al. A randomized clinical study comparing reduced-volume oral sulfate solution with standard 4-liter sulphate-free electrolyte lavage solution as preparation for colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2010;72(2):328–36.
21. Yang H.J., Park S.K., Kim J.H. et al. Randomized trial comparing oral sulfate solution with 4-L polyethylene glycol administered in a split dose as preparation for colonoscopy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(1):12–8.
22. Rex D.K., DiPalma J.A., McGowan J., Cleveland M.V. A comparison of oral sulfate solution with sodium picosulfate: magnesium citrate in split doses as bowel preparation for colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2014;80(6):1113–23.
23. Jeong S., Lee S.G., Kim Y. et al. Differences in clinical chemistry values according to the use of two laxatives for colonoscopy. *Clin Biochem*. 2014;47(12):1047–51.
24. Lee K.J., Park H.J., Kim H.S. et al. Electrolyte changes after bowel preparation for colonoscopy: A randomized controlled multicenter trial. *World J Gastroenterol*. 2015;21(10):3041–8.
25. Anastassopoulos K., Farraye F.A., Knight T. et al. A Comparative Study of Treatment-Emergent Adverse Events Following Use of Common Bowel Preparations among a Colonoscopy Screening Population: Results from a Post-Marketing Observational Study. *Digest Dis Sci*. 2016;61:2993–3006.

Сведения об авторах

Федоров Евгений Дмитриевич* — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий отделением оперативной эндоскопии ГУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения г. Москвы».

Контактная информация: efedo@mail.ru;

119415, Россия, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42.

Веселов Виктор Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела эндоскопической диагностики и хирургии ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: profveselov@mail.ru;

123423, Россия, г. Москва, ул. Саяма Адиля, д. 2.

Кашин Сергей Владимирович — кандидат медицинских наук, зав. отделением эндоскопии ГУЗ Ярославской области «Областная клиническая онкологическая больница».

Контактная информация: s_kashin@mail.ru;

150054, Россия, г. Ярославль, пр-т Октября, д. 67.

Тихомирова Екатерина Валерьевна — врач-эндоскопист ГУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения г. Москвы», аспирант кафедры общей и специализированной хирургии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», научный сотрудник НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: katerina-t-91@mail.ru;

119620, г. Москва, ул. Волынская, д. 7.

Веселов Алексей Викторович — кандидат медицинских наук, руководитель отдела по организационной работе и развитию колопроктологической службы ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: a_veselov82@mail.ru;

123423, г. Москва, ул. Саяма Адиля, д. 2.

Завьялов Дмитрий Вячеславович — кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист ГУЗ Ярославской области «Областная клиническая онкологическая больница».

Контактная информация: zavialoff@mail.ru;

150054, Россия, г. Ярославль, пр-т Октября, д. 67.

Корновски Анна — компания «Ипсен Фарма», Булонь-Бийанкур, Франция.

Горская Татьяна Евгеньевна — компания «Ипсен», Москва.

Вольто Магали — компания «Ипсен Фарма», Лез Ули, Франция.

Поншон Тьерри — больница Эдуарда Херрио, гастроэнтерологическое отделение, корпус Н, ГСП г. Лион.

Information about the authors

Evgeny D. Fedorov* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chief Researcher, Scientific Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Head of the Department of Operational Endoscopy, Moscow City Clinical Hospital No. 31.

Contact information: efedo@mail.ru;

119415, Moscow, Lobachevskoy str., 42.

Viktor V. Veselov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Endoscopic Diagnostics and Surgery Department, State Scientific Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhykh.

Contact information: profveselov@mail.ru;

123423, Moscow, Salama Adylya str., 2.

Sergey V. Kashin — Cand. Sci. (Med), Head of the Endoscopy Department, Yaroslavl Regional Clinical Oncological Hospital.

Contact information: s_kashin@mail.ru;

150054, Yaroslavl, Oktyabrya ave., 67.

Ekaterina V. Tikhomirova — Endoscopist, Moscow City Clinical Hospital No. 31; Postgraduate researcher, Department of General and Specialized Surgery, Lomonosov Moscow State University; Researcher, Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.

Contact information: katerina-t-91@mail.ru;

119620, Moscow, Volynskaya str., 7.

Alexey V. Veselov — Cand. Sci. (Med), Head of the Department for Organizational Work and Development of the Coloproctology Service, State Scientific Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhykh.

Contact information: a_veselov82@mail.ru;

123423, Moscow, Salama Adylya str., 2.

Dmitry V. Zavyalov — Cand. Sci. (Med), Endoscopist, Yaroslavl Regional Clinical Oncological Hospital.

Contact information: zavialoff@mail.ru;

150054, Yaroslavl, Oktyabrya ave., 67.

Anne Kornowski — Ipsen Pharma, Boulogne-Billancourt, France.

Tatyana E. Gorskaya — Ipsen, Moscow.

Magali Volteau — Ipsen Pharma, Les Ulis, France.

Thierry Ponchon — Hospital Édouard Herriot, Pavillon H, Lyon Cedex, France.

Поступила: 07.11.2018 Принята после доработки: 12.12.2018 Опубликовано: 30.04.2019

Submitted: 07.11.2018 Revised: 12.12.2018 Published: 30.04.2019

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author