

Линаклотид: сокращение времени наступления терапевтического ответа при синдроме раздраженного кишечника с запором (анализ четырех рандомизированных контролируемых исследований)

Даррен М. Бреннер (Darren M. Brenner), доктор медицины¹; Брайан Э. Лэйси (Brian E. Lacy), доктор медицины, доктор философии²; Александр С. Форд (Alexander C. Ford), доктор медицины^{3,4}; Уилмин Бартолини (Wilmin Bartolini), доктор философии^{5,6}; Джеймс Ву (James Wu), доктор философии⁵; Элизабет П. Ши (Elizabeth P. Shea), доктор философии^{5,7}; Вислав Боченек (Wieslaw Bochenek), доктор медицины, доктор философии⁸; Рамеш Боинпалли (Ramesh Boinpally), доктор философии⁸; Кристина Алманса (Cristina Almansa), доктор медицины, доктор философии^{5,9}.

ВВЕДЕНИЕ:	Проведенные апостериорные анализы содержат клинически значимые данные о времени до наступления терапевтического ответа по отдельным симптомам синдрома раздраженного кишечника с запором (СРК-З) на фоне применения линаклотида.
МЕТОДЫ	Данные о времени до наступления терапевтического ответа получены на основании объединенного анализа 4 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Время до наступления терапевтического ответа по абдоминальным симптомам (боль, дискомфорт и вздутие живота) и по числу полных спонтанных опорожнений кишечника (ПСОК) анализировали методом Каплана-Мейера; пациентов относили к одной из категорий: пациенты с ранним ответом (≤ 4 нед.), пациенты с поздним ответом (> 4 –12 нед.) и пациенты без ответа.
РЕЗУЛЬТАТЫ:	Из 2350 пациентов (1172 человека в группе плацебо и 1178 человек в группе линаклотида в дозе 290 мг) у более чем 50 % пациентов с СРК-З на фоне начала лечения линаклотидом было отмечено снижение выраженности боли, дискомфорта или вздутия живота на ≥ 30 % в течение 3–4 недель (медиана). Медиана времени до достижения ≥ 3 ПСОК составила 4 недели. Несмотря на то, что не у всех пациентов, получавших лечение линаклотидом, был достигнут ответ на лечение в течение 12 недель, поздний ответ (через 4–12 недель) наблюдался у каждого шестого пациента по показателю боли в животе и примерно у каждого десятого — по частоте ПСОК. Сравнение групп пациентов с ранним ответом, поздним ответом и пациентов без ответа на лечение (для обоих критериев ответа) показало, что женщины, лица европеоидной расы и пациенты с менее выраженными исходными абдоминальными симптомами чаще демонстрируют ранний ответ.
ОБСУЖДЕНИЕ:	Несмотря на то что ответ на лечение линаклотидом развивался у более чем 50 % пациентов с СРК-З в течение 4 недель после начала терапии, улучшение по отдельным абдоминальным симптомам и/или частоте ПСОК может наступать и через 4–12 недель. Отсутствие улучшения по одному симптому не исключает возможности ответа по другим показателям, поэтому важно обсуждать все симптомы с пациентами и нельзя делать преждевременно вывод о неэффективности лечения через 4 недели.

¹ Медицинская школа Файнберга Северо-Западного университета, Чикаго, Иллинойс, США; ² Клиника Майо, Джексонвилл, Флорида, США; ³ Лидский институт медицинских исследований при Университете Лидса (кампус Сент-Джеймс), Лидс, Великобритания; ⁴ Лидский гастроэнтерологический институт, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Лидс, Великобритания; ⁵ Ironwood Pharmaceuticals, Inc., Бостон, Массачусетс, США; ⁶ Текущее место работы: Ikona Oncology, Бостон, Массачусетс, США; ⁷ Текущее место работы: Foundation Medicine, Бостон, Массачусетс, США; ⁸ AbbVie Inc., Мэдисон, Нью-Джерси, США; доктор Боченек в настоящее время на пенсии; ⁹ Текущее место работы: Janssen Research and Development, Кембридж, Массачусетс, США.

Для корреспонденции: Darren M. Brenner, MD. Электронная почта: darren-brenner@northwestern.edu.

Поступила: 30 июня 2022 г.; принята: 15 августа 2022 г.; опубликована онлайн: 12 октября 2022 г.

Дополнительные материалы доступны вместе с данной статьей по ссылке <http://links.lww.com/AJG/C743>, <http://links.lww.com/AJG/C744>

Am J Gastroenterol, 2023;118:872-879. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002064>

ВВЕДЕНИЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является хроническим заболеванием, которым страдают от 3 % до 10 % населения в мире (1–3). СРК наиболее распространен среди лиц в возрасте 18–39 лет и женщин (1). Действующие диагностические критерии синдрома раздраженного кишечника (СРК) включают рецидивирующую боль в животе, возникающую в среднем не реже 1 раза в неделю на протяжении последних 3 месяцев, в сочетании с двумя или более из следующих признаков: боль связана с актом дефекации и/или наблюдается изменение формы и/или частоты стула (4, 5). Изменения функции кишечника определяют различные подтипы синдрома раздраженного кишечника (СРК); имеющиеся данные свидетельствуют о том, что при СРК с запором (СРК-З) боль в животе отмечается чаще и носит более выраженный характер по сравнению с другими подтипами (6).

По причине гетерогенного патогенеза синдрома раздраженного кишечника (СРК) универсального эффективного метода лечения не существует, и пациенты со сходными симптомами могут демонстрировать различный ответ на одно и то же лечение (7). Обычно наблюдается хроническое течение симптомов; часто пациенты получают лечение на протяжении многих лет и пробуют по несколько вариантов терапии (8).

Несмотря на широкий спектр доступных методов лечения СРК-З (диета, смена образа жизни, безрецептурные и рецептурные препараты), их влияние на выраженность запора и/или абдоминальных симптомов существенно различается (7, 9–11). Среди пациентов с СРК-З в США менее 15 % отметили высокую степень удовлетворенности лечением безрецептурными препаратами, при этом менее 20 % когда-либо получали лечение рецептурным препаратом, одобренным Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA). Врачи также сообщали о низком уровне удовлетворенности лечением как безрецептурными, так и рецептурными препаратами при СРК-З (12). С учетом вариабельности симптомов и непредсказуемости ответа на лечение существует реальная возможность того, что применение препарата, способного улучшить симптомы, будет преждевременно прекращено из-за предполагаемой недостаточной эффективности. Это может означать, что пациенты последовательно меняют схемы лечения, и это приводит к исчерпанию доступных вариантов лечения и росту затрат. Таким образом, получение дополнительной информации о закономерностях времени до наступления терапевтического ответа по отдельным симптомам СРК представляет интерес как для врачей, так и для пациентов.

Данные апостериорные анализы объединенных данных 4 РКИ направлены на получение таких клинически значимых данных о применении линаклотида у пациентов с СРК-З. Линаклотид представляет собой синтетический пептидный агонист гуанилатциклазы C, в состав которого входят 14 аминокислот, одобренный FDA для лечения СРК-З в дозе 290 мкг (13). Применение препарата при СРК-З рекомендовано рядом международных профессиональных обществ (10,11,14,15); в сетевом метаанализе, в котором оценивали сравнительную эффективность всех зарегистрированных препаратов для лечения СРК-З, доза 290 мкг один раз в сутки была признана наиболее эффективной по всем конечным

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

точкам (16). Опорные клинические исследования III фазы продемонстрировали, что линаклотид значительно облегчает как абдоминальные симптомы, так и симптомы со стороны кишечника у пациентов с СРК-3 (17, 18). В исследовании у пациентов с СРК-3 с применением новой шкалы оценки абдоминальных симптомов, представлявшей собой среднее значение оценок нескольких симптомов (боль, дискомфорт и вздутие живота), было продемонстрировано достоверное снижение суммарного абдоминального балла на фоне применения линаклотида по сравнению с плацебо (19).

Вместе с тем в этих исследованиях не проводился анализ времени до наступления ответа на лечение по отдельным симптомам и не приводились данные о прогностических факторах ответа на лечение. Поскольку абдоминальные симптомы при СРК-3 могут возникать не в комплексе, а по отдельности, и могут не сопровождать непосредственно акт дефекации (20), важно учитывать индивидуальные ответы по каждому симптому. Таким образом, помимо анализа времени до ответа по отдельным абдоминальным симптомам и симптомам со стороны кишечника, данные исследования оценивали временную взаимосвязь ответа по разным показателям симптомов у пациентов, получавших лечение линаклотидом, по сравнению с плацебо.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В проведенных апостериорных анализах использованы объединенные данные пациентов из одного РКИ фазы Ib (NCT02559206) и трех РКИ фазы III (NCT03573908, NCT00948818 и NCT00938717), опубликованных ранее (17–19,21). В анализ были включены только данные пациентов, получавших линаклотид в дозе 290 мкг в лекарственной форме с немедленным высвобождением или плацебо в течение первых 12 недель периода лечения в каждом из исследований. Все четыре клинических исследования были выполнены в центрах на территории США и Канады; их дизайн, проведение и представление результатов осуществлялись в полном соответствии с требованиями Надлежащей клинической практики (GCP). Форма информированного согласия, одобренная Экспертным советом организации, была изучена и подписана всеми пациентами до их участия в исследовании.

Популяция пациентов

В исследование включали взрослых пациентов обоих полов, соответствовавших критериям диагностики СРК-3 Rome II или Rome III (22,23) и имевших исходный балл тяжести абдоминальной боли ≥ 3 в соответствии с руководством FDA. Пациенты исключались, если они сообщали о наличии жидкого или водянистого стула при отсутствии применения слабительных средств более чем в 25 % актов дефекации в течение 12 недель до скрининга, имели показатель 7 по Бристольской шкале формы стула при любом спонтанном акте дефекации либо показатель 6 хотя бы при одном спонтанном акте дефекации в течение 14 дней до рандомизации или применяли препараты для неотложной помощи в день рандомизации или накануне.

Оценка

В каждом из 4 исследований пациенты ежедневно оценивали максимальную выраженность боли в животе, дискомфорта в животе и вздутия живота за предшествующие 24 часа по 11-балльной числовой рейтинговой шкале (0 — симптомы ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

отсутствуют, 10 — максимально выраженные симптомы). Пациенты также регистрировали количество актов дефекации и факт применения препаратов для неотложной помощи, а также еженедельно оценивали тяжесть запора и тяжесть симптомов СРК (по 5-балльной порядковой шкале; 1 = отсутствует, 5 = очень тяжелая степень) и наличие достаточного облегчения симптомов СРК (да/нет).

Конечные точки эффективности

Во всех клинических исследованиях, включенных в данные апостериорные анализы, оценивалась динамика изменения (по сравнению с исходным уровнем) выраженности боли в животе, дискомфорта в животе, вздутия живота, а также частоты полных спонтанных опорожнений кишечника (ПСОК) (17–19,21). В этих объединенных анализах ответ по показателям боли в животе, дискомфорта в животе и вздутия живота определялся как улучшение на $\geq 30\%$ относительно исходного уровня среднего недельного балла по соответствующему симптому, в соответствии с рекомендациями FDA. Проводился анализ ответа на лечение по показателю количества полных спонтанных опорожнений кишечника (ПСОК): увеличение числа ПСОК на ≥ 1 в неделю относительно исходного уровня и достижение показателя ≥ 3 ПСОК в неделю.

С целью более детального изучения характеристик пациентов, ответивших на лечение, и временной взаимосвязи между абдоминальными симптомами и ПСОК каждая конечная точка ответа была классифицирована по времени достижения: пациенты с ранним ответом достигали конечной точки в течение первых 4 недель терапии, пациенты с поздним ответом — после первых 4 недель, пациенты без ответа на лечение не достигали заранее установленных критериев на протяжении 12-недельного периода лечения.

Статистический анализ

Время до наступления ответа на лечение анализировали в отношении боли в животе, дискомфорта в животе, вздутия живота и частоты ПСОК с применением метода Каплана–Майера. Сравнения с плацебо представлены в виде кривых «время до ответа» как для абдоминальных симптомов, так и для ПСОК. В связи с тем, что данные анализы являются апостериорными и выполнены на большой выборке, исходные характеристики представлены в виде показателей описательной статистики без проведения статистических сравнений между группами ответа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные демографические и клинические характеристики пациентов

Данные анализы включали 2350 пациентов из четырех клинических исследований (1172 пациента в группе плацебо и 1178 пациентов в группе линаклотид в дозе 290 мкг). Демографические и исходные характеристики пациентов в группах лечения были сбалансированы: среднее значение возраст составляло 44,7 и 44,6 года в группах плацебо и линаклотид в дозе 290 мкг соответственно. Большинство пациентов, получавших линаклотид в дозе 290 мкг, были женщинами (87,4 %) и представителями европеоидной расы (73,2 %) (таблица 1).

Время до ответа: линаклотид в сравнении с плацебо

Ответ на лечение по показателям абдоминальных симптомов. У пациентов, получавших лечение линаклотидом, медиана времени до наступления ответа на лечение по показателю боли в животе (рисунок 1a) и дискомфорта в животе (рисунок 1b) составила

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

3 недели, по показателю вздутия живота (рисунок 1с) — 4 недели (в группе плацебо — 6, 7 и 8 недель соответственно). По каждой кривой времени до наступления ответа на лечение было выявлено четкое и значимое различие между группами линаклотида и плацебо ($p < 0,0001$). Несмотря на то что более 50 % пациентов, получавших лечение линаклотидом, достигло ответа на лечение в течение первых 4 недель (пациенты с ранним ответом), еще 177 (15,0 %), 178 (15,1 %) и 202 (17,1 %) пациента относились к категории пациентов с поздним ответом по показателям боли в животе, дискомфорта в животе и вздутия живота соответственно.

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов и исходные показатели эффективности.

Характеристики	Плацебо (n = 1172) ^a	Линаклотид 290 мкг (n = 1178) ^a
Возраст, лет, среднее (диапазон)	44,7 (18–87)	44,6 (19–85)
Женщины, n (%)	1017 (86,8)	1029 (87,4)
Раса, n (%)		
Монголоидная раса	47 (4,0)	56 (4,8)
Негроидная раса	248 (21,2)	235 (19,9)
Европеоидная раса	848 (72,4)	862 (73,2)
Другая	29 (2,5)	25 (2,1)
Балл оценки боли в животе, среднее (SD) ^b	5,8 (1,74) ^c	5,8 (1,71)
Балл оценки дискомфорта в животе, среднее (SD) ^b	6,2 (1,69) ^c	6,2 (1,65)
Балл оценки вздутия в животе, среднее (SD) ^b	6,5 (1,83) ^c	6,6 (1,80)
Число ПСОК/нед., среднее (SD)	0,2 (0,49)	0,2 (0,47)
ПСОК — полные спонтанные опорожнения кишечника. ^a Все рандомизированные пациенты (в популяцию были включены пациенты из 4 отдельных клинических исследований). ^b Оценки по отдельным симптомам выставлялись по шкале от 0 до 10, где 0 соответствовало отсутствию симптомов, а 10 — наихудшей из возможных характеристик данного симптома. ^c Вычислено для n = 1170 пациентов.		

Ответ на лечение по показателю частоты ПСОК. Медиана времени до увеличения числа ПСОК на ≥ 1 в неделю относительно исходного уровня составила 2 недели в группе линаклотида и 4 недели в группе плацебо (разделение кривых, $p < 0,0001$; рисунок 2а). Медиана времени до достижения показателя ≥ 3 ПСОК в неделю составила 4 недели в группе линаклотида. В группе плацебо данный показатель медианы не был достигнут на протяжении 12недельного периода лечения (разделение кривых, $p < 0,0001$; рисунок 2b). В общей сложности 100 пациентов (8,5 %) относились к категории пациентов с поздним ответом на линаклотид по пороговому критерию увеличения числа ПСОК на ≥ 1 в неделю относительно исходного уровня; 128 пациентов (10,9 %) — по пороговому критерию ≥ 3 ПСОК в неделю.

Пациенты с ранним ответом, с поздним ответом и без ответа на лечение: группа линаклотида.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Результаты анализа характеристик пациентов с ранним ответом, с поздним ответом и без ответа на лечение в группе линаклотиды представлены по показателю боли в животе и более жесткому пороговому критерию достижения ≥ 3 ПСОК в неделю. В таблице сопряженности (рисунок 3), в которой сопоставлены пациенты с ответом по боли в животе и по ПСОК, показано, что, хотя 70,5 % пациентов, получавших линаклотид, продемонстрировали ранний ответ по одному или обоим параметрам, только 37,1 % пациентов имели ранний ответ по обоим параметрам; у оставшихся 33,4 % был достигнут поздний ответ или не был достигнут ответ по одному из двух показателей. Следует отметить, что только у 18,7 % пациентов ни один из критериев ответа на лечение не был достигнут к окончанию 12недельного периода лечения. Таблица сопряженности с использованием менее строгого порога ≥ 1 дополнительного ПСОК/неделя по сравнению с исходным уровнем представлена на Дополнительном рисунке 1 (см. Дополнительные цифровые материалы 1, <http://links.lww.com/AJG/C743>). В данном анализе только 11,9 % пациентов, получавших лечение линаклотидом, не достигли ответа на лечение ни по одному из критериев к 12й неделе.

Характеристики пациентов с ранним ответом, с поздним ответом и без ответа на лечение в группе линаклотиды

Исследуемая популяция по большей части состояла из пациентов женского пола; среди пациентов, получавших лечение линаклотидом, женщины чаще достигали раннего ответа: ранний ответ по боли в животе был отмечен у 58,6 % женщин и 47,7 % мужчин, а ранний ответ по ПСОК (достижение ≥ 3 ПСОК в неделю) — у 51,9 % женщин и 40,3 % мужчин, получавших линаклотид (см. дополнительную таблицу 1, Дополнительные цифровые материалы 2, <http://links.lww.com/AJG/C744>).

Хотя пациенты европеоидной расы (наибольшая группа в исследовании, $n = 862$) имели наивысший общий показатель ответа, именно группа монголоидной расы и группа «Другая» (пациенты не европеоидной расы, не идентифицировавшие себя как представители негроидной расы, афроамериканцы или представители монголоидной расы) продемонстрировали наибольшую долю пациентов с поздним ответом по показателю «боль в животе». Следует отметить, что в исследованиях в недостаточной степени были представлены пациенты монголоидной расы ($n = 56$) и пациенты расовой группы «Другая» ($n = 25$). В целом, 25,0 % пациентов монголоидной расы, получавших лечение линаклотидом, и 36,0 % пациентов из группы «Другая» были пациентами с поздним ответом по показателю «боль в животе», тогда как среди пациентов негроидной расы этот показатель составил 13,6 %, а среди пациентов европеоидной расы — 14,2 %. В группе пациентов монголоидной расы также отмечалась самая высокая доля пациентов с поздним ответом по ПСОК: доля пациентов с поздним ответом среди пациентов монголоидной расы, получавших линаклотид, составила 21,4 % по сравнению с 12,3 % среди пациентов негроидной расы, 9,7 % среди пациентов европеоидной расы и 12,0 % среди пациентов группы «Другая», получавших линаклотид (см. дополнительную таблицу 1, Дополнительные цифровые материалы 2, <http://links.lww.com/AJG/C744>).

Пациенты с ранним ответом по показателю «боль в животе», по-видимому, характеризовались менее выраженными исходными абдоминальными симптомами, а также более низкими уровнями тревоги и депрессии по сравнению с пациентами с поздним ответом и с пациентами, не достигшими порогового критерия ответа к 12й неделе. У пациентов с ранним ответом по ПСОК были отмечены менее выраженные исходные абдоминальные симптомы и более высокая частота ПСОК по сравнению с ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

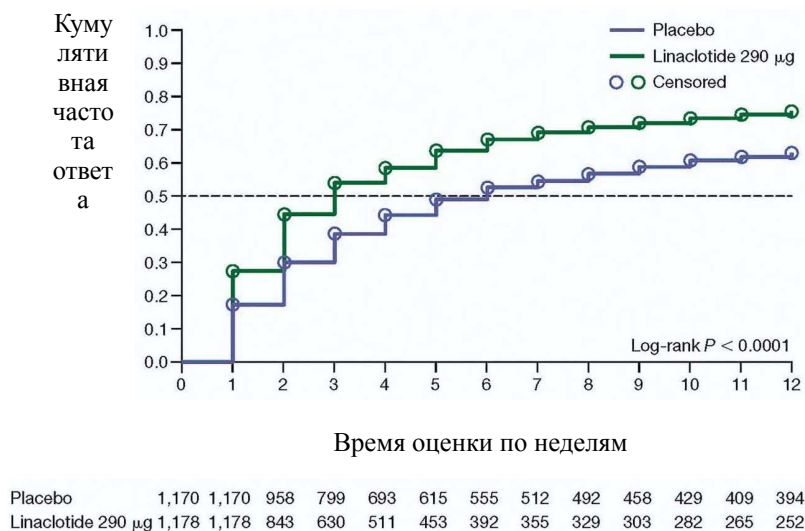
пациентами с поздним ответом, а также пациентами, не достигшими порогового значения ответа к 12й неделе (см. дополнительную таблицу 1, Дополнительные цифровые материалы 2, <http://links.lww.com/AJG/C744>).

ОБСУЖДЕНИЕ

Существует несколько препаратов, одобренных для лечения симптомов СРК-3 (7), эффективность и безопасность каждого из которых были подтверждены в рандомизированных контролируемых исследованиях (16). Принятию клинических решений при выборе терапии в определенной степени способствует использование стандартизированных конечных точек, рекомендованных FDA для клинических исследований, примером чего служит возможность проведения косвенного сравнения эффективности стимуляторов секреции при СРК-3 (24). Хотя дихотомическая конечная точка, объединяющая ответы по показателю «боль в животе» и по ПСОК и функционирующая как единая строгая конечная точка (25), полезна для установления клинической эффективности и обеспечения стандарта сравнения, она не всегда предоставляет клиницистам достаточную информацию для разработки планов лечения и формирования ожиданий у пациентов с различными профилями симптомов в условиях рутинной клинической практики.

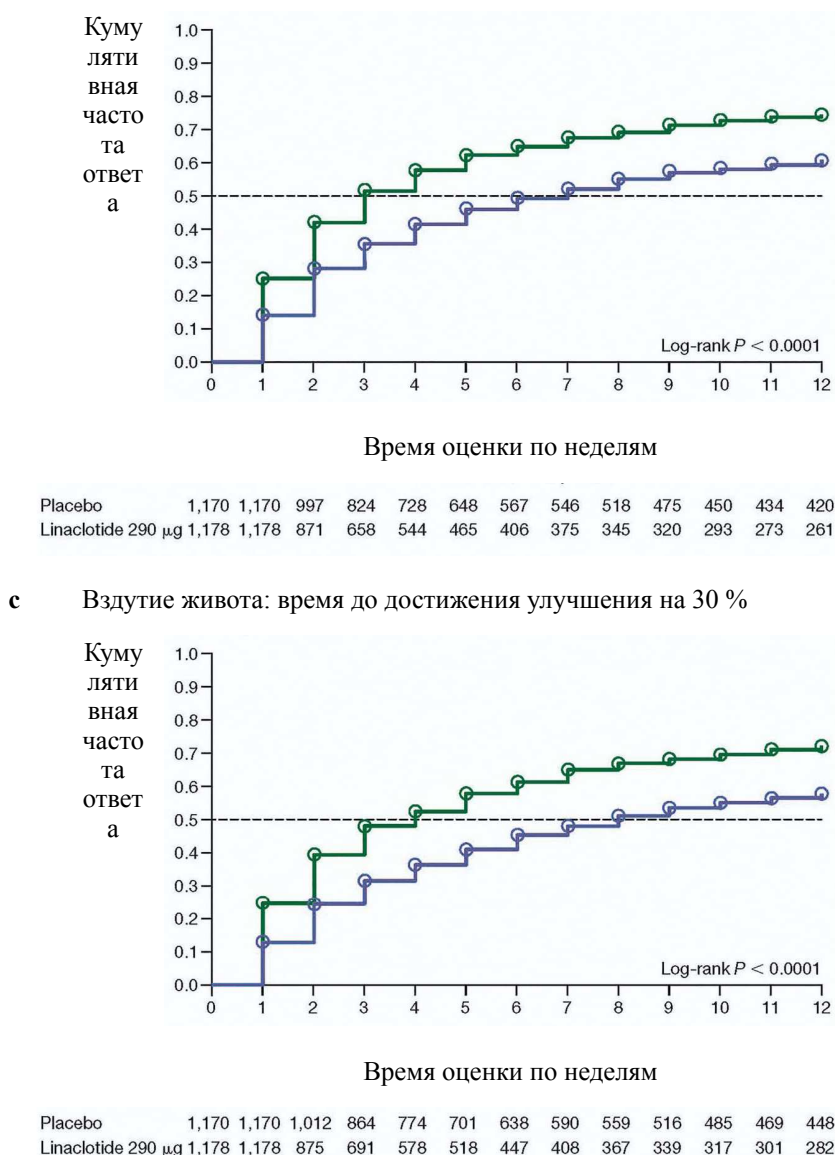
При лечении пациентов с СРК-3 необходимо принимать во внимание, что на состояние пациента влияет целый комплекс симптомов. Относительная выраженность каждого симптома и эффективность лечения часто варьируют у разных пациентов (7, 9–11), как и время до достижения ответа на лечение. В клинической практике специалистам необходимо совместно с пациентами формировать реалистичные ожидания в отношении уменьшения выраженности симптомов и устанавливать ожидаемые сроки появления терапевтического эффекта.

a Дискомфорт в животе: время до достижения улучшения на 30 %



b Дискомфорт в животе: время до достижения улучшения на 30 %

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА



с Вздутие живота: время до достижения улучшения на 30 %

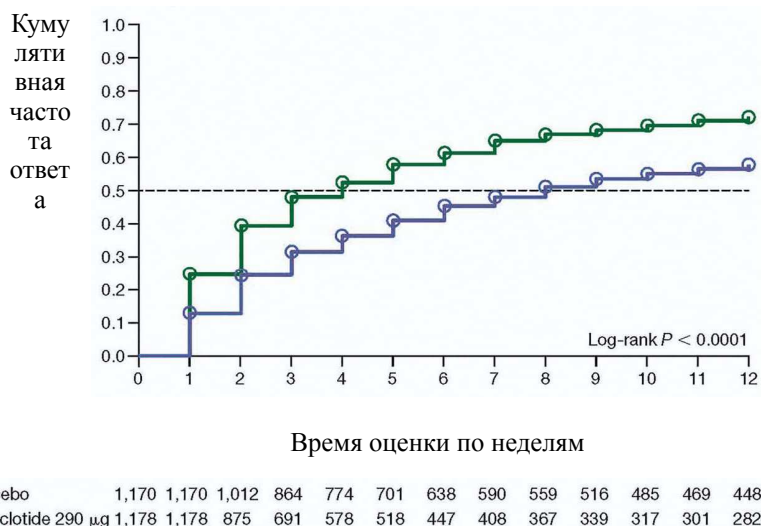
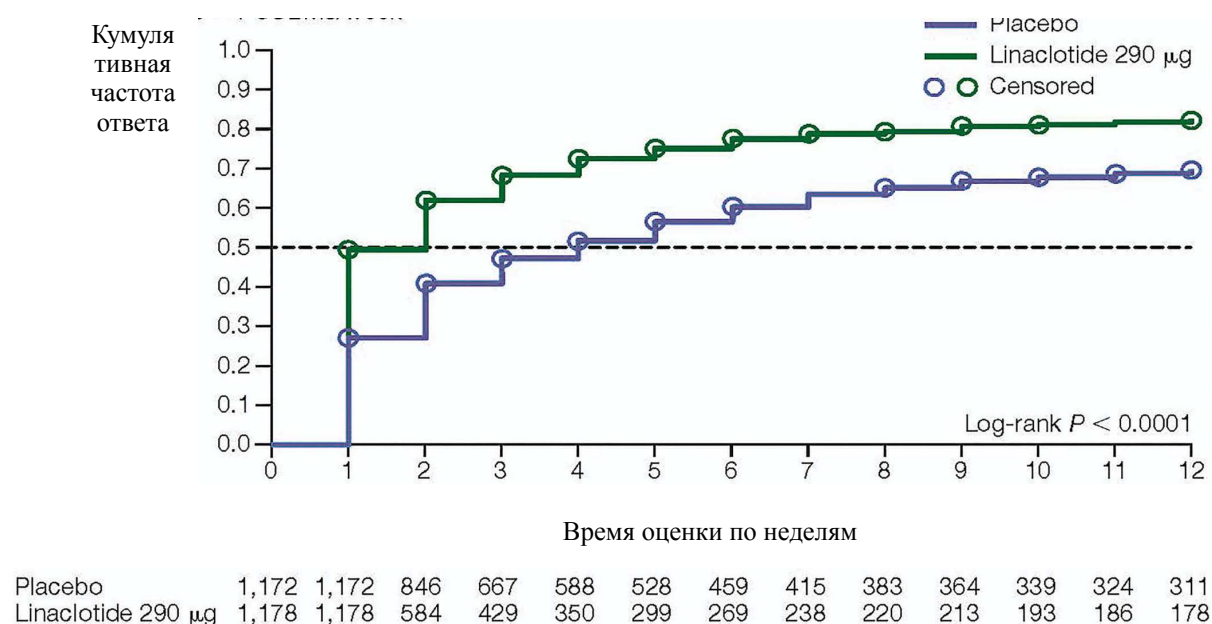


Рисунок 1. Кривые «время до ответа» для боли в животе (а), дискомфорта в животе (б) и вздутия живота (с), показывающие кумулятивную долю пациентов в каждой группе лечения, у которых с течением времени регистрируют ответ на лечение. Число пациентов, которые еще не удовлетворяют критерию достижения ответа на каждой неделе, представлено в таблице под каждым графиком. Для пациента, который не соответствует критерию ответа до окончания 12-й недели, устанавливается флаг цензурирования, указывающий, что (1) пациент не достиг критерия ответа на визите определенной недели и (2) пациент был выведен из исследования. По материалам источника [35].

а Время до увеличения на ≥ 1 ПСОК в неделю



b Время до ≥ 3 ПСОК в неделю

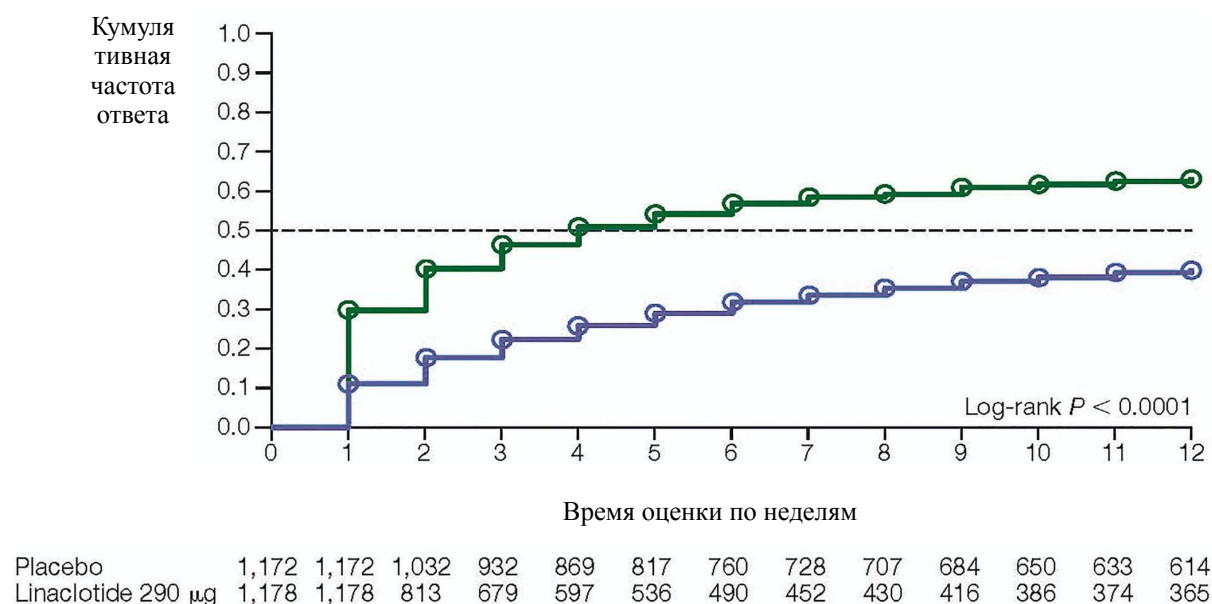


Рисунок 2. Кривые времени до ответа для симптомов со стороны кишечника, отражающие суммарную долю пациентов в каждой группе терапии, классифицируемых как ответившие на лечение по мере увеличения срока наблюдения (по неделям). Количество пациентов, еще не удовлетворяющих критериям достижения ответа на каждой неделе, представлено в таблице под каждым графиком. Критерием ответа по ПСОК считалось либо увеличение числа ПСОК на ≥ 1 в неделю по сравнению с исходным уровнем (а), либо достижение числа ПСОК ≥ 3 в неделю (b). Флаг цензурирования указывает на то, что (1) пациент не достиг порогового критерия ответа на визите в определенную неделю и (2) пациент прекратил участие в исследовании. ПСОК — полные спонтанные опорожнения кишечника.

Наличие данных по этим аспектам позволит снизить риск досрочного прекращения терапии, которая впоследствии могла бы принести пациенту пользу, а также поможет

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

скорректировать ожидания. Представленные результаты анализа позволяют получить ценные сведения о времени до достижения ответа в отношении отдельных абдоминальных симптомов и частоты ПСОК, а также проанализировать профили пациентов, позволяющие прогнозировать время до ответа. Результаты проведенного анализа позволяют предположить, что более чем у половины пациентов с СРК-3, начинающих лечение линаклотидом, уменьшение тяжести боли в животе и/или дискомфорта в животе на $\geq 30\%$ наступает в течение 3 недель, а вздутия живота — в течение 4 недель. Следует отметить, что время достижения ответа по ПСОК четко не совпадало со временем достижения ответа в отношении абдоминальных симптомов. Медиана времени до увеличения частоты ПСОК на ≥ 1 по сравнению с исходным уровнем предшествовала медиане времени до достижения ответа в отношении абдоминальных симптомов, в то время как медиана времени до достижения нормальной частоты ПСОК (≥ 3 ПСОК в неделю) несколько отставала от времени достижения ответа в отношении боли в животе и дискомфорта в животе. Полученные результаты согласуются с известными эффектами линаклотида, отмеченными на доклинических моделях (26,27). Дополнительным подтверждением этих выводов служат результаты исследования лекарственных форм линаклотида с отсроченным высвобождением, разработанных для высвобождения действующего вещества в дистальном отделе подвздошной кишки и в ободочной кишке. Эти результаты свидетельствуют о том, что анальгетический эффект линаклотида и его действие, модулирующее функцию кишечника, могут быть опосредованы двумя различными путями агонизма гуанилатциклазы C (21).

		Ответ по критерию ≥ 3 ПСОК/ нед., n (%)			Всего
		Ранний ответ (≤ 4 нед.)	Поздний ответ (> 4 нед.)	Отсутств ие ответа	
Ответ по показателю боли в животе, n (%)	Ранний ответ (≤ 4 нед.)	437 (37,1)	65 (5,5)	172 (14,6)	674 (57,2)
	Поздний ответ (> 4 нед.)	75 (6,4)	38 (3,2)	64 (5,4)	177 (15,0)
	Отсутствие ответа	82 (7,0)	25 (2,1)	220 (18,7)	327 (27,8)
Всего		594 (50,4)	128 (10,9)	456 (38,7)	

Рисунок 3. Пациенты с ранним ответом, с поздним ответом и без ответа: лица с уменьшением боли в животе и лица, достигшие частоты ПСОК ≥ 3 в неделю, в группе терапии линаклотидом ($n = 1178$). Ранний ответ — ответ в течение первых 4 недель; поздний ответ — ответ на 5–12й неделях; отсутствие ответа — отсутствие ответа в течение 12недельного периода лечения. Темно-зеленый цвет — ранний ответ в отношении обоих симптомов; светло-зеленый цвет — ранний ответ в отношении одного симптома и поздний ответ либо отсутствие ответа в отношении другого; бледно-зеленый цвет — поздний ответ в отношении обоих симптомов; светло-серый цвет — поздний ответ в отношении одного симптома и отсутствие ответа в отношении другого; темно-серый цвет — отсутствие ответа в отношении обоих симптомов. ПСОК — полные спонтанные опорожнения кишечника.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Проведенный нами анализ данных пациентов с ранним и поздним ответом выявил различия в характере ответа на лечение. Несмотря на то, что не все пациенты из этой объединенной популяции ответили на лечение в течение 12 недель, ответ наступал позже 4 недель, но до 12 недель у каждого шестого пациента в отношении боли в животе и примерно у 10 % пациентов в отношении частоты ПСОК. Важно отметить, что к 12й неделе менее чем у 20 % пациентов не были достигнуты критерии ответа ни в отношении боли в животе, ни в отношении частоты ПСОК. Эти данные показывают, что препарат необходимо применять в течение достаточного времени для проявления терапевтического эффекта. Безусловно, в интересах пациента приостановить лечение в случаях его бесполезности или при непереносимых побочных эффектах; однако в ряде стран действующие рекомендации исключают возможность продолжения лечения линаклотидом у некоторых пациентов, которые все еще могли бы получить пользу. Например, в Великобритании Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи (National Institute for Health and Care Excellence) рекомендует прекратить терапию линаклотидом при отсутствии ответа на лечение в течение 4 недель (28). Проведенный нами анализ показывает, что в период до 12 недель еще 1 из 6 и 1 из 10 пациентов соответственно могли достичь критериев ответа в отношении боли в животе и частоты ПСОК.

В ходе данного достижение ответа по показателю вздутия живота отставало по времени от ответа по другим абдоминальным симптомам; причины этого явления остаются неясными по причине недостаточной изученности патофизиологии вздутия живота (29–31). При этом ранее было продемонстрировано, что опорожнение кишечника не всегда сопровождается снижением показателя вздутия живота по оценке пациента (29). Теоретически, препараты, ускоряющие прохождение содержимого через кишечник, в частности линаклотид, должны способствовать уменьшению вздутия живота и метеоризма (30). Тем не менее, пациенты с СРК-3 отмечали, что для того, чтобы они ощутили эффективность препарата для лечения СРК, необходимо улучшение по показателю опорожнения кишечника, хотя абдоминальные симптомы также имеют для пациентов важное значение (32). При оценке ответа на лечение следует учитывать различные пороговые критерии и изменения, специфичные для отдельных симптомов, относительно исходного уровня (25). С клинической точки зрения лечащим врачам важно учитывать, что улучшение по одним симптомам может наступать позже, чем по другим, а также критически оценить подходы к определению ответа на лечение в рутинной клинической практике с учетом вариативности сроков наступления ответа, продемонстрированной в настоящем исследовании. Тем не менее, следует признать, что некоторые пациенты могут быть не готовы ожидать наступления эффекта от терапии в течение 8–12 недель, и необходимо открытое обсуждение этого вопроса между пациентом и специалистом системы здравоохранения.

Сравнение пациентов с ранним ответом, поздним ответом и без ответа на лечение по показателям боли в животе и ПСОК выявило определенные различия в демографических и исходных характеристиках между этими группами. Доля пациентов монголоидной расы была численно выше среди лиц с поздним ответом как в отношении боли в животе, так и в отношении частоты ПСОК. Вместе с тем следует отметить, что пациенты монголоидной расы были недостаточно представлены в указанных исследованиях, в связи с чем

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

полученные результаты потребуют подтверждения в последующих исследованиях. Исходные показатели выраженности абдоминальных симптомов (боль в животе, дискомфорт в животе и вздутие живота) в среднем были выше у пациентов с поздним ответом и у пациентов без ответа на терапию в течение 12 недель. Исходные показатели по шкале госпитальной тревоги и депрессии (HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale) были выше у пациентов с поздним ответом по показателю боли в животе и у пациентов без ответа на лечение в течение 12 недель.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что выраженность абдоминальных симптомов и психологический статус пациента могут быть связаны с более длительным временем до наступления ответа на лечение. В ранее проведенных исследованиях было показано, что исходная выраженность симптомов может влиять на исходы лечения синдрома раздраженного кишечника методом когнитивно-поведенческой терапии (33). Данный вывод подтверждается результатами другого исследования, в котором изучалось время до наступления ответа на когнитивно-поведенческую терапию у пациентов с синдромом раздраженного кишечника; пациенты, у которых к 4й неделе отмечалось достаточное облегчение боли и симптомов со стороны кишечника, а также снижение суммарного балла выраженности СРК на ≥ 50 пунктов, были отнесены к категории пациентов с быстрым наступлением ответа (34). У этих пациентов с быстрым ответом отмечались более выраженные симптомы СРК и более высокие исходные показатели по опроснику для оценки качества жизни при синдроме раздраженного кишечника (Irritable Bowel Syndrome Quality of Life Questionnaire), при этом уровень психологического стресса и демографические характеристики не отличались от таковых у прочих пациентов (34). Отметим при этом, что в проведенных исследованиях применялись виды терапии, направленные на центральные механизмы боли, тогда как линаклотид оказывает периферическое действие. В данной области требуется провести дополнительные исследования.

Основным преимуществом данных анализов является объединение данных нескольких исследований, что обеспечивает большой размер выборки. Апостериорные анализы неизбежно имеют ограничения, связанные с множественным тестированием; при объединении данных разных исследований возможны различия между ними в отношении популяций пациентов и методик. Как и в любом клиническом исследовании, исследуемая популяция может не быть репрезентативной для популяции пациентов с заболеванием из-за строгих критериев диагностики СРК-3, используемых для отбора пациентов. В клинической практике, вероятнее всего, намного более выражена вариабельность профилей симптомов у пациентов, что может потребовать обсуждения отдельных симптомов и связанного с ними времени до наступления ответа на лечение при различных видах терапии.

В будущих исследованиях при СРК целесообразно оценивать не только эффективность, но и время до наступления ответа на лечение, а также выделять группы пациентов с ранним ответом, пациентов с поздним ответом и пациентов без ответа на лечение. Вместе с тем потребуется достичь консенсуса в отношении определений ответа на лечение. Анализ распределения пациентов с ответом на лечение по группам и выявление общих характеристик пациентов в каждой из выделенных категорий могут создать основу для проспективной оценки прогностических факторов ответа на лечение и времени до его наступления.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Результаты объединенных анализов свидетельствуют о том, что более половины пациентов с СРК-3, получавших линаклотид, достигали ответа по показателям боли в животе, дискомфорта в животе, вздутия живота или частоте ПСОК в течение первых четырех недель терапии, тогда как у 8–17 % пациентов ответ наблюдался в период с 5й по 12-ю неделю лечения. Время до наступления ответа на лечение варьирует для различных симптомов, причем на данный показатель могут оказывать влияние индивидуальные характеристики пациентов. Отсутствие улучшения по одному симптому не означает отсутствия ответа на лечение по другим симптомам, что обуславливает необходимость комплексной оценки эффективности лечения по всему спектру симптомов совместно с пациентом, а также недопустимость признания терапии неэффективной на основании данных четвертой недели.

БЛАГОДАРНОСТИ

Компании ЭббВи, Айронвуд Фармасьютикалс (AbbVie, Ironwood Pharmaceuticals) и авторы выражают признательность всем исследователям клинических исследований и пациентам, участвовавшим в данных исследованиях. Помощь в подготовке текста и редактировании авторам оказали Элли Линдсей, доктор философии (PhD), и Джейд Мурс, магистр наук (MSc) (Complete HealthVizion, IPG Health Medical Communications), при финансовой поддержке компании Allergan plc (до приобретения компанией ЭббВи) и Айронвуд Фармасьютикалс.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Гарант статьи: Darren M. Brenner, MD.

Вклад авторов: D.M.B., B.E.L., A.C.F., W. Bartolini, E.P.S., W. Bochenek, R.B. и С.А.: планирование и проведение исследования. D.M.B., B.E.L., A.C.F., W. Bartolini, J.W., E.P.S., W. Bochenek, R.B. и С.А.: сбор и интерпретация данных. D.M.B., B.E.L., A.C.F., W. Bartolini, J.W., E.P.S., W. Bochenek, R.B. и С.А.: рецензирование рукописи. Все авторы одобрили окончательный вариант рукописи, представленный для публикации.

Финансовая поддержка: компания Allergan plc (Дублин, Ирландия; до приобретения компанией ЭббВи) и Айронвуд Фармасьютикалс (Бостон, Массачусетс) спонсировали исследование, внесли вклад в разработку дизайна, участвовали в сборе, анализе и интерпретации данных, а также в подготовке текста, рецензировании и утверждении окончательной версии. Все авторы имели доступ к релевантным данным и участвовали в подготовке рукописи, ее рецензировании и утверждении для публикации. Все авторы соответствовали критериям авторства, установленным ICMJE. Авторам не предоставлялись гонорары или какие-либо выплаты за авторство.

Потенциальный конфликт интересов: D.M.B. выступал в роли консультанта, советника и/или докладчика для компаний ЭббВи, Adelyx, Alnylam, AlphaSigma, Arena, Laborie, Mahana, QoL Medical, Redhill, Salix, Takeda и Vibrant Technologies, а также является членом Совета директоров Международного фонда по заболеваниям желудочно-кишечного тракта (IFFGD). B.E.L. входил в состав научного консультативного совета или выступал консультантом для компаний ЭббВи, Allakos, AlphaSigma, Arena, Айронвуд Фармасьютикалс, Salix, Takeda и Vivier. A.C.F. выступал консультантом и/или докладчиком для компаний Dr. Falk, GE Healthcare, Айронвуд Фармасьютикалс, Novartis и Такеда Фармасьютикалс. W. Bartolini ранее являлся сотрудником компании Айронвуд Фармасьютикалс и владеет акциями и опционами на акции данной компании. J.W. является сотрудником компании Айронвуд Фармасьютикалс и может владеть акциями и опционами. E.P.S. и С.А. ранее были сотрудниками компании Айронвуд Фармасьютикалс.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

В. Боченек (W. Bochenek) — бывший сотрудник компании ЭббВи, принимавший участие в планировании, проведении и оценке результатов исследований линаклотида при СРК-3. В настоящее время находится на пенсии. R.B. является сотрудником компании ЭббВи и может владеть акциями и опционами на акции.

Номера национальных клинических исследований: ClinicalTrials.gov. NCT03573908, NCT00948818, NCT00938717, и NCT02559206.

Этика: все четыре исследования проводились в исследовательских центрах на территории Соединенных Штатов и Канады; их дизайн, проведение и отчетность соответствовали требованиям Надлежащей клинической практики (GCP). Форма информированного согласия, одобренная Экспертным советом организации, была изучена и подписана всеми пациентами до их участия в исследовании.

Положение об обмене данными: компании ЭббВи и Айронвуд придерживаются политики ответственного обмена данными в отношении спонсируемых ими клинических исследований. В частности, предусмотрен доступ к анонимизированным данным на уровне отдельных пациентов и на уровне исследования (аналитические наборы данных), а также к иной информации (например, протоколам и отчетам о клинических исследованиях) при условии, что указанные исследования не входят в состав проводимой или планируемой подачи документов в регуляторные органы. Данное положение распространяется на запросы данных клинических исследований в отношении незарегистрированных препаратов и показаний. Данные клинических исследований могут быть запрошены любым квалифицированным исследователем, проводящим независимые научные исследования в строгом соответствии с установленными требованиями; их предоставление осуществляется после рассмотрения и одобрения заявки на проведение исследования и плана статистического анализа, а также заключения соглашения об обмене данными. Запросы на предоставление данных принимаются в любое время. Доступ к данным предоставляется на 12 месяцев с возможностью продления данного срока. Для получения дополнительной информации о процедуре или для подачи заявки перейдите по следующей ссылке: <https://www.abbvie.com/our-science/clinical-trials/clinical-trials-data-and-information-sharing/data-and-information-sharing-with-qualified-re-searchers.html>.

Основные результаты исследования

ЧТО ИЗВЕСТНО

- ✓ Ввиду гетерогенности патогенеза единой эффективной схемы лечения синдрома раздраженного кишечника с запором (СРК-3) не существует.
- ✓ Время до наступления ответа на лечение у отдельных пациентов сложно прогнозировать. Это может приводить к преждевременной отмене потенциально эффективного препарата.

НОВЫЕ ДАННЫЕ

- ✓ Время до наступления ответа на лечение линаклотидом при СРК-3 неодинаково для различных абдоминальных симптомов и симптомов со стороны кишечника.
- ✓ Отсутствие улучшения по одному симптому СРК-3 не исключает возможности ответа на лечение по другому симптому.

- ✓ Отсроченное облегчение абдоминальных симптомов и симптомов со стороны кишечника в период с 5й по 12-ю неделю наблюдалось у каждого шестого и приблизительно у каждого десятого пациента соответственно.
- ✓ Преждевременное прекращение терапии может привести к неоправданной смене препаратов, исчерпанию доступных вариантов лечения и увеличению расходов системы здравоохранения.

СПРАВОЧНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

1. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation global study. *Gastroenterology* 2021;160:99–114.e3.
 2. Palsson OS, Whitehead W, Tornblom H, et al. Prevalence of Rome IV functional bowel disorders among adults in the United States, Canada, and the United Kingdom. *Gastroenterology* 2020;158:1262–73.e3.
 3. Oka P, Parr H, Barberio B, et al. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:908–17.
 4. Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1393–407.e5.
 5. Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, et al. Irritable bowel syndrome. *Lancet* 2020;396:1675–88.
 6. Shah ED, Almario CV, Spiegel BM, et al. Presentation and characteristics of abdominal pain vary by irritable bowel syndrome subtype: Results of a nationwide population-based study. *Am J Gastroenterol* 2020;115: 294–301.
 7. Ford AC, Moayyedi P, Chey WD, et al. American College of Gastroenterology monograph on management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2018;113:1–18.
 8. Taylor DCA, Abel JL, Martin C, et al. Comprehensive assessment of patients with irritable bowel syndrome with constipation and chronic idiopathic constipation using deterministically linked administrative claims and patient-reported data: The chronic constipation and IBS-C treatment and outcomes real-world research platform (CONTOR). *J Med Econ* 2020;23:1072–83.
 9. Rao SSC, Yu S, Fedewa A. Systematic review: Dietary fibre and FODMAP-restricted diet in the management of constipation and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:1256–70.
 10. Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, et al. ACG clinical guideline: Management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2021;116:17–44.
 11. Moayyedi P, Andrews CN, MacQueen G, et al. Canadian Association of Gastroenterology clinical practice guideline for the management of irritable bowel syndrome (IBS). *J Can Assoc Gastroenterol* 2019;2:6–29.
 12. Rangan V, Ballou S, Shin A, et al. Use of treatments for irritable bowel syndrome and patient satisfaction based on the IBS in America Survey. *Gastroenterology* 2020;158:786–8.e1.
 13. U.S. Food and Drug Administration. Linzess® (linaclotide). Highlights of Prescribing Information (https://media.allergan.com/actavis/actavis/media/allergan-pdf-documents/product-prescribing/Final_labeling_text_10-2018-AR-updates-LINZESS-clean.pdf) (2021). Accessed December 15, 2021.
 14. Vasant DH, Paine PA, Black CJ, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut* 2021;70: 1214–40.
- ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

15. Fukudo S, Okumura T, Inamori M, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome 2020. *J Gastroenterol* 2021;56: 193-217.
16. Black CJ, Burr NE, Quigley EMM, et al. Efficacy of secretagogues in patients with irritable bowel syndrome with constipation: Systematic review and network meta-analysis. *Gastroenterology* 2018;155:1753-63.
17. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, et al. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1702-12.
18. Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, et al. A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1714-24.
19. Chang L, Lacy BE, Moshiree B, et al. Efficacy of linaclotide in reducing abdominal symptoms of bloating, discomfort, and pain: A phase 3B trial using a novel abdominal scoring system. *Am J Gastroenterol* 2021;116: 1929-37.
20. Coon CD, Hanlon J, Abel JL, et al. Psychometric analysis of the abdominal score from the Diary for Irritable Bowel Syndrome Symptoms-Constipation using phase IIb clinical trial data. *Value Health* 2020;23:362-9.
21. Chey WD, Sayuk GS, Bartolini W, et al. Randomized trial of 2 delayed-release formulations of linaclotide in patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol* 2021;116:354-61.
22. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006;130:1377-90.
23. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, et al. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999;45(Suppl 2):II43-II7.
24. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Irritable Bowel Syndrome—Clinical Evaluation of Products for Treatment. ([http:// www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM205269.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM205269.pdf)) (2012). Accessed February 1, 2021.
25. Lacy BE, Lembo AJ, Macdougall JE, et al. Responders vs clinical response: A critical analysis of data from linaclotide phase 3 clinical trials in IBS-C. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:326-33.
26. Castro J, Harrington AM, Hughes PA, et al. Linaclotide inhibits colonic nociceptors and relieves abdominal pain via guanylate cyclase-C and extracellular cyclic guanosine 3',5'-monophosphate. *Gastroenterology* 2013;145:1334-46.e11.
27. Ligon CO, Hannig G, Greenwood-Van Meerveld B. Peripheral guanylate cyclase-C modulation of corticolimbic activation and corticotropin-releasing factor signaling in a rat model of stress-induced colonic hypersensitivity. *Neurogastroenterol Motil* 2021;33:e14076.
28. National Institute for Health and Care Excellence. Linaclotide. ([https:// bnf.nice.org.uk/drug/linaclotide.html](https://bnf.nice.org.uk/drug/linaclotide.html)) (2021). Accessed May 23, 2022.
29. Houghton LA, Lea R, Agrawal A, et al. Relationship of abdominal bloating to distention in irritable bowel syndrome and effect of bowel habit. *Gastroenterology* 2006;131:1003-10.
30. Nelson AD, Black CJ, Houghton LA, et al. Systematic review and network meta-analysis: Efficacy of licensed drugs for abdominal bloating in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54:98-108.
31. Lacy BE, Cangemi D, Vazquez-Roque M. Management of chronic abdominal distension and bloating. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19: 219-31.e1.

- 32.Fehnel SE, Ervin CM, Carson RT, et al. Development of the diary for irritable bowel syndrome symptoms to assess treatment benefit in clinical trials: Foundational qualitative research. *Value Health* 2017;20:618-26.
- 33.Lackner JM, Jaccard J, Krasner SS, et al. How does cognitive behavior therapy for irritable bowel syndrome work? A mediational analysis of a randomized clinical trial. *Gastroenterology* 2007;133:433-44.
- 34.Lackner JM, Gudleski GD, Keefer L, et al. Rapid response to cognitive behavior therapy predicts treatment outcome in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:426-32.
- 35.Brenner DM, Lacy BE, Ford AC, et al. Time to relief of key abdominal and bowel symptoms of irritable bowel syndrome with constipation: A post-hoc analysis of randomized controlled trials of linaclotide. *Am J Gastroenterol* 2021;116:Abstract S510.

Данная статья находится в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License 4.0 (CC BY-NC-ND), допускающей загрузку и распространение материала при условии надлежащего цитирования источника. Материал не может быть изменен каким-либо образом или использован в коммерческих целях без разрешения журнала.