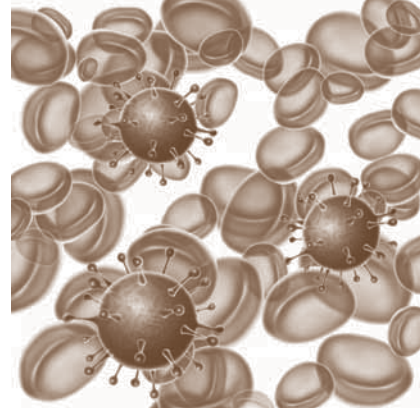


Острая диарея у взрослых: актуальность проблемы и новые возможности терапии



Ющук Н.Д.,
Андреев Д.Н.,
Кучерявый Ю.А.

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

В настоящее время острая диарея (ОД) представляет одну из ведущих проблем здравоохранения как в развитых, так и в развивающихся странах. Ежегодно в мире в среднем регистрируется около 2,2 млрд случаев ОД. Дегидратация, ассоциированная с ОД, является основной причиной летальных исходов при инфекционных болезнях, приводя к 1,3–2,5 млн смертей ежегодно.

Лечение ОД основано на проведении патогенетической, регидратационной и симптоматической терапии, направленной на восстановление патофизиологических механизмов. Рацекадотрил – это новый антидиарейный препарат симптоматического действия, оказывающий непосредственное супрессивное влияние на процессы гиперсекреции воды и электролитов в кишечнике, индуцированные патогенным влиянием вирусов и бактериальных токсинов. Эффективность рацекадотрила в лечении ОД у взрослых была продемонстрирована в ряде рандомизированных контролируемых клинических исследований и в нескольких метаанализах.

Терапия ОД рацекадотрилом четко показала выраженное превосходство над плацебо в отношении регрессии продолжительности диареи, а также количества и массы неоформленного стула. По сравнению с эталонной терапией (лоперамид) значительных различий по параметрам эффективности не выявлено, однако было отмечено, что при приеме рацекадотрила запоры развиваются реже. Данные фармакоэкономических исследований, проведенных в Европе, демонстрируют преимущество рацекадотрила над лоперамидом.

Ключевые слова:

острая диарея, острые кишечные инфекции, симптоматическая терапия, лоперамид, рацекадотрил, Гидрасек

Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2017. № 4. С. 99–107.

Статья поступила в редакцию: 21.04.2017. Принята в печать: 05.06.2017.

Acute diarrhea in adults: urgency of the problem and new

Yushchuk N.D., Andreev D.N.,
Kucheryavyy Yu.A.

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

To date, acute diarrhea (AD) in adult population is one of the leading health problems in both developed and developing countries. Each year there are approximately 2.2 billion cases of AD worldwide. The AD-associated dehydration is a leading cause of mortality in this cohort of patients resulting in 1.3–2.5 million deaths each year. The management of AD is based on the pathogenetic treatment, rehydration therapy and symptomatic treatment aiming at restoring of pathophysiologic mechanisms. Racecadotril is a new symptomatic antidiarrheal drug exerting a direct suppressive effect on the intestinal water and electrolyte hypersecretion caused by pathogenic effects of viruses and bacterial toxins. The efficacy of racecadotril

in the treatment of AD in adult patients has been demonstrated in a number of randomized controlled clinical studies and several meta-analyses. Treatment with racecadotril was characterized by its clear superiority over placebo in terms of regression of diarrhea duration and amount and weight of loose stool. Compared to reference therapy (loperamide), there were no significant differences in treatment effectiveness. However, it was found that treatment with racecadotril was associated with lower rates of constipation. A pharmacoeconomic evaluation revealed superiority of racecadotril over loperamide.

Keywords:

acute diarrhea, acute intestinal infections, symptomatic therapy, loperamide, racecadotril, Hidrasec

Infectious Diseases: News, Opinions, Training. 2017; (4): 99–107.

Received: 21.04.2017. Accepted: 05.06.2017.

Согласно современным представлениям, острая диарея (ОД) – это учащенное опорожнение кишечника (3 раза в сутки и более) в виде жидкого или неоформленного стула продолжительностью до 14 сут [1, 2]. В настоящее время ОД является одной из ведущих проблем здравоохранения как в развитых, так и в развивающихся странах [3, 4]. Важно отметить, что среди взрослого населения в общеклинической практике ОД относится к наиболее частым причинам обращения за медицинской помощью [4]. При острых кишечных инфекциях (ОКИ) патофизиологические механизмы позволяют выделить 4 вида диарей: секреторную, инвазивную, осмотическую и моторную, но преимущество принадлежит секреторной [2, 5].

По разным данным, ежегодно в мире регистрируют от 1,7 до 2,7 млрд случаев ОД [6, 7]. В США доля случаев ОД в общей структуре госпитализаций среди взрослого населения составляет около 1,5% [8]. В России, по данным Роспотребнадзора, в 2016 г. показатель заболеваемости ОКИ, ассоциированными с ОД, составил около 800 тыс. человек [9]. ОД приводит к миллионам смертей ежегодно, что особенно четко прослеживается в развивающихся странах [10]. По различным экспертным оценкам, ежегодно от диареи умирают 1,3–2,5 млн человек [11, 12], 85% случаев приходится на пациентов старше 65 лет [13]. Согласно данным Росстата, с 2015 по 2016 г. ОКИ стали причиной смерти более 600 человек [14]. В целом, ежегодно около 0,05% случаев ОД завершаются летальным исходом [11].

ОКИ, ассоциированные с развитием ОД, имеют высокую социально-экономическую значимость и являются актуальной проблемой здравоохранения во всем мире в связи с высокой заболеваемостью, смертностью и объективными трудностями диагностики [15]. Данную группу инфекций объединяет развитие ОД с более чем 30 клиническими формами, причем возбудителями могут быть бактерии, вирусы и простейшие микроорганизмы [16]. В большинстве случаев ОД инфекционного генеза у взрослых обусловлена вирусами или патогенными бактериями [8]. В развитых странах в этиологической структуре ОД преобладают вирусные агенты, в то время как в развивающихся – бактериальные [17]. В большинстве случаев заражение происходит через контаминированную воду или пищу [17]. Около 75–78% составляют ОКИ и пищевые токсикоинфекции с неустановленным возбудителем, что ограничивает возможности этиотропной

терапии [18]. ОД является результатом воздействия вирусов или бактериальных токсинов на энтероциты, что, с одной стороны, приводит к гиперсекреции воды в тонкой кишке, а с другой – к сниженной реабсорбции жидкости [19].

Общие принципы лечения

С учетом того что дегидратация является ведущим синдромом при ОКИ и наиболее частой причиной смерти при ОД, она остается наиболее важным компонентом патогенетической терапии. Активное применение пероральной и парентеральной регидратации привело к серьезному снижению числа смертей от ОД, особенно в развитых странах [1, 20]. Несмотря на то что ОД вирусной этиологии имеет тенденцию к самоизлечению, она является патологическим состоянием, существенно снижающим качество жизни пациента и оказывающим негативное влияние на экономическую и социальную сферу страны, повышая частоту краткосрочной нетрудоспособности населения [21]. Более того, даже в индустриально развитых странах у взрослых пациентов диарея может приводить к смерти из-за органной недостаточности, развивающейся вторично вследствие дегидратации, особенно в пожилом возрасте [22]. Так, в США более половины смертей, ассоциированных с ОД, приходится на пациентов пожилого возраста [13, 23].

Среди симптоматических препаратов в клинической практике пациентам с ОД нередко назначают терапию антидиарейными препаратами в комбинации с пероральной регидратацией. Данная тактика позволяет ускорить регрессию симптоматики заболевания и снизить потребность в повторных курсах корригирующей регидратационной терапии [24]. Наиболее часто в общемировой клинической практике для этих целей используется лоперамид – агонист периферических μ -опиодных рецепторов, локализующихся в энтеральной нервной системе (преимущественно в межмышечных нервных сплетениях кишечника) [25, 26]. Однако, несмотря на доказанную эффективность в лечении диарей, применение лоперамида имеет ряд ограничений. Учитывая механизм его действия, использование данного препарата при лечении ОД может привести к вторичному запору [27]. В этом случае элиминация патогенов из организма может задерживаться, что крайне нежелательно при ОКИ [28].

По этой причине Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) считает, что лоперамид противопоказан пациентам с бактериальным энтероколитом, вызванным инвазивными микроорганизмами, включая роды *Salmonella*, *Shigella* и *Campylobacter*, а также пациентам с псевдомембранозным колитом, для лечения которого используются антибиотики широкого спектра действия [29]. Помимо этого, лоперамид имеет значительный потенциал для межлекарственного взаимодействия, поскольку он метаболизируется изоферментами цитохрома P450 – 2C8 и 3A4. Соответственно совместное применение лекарственных препаратов, ингибирующих данные изоферменты, может значительно повысить концентрацию лоперамида в плазме крови [30]. Более того, отмечен ограниченный центральный эффект лоперамида, который во многом обусловлен тем, что он является субстратом для Р-гликопротеина. Таким образом, ингибиторы Р-гликопротеина могут повысить не только уровень лоперамида в плазме крови [30], но и его доступ к головному мозгу [31]. Основываясь на этом взаимодействии препаратов, а также на случаях передозировки и злоупотребления, FDA недавно предупредило о риске возникновения серьезных кардиологических проблем при приеме лоперамида [31, 32].

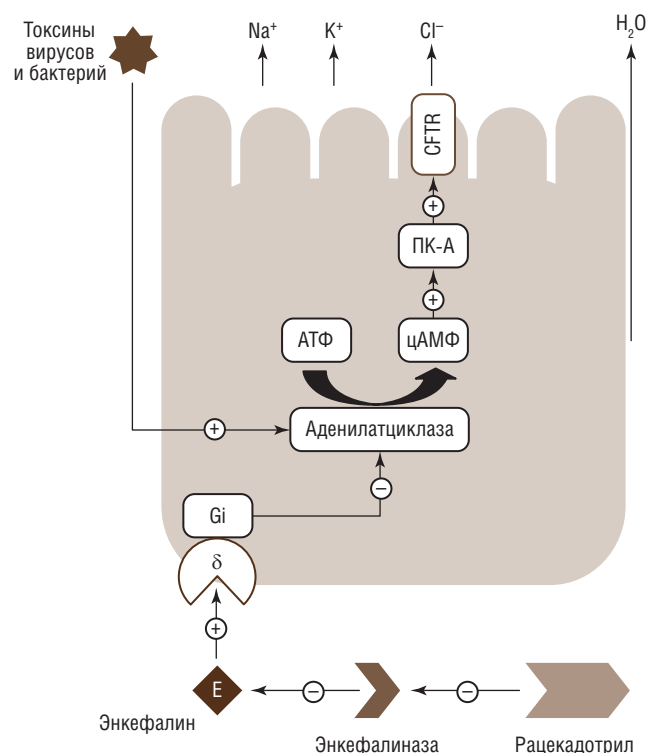
Помимо лоперамида, для симптоматического лечения ОД у взрослых используют пробиотические препараты (в частности, *Lactobacillus rhamnosus* GG и *Saccharomyces boulardii*) и диоктаэдрический смектит. Некоторые пробиотики доказали свою эффективность в рамках профилактики псевдомембранозного колита, однако количество плацебо-контролируемых исследований среди взрослых с ОД инфекционного генеза ограничено [33]. Согласно последним рекомендациям Американской коллегии гастроэнтерологов (ACG, 2016 г.), не рекомендуется использовать пробиотики для лечения ОД, за исключением случаев антибиотикоассоциированной диареи [1]. В свою очередь эффективность диоктаэдрического смектита подтверждена у взрослых пациентов с хроническим течением функциональной диареи, включая синдром раздраженного кишечника [34, 35].

Новые возможности симптоматической терапии

С 2017 г. в России зарегистрирован антидиарейный препарат принципиально другого механизма действия – рацекадотрил (Гидрасек), оказывающий непосредственное супрессирующее влияние на процессы гиперсекреции воды и электролитов в кишечнике, индуцированные патогенным влиянием вирусов и бактериальных токсинов [19, 36]. Рацекадотрил предназначен для симптоматической терапии ОД у взрослых в сочетании с регидратационной терапией в тех случаях, когда это необходимо, а также совместно с антибиотиками он может применяться в качестве дополнительной терапии бактериальной ОД. Рацекадотрил зарегистрирован во Франции в качестве средства для лечения ОД у взрослых с 1992 г., в настоящее время этот лекарственный препарат применяется в 92 странах мира.

Эффективность рацекадотрила при лечении ОД у взрослых (независимо от причины и степени ее тяжести) установлена в рамках 15 рандомизированных исследований, 10 из которых были двойными слепыми. Клинические результаты проявления фармакодинамических свойств – это отсутствие вторичных запоров, быстрое исчезновение боли и вздутия живота [37].

Попадая в кровь, рацекадотрил под действием неспецифических эстераз быстро трансформируется в свою активную форму – тиорфан, который оказывает непосредственное ингибирующее действие на фермент энкефалиназу [36]. Энкефалиновые нейротрансмиттеры играют важную роль в контроле секреции желудочно-кишечного тракта. Действие энкефалина обычно прекращается под влиянием энкефалиназы. Тиорфан, активный метаболит рацекадотрила, является ингибитором данного фермента, он повышает концентрацию энкефалина путем его защиты от ферментативной деградации [19]. При этом формируются повышенные синаптические концентрации энкефалина, которые действуют на δ -опиоидные рецепторы, расположенные на клеточной поверхности энтероцитов [38]. Активация этих рецепторов снижает активность аденилатциклазы, которая катализирует превращение АТФ в циклическую форму цАМФ (цАМФ). Сниженный внутриклеточный уровень цАМФ опосредованно уменьшает активность трансмембранного регулятора муковисцидоза (CFTR), осуществляющего транспорт ионов хлора через мембрану клетки (см. рисунок). Снижение секреции ионов хлора в просвет кишечника идет параллельно снижению экскреции жидкости и других ионов [36, 38]. Таким образом, рацекадотрил оказывает антисекреторный эффект в кишечнике, уменьшая гиперсекрецию воды и электроли-



Механизм действия рацекадотрила

Обзор ключевых рандомизированных исследований применения рацекадотрила у взрослых пациентов с острой диареей

Автор, год	Дизайн	Количество пациентов в группах	Лечение	Результаты (первичная конечная точка)
Сравнение с плацебо				
Baumer и соавт., 1992 [40]	Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое	95/98	Рацекадотрил: 200 мг, затем 100 мг после каждого неоформленного стула, в течение 10 сут или до выздоровления	Продолжительность диареи: 3,4±0,1 сут
			Плацебо	Продолжительность диареи: 4,4±0,2 сут
Hamza и соавт., 1999 [41]	Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое	32/38	Рацекадотрил: 100 мг 3 раза в сутки в течение 6 сут или до выздоровления	Масса стула на 1-е сутки – 355±35 г
			Плацебо	Масса стула на 1-е сутки – 499±46 г
Сравнение с лоперамидом				
Roge и соавт., 1993 [44]	Двойное слепое рандомизированное исследование с активным контролем	37/32	Рацекадотрил: 200 мг на начальном этапе, затем 200 мг через 12 ч, затем 100 мг 3 раза в сутки в течение 7 сут или до выздоровления	Задержка в разрешении диареи – 2,2±0,2 сут
			Лоперамид: 2,66 мг на начальном этапе, затем 2,66 мг через 12 ч. В последующем 1,33 мг 3 раза в сутки в течение 7 сут или до выздоровления	Задержка в разрешении диареи – 2,3±0,2 сут
Vetel и соавт., 1999 [45]	Двойное слепое рандомизированное исследование с активным контролем	77/70	Рацекадотрил: 100 мг 3 раза в сутки в течение 7 сут или до выздоровления	Количество дефекаций с жидким стулом до выздоровления – 3,5±0,5
			Лоперамид: 2 мг после каждого жидкого стула	Количество дефекаций с жидким стулом до выздоровления – 2,9±0,4
Prado и соавт., 2002 [46]	Простое слепое рандомизированное исследование	473/471	Рацекадотрил: 100 мг 3 раза в сутки до выздоровления	Продолжительность диареи – 55 ч (95% ДИ 50–65)
			Лоперамид: 2 мг 3 раза в сутки до выздоровления	Продолжительность диареи – 55 ч (95% ДИ 48-66)
Gallelli и соавт., 2010 [47]	Двойное слепое рандомизированное исследование с активным контролем	30/31	Рацекадотрил: 100 мг 3 раза в сутки до выздоровления	Продолжительность диареи – 36±4 ч
			Лоперамид: 4 мг, далее 2 мг после каждого неоформленного стула до выздоровления	Продолжительность диареи – 63±6 ч
Сравнение с <i>Saccharomyces boulardii</i>				
Moraes E. и соавт., 2001 [48]	Простое слепое рандомизированное исследование	175/161	Рацекадотрил: 100 мг 3 раза в сутки до выздоровления	Продолжительность диареи – 64 ч
			<i>Saccharomyces boulardii</i> : 100 мг 2 раза в сутки до выздоровления	Продолжительность диареи – 77 ч

ДИ – доверительный интервал.

тов, не влияя на базальную секрецию. При этом рацекадотрил не влияет на моторику кишечника и скорость кишечного транзита.

Доказательная база рацекадотрила

К настоящему времени эффективность рацекадотрила в лечении ОД у взрослых была продемонстрирована в ряде рандомизированных контролируемых клинических исследований и в нескольких метаанализах (см. таблицу) [39–48]. Терапия данным препаратом характеризовалась четко выраженным превосходством над плацебо в отноше-

нии регрессии продолжительности диареи, а также количества и массы неоформленного стула. Так, в первом плацебо-контролируемом исследовании препарата P. Baumer и соавт. [40] показали, что продолжительность диареи в группе рацекадотрила была меньше (лечение продолжалось 4,4±0,2 сут в группе плацебо и 3,4±0,1 сут в группе рацекадотрила, $p=0,001$), а в конце исследования неоформленный стул наблюдался у 23,5% пациентов, получавших плацебо, и только у 7,4% пациентов, получавших рацекадотрил ($p<0,002$). Аналогичным образом такие проявления, как жжение в анальной области, боль в животе, тошнота, анорексия, боль при пальпации живота и вздутие живота, в группе

плацебо встречались чаще, чем в группе рацекадотрила [40]. В другом плацебо-контролируемом исследовании Н. Hamza и соавт. [41] продемонстрировали, что масса стула на 1-й день лечения в группе рацекадотрила была значительно меньше, чем в группе плацебо (355 ± 35 и 499 ± 46 г, $p=0,025$), как и количество дефекаций с жидким стулом ($4,3 \pm 0,4$ и $5,4 \pm 0,4$, $p=0,027$). На 4-е сутки лечения признаки и симптомы в обеих группах были сравнимы, за исключением вздутия живота, которое в группе рацекадотрила встречалось реже (5,6%), чем в группе плацебо (18,2%) [41].

Согласно результатам метаанализа, опубликованного в 2014 г., терапия рацекадотрилом значительно эффективнее плацебо при разрешении диареи у взрослых [отношение рисков (OR) = 1,65 [1,38; 1,97], $p<0,00001$] [39]. В другом метаанализе, построенном на многоуровневых моделях оценки индивидуальных данных пациентов, было показано, что по сравнению с плацебо минимальная эффективная доза рацекадотрила (100 мг) вызывала увеличение доли выздоровевших пациентов на 80% в любой момент времени [OR=1,8 [1,3, 2,5], $p<0,001$], доли ответивших на лечение, т.е. выздоровевших в течение 3 сут, – на 60% ($p<0,001$), уменьшение боли в животе и тошноты – на 47% и снижение общего количества дней нетрудоспособности – на 33% ($p<0,001$) [43].

По сравнению с эталонной терапией (лоперамидом) значительных различий по параметрам эффективности в рандомизированных исследованиях не наблюдалось, однако было отмечено, что при приеме рацекадотрила вторичные запоры развивались реже [39, 44–47]. Так, в двойном слепом рандомизированном исследовании J. Roge и соавт. [44] эффективность рацекадотрила и лоперамида была признана эквивалентной. Частота разрешения диареи на 2-е сутки составила 59,3% в группе рацекадотрила и 50,0% в группе лоперамида. Тем не менее частота продолжительности вздутия живота более 1 дня в группе рацекадотрила была значительно ниже (27%), чем в группе лоперамида (50%, $p<0,05$). При этом частота развития запора после разрешения диареи у пациентов, получавших рацекадотрил, была значительно ниже, чем у пациентов, получавших лоперамид (8,1 и 31,3%, $p<0,02$) [44]. В исследовании J.M. Vetel и соавт. [45] также не выявлено статистически значимых различий в отношении первичных и вторичных характеристик эффективности (количество дефекаций с жидким стулом, продолжительность диареи, частота ассоциированных симптомов) между группами рацекадотрила и лоперамида. Однако частота развития вторичного запора на фоне терапии была выше в группе лоперамида (18,7 против 9,8%). При этом тяжелые запоры наблюдали только у пациентов, получавших лоперамид [45]. В более крупном многонациональном сравнительном исследовании (473 пациента в группе рацекадотрила, 471 пациент в группе лоперамида) отмечено, что у пациентов, получавших лоперамид, статистически значимо повышена частота запоров по сравнению с пациентами, получавшими рацекадотрил (25 и 16% соответственно, $p=0,001$) [46].

Согласно данным метаанализа, обобщившего результаты 12 клинических исследований, при сравнении эффективности рацекадотрила и лоперамида продолжительность диареи была эквивалентна [OR=1,08 [0,95; 1,22], $p=0,24$]. При этом

частота развития запора на фоне терапии рацекадотрилом была сопоставима с плацебо [OR=0,95 [0,24; 3,68], $p=0,97$] и значительно ниже по сравнению с лоперамидом [OR=0,34 [0,22; 0,51], $p<0,0001$] [42].

Отдельно стоит отметить, что рацекадотрил показал свою эффективность и безопасность у пожилых пациентов (73 года – 96 лет) с ОД. Так, по результатам двойного слепого рандомизированного исследования L. Gallelli и соавт. [47], у пациентов, получавших рацекадотрил, продолжительность диареи была значительно меньше, чем у пациентов, получавших лоперамид (36 и 63 ч соответственно, $p<0,01$). Кроме того, в группе рацекадотрила были значительно ниже такие показатели, как продолжительность боли в животе (14 и 28 ч соответственно, $p<0,01$) и общая масса жидкого стула до выздоровления (120 и 150 г на 1 кг массы тела соответственно, $p<0,01$). Нежелательные явления регистрировались у 12% пациентов, получавших рацекадотрил, и у 60% пациентов группы лоперамида. Тошнота чаще встречалась в группе лоперамида, а не в группе рацекадотрила (20 и 10% соответственно), это было характерно и для запоров (60 и 15% соответственно). Побочные явления и отсутствие эффекта от применения лоперамида ведут к значительному повышению непосредственных затрат на лечение. Фактически при анализе затрат в когорте пациентов с назначенным лечением стоимость терапии лоперамидом была в 2 раза выше по сравнению с затратами на лечение рацекадотрилом [47].

Эффективность рацекадотрила по сравнению с пробиотическим препаратом, содержащим *Saccharomyces boulardii*, в рамках лечения ОД у взрослых сравнивали в слепом исследовании, проведенном в Бразилии [48]. Эффективность лечения в обеих группах была сопоставима, однако время выздоровления (64 против 77 ч) и число дефекаций в течение суток до момента выздоровления (52 против 76 среди тех, у кого оно на момент начала исследования было 3–5 раз, и 70 против 87 среди у тех, у кого в начале исследования данное число превышало 8) были значительно меньше в группе рацекадотрила, чем в группе лечения пробиотиком. При анализе методом Каплана–Мейера расчетная вероятность выздоровления на 2-е сутки составила 42% для рацекадотрила по сравнению с 21% для *Saccharomyces boulardii*. Соответствующие показатели для 3-х суток составили 67 и 55%. Частота нежелательных явлений – 6,8% в группе рацекадотрила и 7,1% в группе пациентов, принимавших *Saccharomyces boulardii* [48].

Заключение

Вышеизложенное позволяет сделать вывод, что рацекадотрил является новым симптоматическим антидиарейным препаратом, оказывающим непосредственное супрессивное влияние на процессы гиперсекреции воды и электролитов в кишечнике, индуцированные патогенным влиянием вирусов и бактериальных токсинов. Эффективность рацекадотрила в лечении ОД у взрослых пациентов была продемонстрирована в ряде рандомизированных контролируемых клинических исследований и в нескольких метаанализах. Терапия данным препаратом характеризовалась четко выраженным превосходством над плацебо в отношении регрессии продолжительности диареи, а также количества и массы неоформленного

стула. По сравнению с эталонной терапией (лоперамид) значительных различий по параметрам эффективности не отмечено, однако было установлено, что при приеме рацекадотрила запоры развиваются реже, что важно с учетом патофизиологических механизмов развития ОКИ. По сравнению с пробиотиком *Saccharomyces boulardii* рацекадотрил показал несколько большую эффективность, но сходную переноси-

мость. Таким образом, внедрение в клиническую практику рацекадотрила в качестве симптоматической терапии с доказанным противодиарейным эффектом и принципиально отличным от других антидиарейных препаратов антисекреторным механизмом действия позволяет диверсифицировать схемы лечения и открывает новые перспективы ведения этой непростой группы пациентов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Юшук Николай Дмитриевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, президент ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, член Правления Национального научного общества инфекционистов, председатель Учебно-методической комиссии по инфекционным болезням Координационного совета по области образования «Здравоохранение и медицинские науки»

E-mail: prof.uyshuk@gmail.com

Андреев Дмитрий Николаевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

E-mail: dna-mit8@mail.ru

Кучерявый Юрий Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

ЛИТЕРАТУРА

1. Riddle M.S., DuPont H.L., Connor B.A. ACG Clinical Guideline: diagnosis, treatment, and prevention of acute diarrheal infections in adults // Am. J. Gastroenterol. 2016. Vol. 111, N 5. P. 602–622.
2. Guarino A., Albano F., Ashkenazi S. et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2008. Vol. 46, suppl. 2. P. S81–S122.
3. Baldi F., Bianco M.A., Nardone G., Pilotto A. et al. Focus on acute diarrhoeal disease // World J. Gastroenterol. 2009. Vol. 15, N 27. P. 3341–3348.
4. Manatsathit S., Dupont H.L., Farthing M. et al. Guideline for the management of acute diarrhea in adults // J. Gastroenterol. Hepatol. 2002. Vol. 17, suppl. P. S54–S71.
5. Кожухова Е.А., Андреева Н.В., Иващенко В.Д. Этапный анализ результатов выявления возбудителей острых диарей для верификации диагноза у взрослых пациентов // Инфекция и иммунитет. 2016. № 4. С. 379–383.
6. Diarrhoeal disease. Fact sheet No. 330. World Health Organization, April 2013. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/en/>
7. Vos T., Barber R.M., Bell B. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // Lancet. 2015. Vol. 386, N 9995. P. 743–800.
8. Soffer E.E. Diarrhea // Cecil Essentials of Medicine. 5th ed. / eds T.E. Andreoli, C.C.J. Carpenter, R. Griggs, J. Loscalzo. Philadelphia, PA : W.B. Saunders, 2001. P. 316–320.
9. Федеральная служба государственной статистики. Заболеваемость населения отдельными инфекционными заболеваниями в 2016 году (данные Роспотребнадзора). URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/b17_01/IssWWW.exe/Stg/d01/3-3.doc
10. Lamberti L.M., Fischer Walker C.L., Black R.E. Systematic review of diarrhea duration and severity in children and adults in low- and middle-income countries // BMC Public Health. 2012. Vol. 12. P. 276.
11. Naghavi M., Wang H., Lozano R. et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // Lancet. 2015. Vol. 385, N 9963. P. 117–171.
12. Kosek M., Bern C., Guerrant R.L. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000 // Bull. World Health Organ. 2003. Vol. 81, N 3. P. 197–204.
13. Gangarosa R.E., Glass R.I., Lew J.F., Boring J.R. Hospitalizations involving gastroenteritis in the United States, 1985 the special burden of the disease among the elderly // Am. J. Epidemiol. 1992. Vol. 135. P. 281–290.
14. Федеральная служба государственной статистики. Сведения о смертности населения по причинам смерти по Российской Федерации (за январь – декабрь 2016 года). URL: http://gks.ru/free_doc/2016/demo/t3_3.xls
15. Thielman N.M., Guerrant R.L. Clinical practice. Acute infectious diarrhea // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 350. P. 38–47.
16. Юшук Н.Д., Мартынов Ю.В., Кулагина М.Г. Острые кишечные инфекции. 2-е изд. М., 2012. 402 с.
17. Farthing M.J. Diarrhoea: a significant worldwide problem // Int. J. Antimicrob. Agents. 2000. Vol. 14, N 1. P. 65–69.
18. Голязян Н.М. Клинико-патогенетическое значение бактериальных токсинов в развитии особенностей течения острых кишечных диарей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. 45 с.
19. Farthing M.J. Antisecretory drugs for diarrheal disease // Dig. Dis. 2006. Vol. 24, N 1–2. P. 47–58.
20. Victora C.G., Bryce J., Fontaine O., Monasch R. Reducing deaths from diarrhoea through oral rehydration therapy // Bull. World Health Organ. 2000. Vol. 78, N 10. P. 1246–1255.

21. Garthright W.E., Archer D.L., Kvenberg J.E. Estimates of incidence and costs of intestinal infectious diseases in the United States // *Public Health Rep.* 1988. Vol. 103, N 2. P. 107–115.
22. Lew J.F., Glass R.I., Gangarosa R.E., Cohen I.P. et al. Diarrheal deaths in the United States, 1979 through 1987. A special problem for the elderly // *JAMA.* 1991. Vol. 265, N 24. P. 3280–3284.
23. Bennett R.G., Greenough W.B. 3rd. Approach to acute diarrhea in the elderly // *Gastroenterol. Clin. North Am.* 1993. Vol. 22, N 3. P. 517–533.
24. Sur D., Bhattacharya S.K. Acute diarrhoeal diseases – an approach to management // *J. Indian Med. Assoc.* 2006. Vol. 104, N 5. P. 220–223.
25. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XVIII. М.: Видокс, 2017. 848 с.
26. Schiller L.R., Santa Ana C.A., Morawski S.G., Fordtran J.S. Mechanism of the antidiarrheal effect of loperamide // *Gastroenterology.* 1984. Vol. 86, N 6. P. 1475–1480.
27. Douma J.A., Smulders Y.M. Loperamide for acute infectious diarrhoea // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2015. Vol. 159. Article ID A9132.
28. Nelson J.M., Griffin P.M., Jones T.F., Smith K.E. et al. Antimicrobial and antimotility agent use in persons with shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 infection in FoodNet Sites // *Clin. Infect. Dis.* 2011. Vol. 52, N 9. P. 1130–1132.
29. U.S. Food and Drug Administration. Loperamide, 2015. URL: <http://www.drugs.com/pro/loperamide.html>.
30. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Flower R.J. et al. Rang and Dale's Pharmacology. London: Elsevier; Churchill Livingstone, 2012.
31. Kreisl W.C., Liow J.S., Kimura N., Seneca N. et al. P-glycoprotein function at the blood-brain barrier in humans can be quantified with the substrate radiotracer 11 C-N-desmethyl-loperamide // *J. Nucl. Med.* 2010. Vol. 51, N 4. P. 559–566. doi: 10.2967/jnumed.109.070151.
32. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA Warns about Serious Heart Problems with High Doses of the Antidiarrheal Medicine Loperamide (Imodium), Including from Abuse and Misuse, 2016. URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm504617.htm>
33. Sebastian Domingo J.J. Review of the role of probiotics in gastrointestinal diseases in adults // *Gastroenterol. Hepatol.* 2017. Vol. 40, N 6. P. 417–429.
34. Chang F.Y., Lu C.L., Chen C.Y., Luo J.C. Efficacy of dioctahedral smectite in treating patients of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. Vol. 22, N 12. P. 2266–2272.
35. Yao-Zong Y., Shi-Rong L., Delvaux M. Comparative efficacy of dioctahedral smectite (Smecta) and a probiotic preparation in chronic functional diarrhea // *Dig. Liver Dis.* 2004. Vol. 36, N 12. P. 824–828.
36. Matheson A.J., Noble S. Racecadotril // *Drugs.* 2000. Vol. 59, N 4. P. 829–835.
37. Schwartz J.C. Racecadotril: a new approach to the treatment of diarrhoea // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2000. Vol. 14, N 1. P. 75–79.
38. Racecadotril. Abbott scientific brochure (data on file).
39. Fischbach W., Andresen V., Eberlin M., Mueck T. et al. A comprehensive comparison of the efficacy and tolerability of racecadotril with other treatments of acute diarrhea in adults // *Front. Med. (Lausanne).* 2016. Vol. 3. P. 44.
40. Baumer P., Dorval E.D., Bertrand J., Vetel J.M. et al. Effects of acetorphan, an enkephalinase inhibitor, on experimental and acute diarrhea // *Gut.* 1992. Vol. 33. P. 753–758.
41. Hamza H., Ben K.H., Baumer P., Berard H. et al. Racecadotril versus placebo in the treatment of acute diarrhea in adults // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1999. Vol. 13, suppl. 6. P. 15–19.
42. Vetel J.M., Hamza H., Coffin B., Leher P. Racecadotril efficacy in the symptomatic treatment of adult acute diarrhoea: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Clin. Med.* 2014. Vol. 5. P. 361–375.
43. Coffin B., Hamza H., Vetel J.M., Leher P. Racecadotril in the treatment of acute diarrhoea in adults. An individual patient data based meta-analysis // *Int. J. Clin. Med.* 2014. Vol. 5. P. 345–360.
44. Roge J., Baumer P., Berard H., Schwartz J.C. et al. The enkephalinase inhibitor, acetorphan, in acute diarrhoea. A double-blind, controlled clinical trial versus loperamide // *Scand. J. Gastroenterol.* 1993. Vol. 28. P. 352–354.
45. Vetel J.M., Berard H., Fretault N., Lecomte J.M. Comparison of racecadotril and loperamide in adults with acute diarrhoea // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1999. Vol. 13, suppl. 6. P. 21–26.
46. Prado D. A multinational comparison of racecadotril and loperamide in the treatment of acute watery diarrhoea in adults // *Scand. J. Gastroenterol.* 2002. Vol. 37, N 6. P. 656–661.
47. Gallelli L., Colosimo M., Tolotta G.A. et al. Prospective randomized double-blind trial of racecadotril compared with loperamide in elderly people with gastroenteritis living in nursing homes // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2010. Vol. 66. P. 137–144.
48. Moraes E., Chinzon D., Coleho L.G., Fernandes T.F. et al. A multicentric, randomised, investigator-blinded, parallel group study to assess the efficacy, safety and tolerability of racecadotril versus *Saccharomyces boulardii* in the treatment of acute diarrhea in adults // *Rev. Bras. Med.* 2001. Vol. 58, N 1–2. P. 65–74.

REFERENCES

1. Riddle M.S., DuPont H.L., Connor B.A. ACG Clinical Guideline: diagnosis, treatment, and prevention of acute diarrheal infections in adults. *Am J Gastroenterol.* 2016; 111 (5): 602–22.
2. Guarino A., Albano F., Ashkenazi S., et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 46 (suppl. 2): S81–122.
3. Baldi F., Bianco M.A., Nardone G., Pilotto A., et al. Focus on acute diarrhoeal disease. *World J Gastroenterol.* 2009; 15 (27): 3341–8.
4. Manatsathit S., Dupont H.L., Farthing M., et al. Guideline for the management of acute diarrhea in adults. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002; 17 (suppl.): S54–71.
5. Kozhukhova E.A., Andreeva N.V., Ivashchenko V.D. Open ended results of acute diarrhea agent detection to verify diagnosis in adult cases. *Infektsiya i immunitet [Infection and Immunity].* 2016; (4): 379–83. (in Russian)
6. Diarrhoeal disease. Fact sheet No. 330. World Health Organization, April 2013. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/en/>
7. Vos T., Barber R.M., Bell B. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015; 386 (9995): 743–800.
8. Soffer E.E. Diarrhea. *Cecil Essentials of Medicine.* 5th ed. Eds T.E. Andreoli, C.C.J. Carpenter, R. Griggs, J. Loscalzo. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 2001: 316–20.

9. Federal Service of State Statistics. Morbidity of the population by certain infectious diseases in 2016 (data from Rospotrebnadzor). URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/b17_01/IssWWW.exe/Stg/d01/3-3.doc (in Russian)
10. Lamberti L.M., Fischer Walker C.L., Black R.E. Systematic review of diarrhea duration and severity in children and adults in low- and middle-income countries. *BMC Public Health*. 2012; 12: 276.
11. Naghavi M., Wang H., Lozano R., et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 385 (9963): 117–71.
12. Kosek M., Bern C., Guerrant R.L. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. *Bull World Health Organ*. 2003; 81 (3): 197–204.
13. Gangarosa R.E., Glass R.I., Lew J.F., Boring J.R. Hospitalizations involving gastroenteritis in the United States, 1985 the special burden of the disease among the elderly. *Am J Epidemiol*. 1992; 135: 281–90.
14. Federal Service of State Statistics. Data on the death rate of the population for reasons of death in the Russian Federation (January–December 2016). URL: http://gks.ru/free_doc/2016/demo/t3_3.xls. (in Russian)
15. Thielman N.M., Guerrant R.L. Clinical practice. Acute infectious diarrhea. *N Engl J Med*. 2004; 350: 38–47.
16. Yushchuk N.D., Martynov Yu.V., Kulagina M.G. Ostrye kishhechnye infektsii [Acute Intestinal Infections]. 2nd. Moscow; 2012: 402 p. (in Russian)
17. Farthing M.J. Diarrhoea: a significant worldwide problem. *Int J Antimicrob. Agents*. 2000; 14 (1): 65–9.
18. Gyulazyan N.M. Clinical and pathogenetic significance of bacterial toxins in the development of the characteristics of the course of acute intestinal diarrhea: Abstract of Diss. Moscow; 2009: 45 p. (in Russian)
19. Farthing M.J. Antisecretory drugs for diarrheal disease. *Dig Dis*. 2006; 24 (1–2): 47–58.
20. Victora C.G., Bryce J., Fontaine O., Monasch R. Reducing deaths from diarrhoea through oral rehydration therapy. *Bull World Health Organ*. 2000; 78 (10): 1246–55.
21. Garthright W.E., Archer D.L., Kvenberg J.E. Estimates of incidence and costs of intestinal infectious diseases in the United States. *Public Health Rep*. 1988; 103 (2): 107–15.
22. Lew J.F., Glass R.I., Gangarosa R.E., Cohen I.P., et al. Diarrheal deaths in the United States, 1979 through 1987. A special problem for the elderly. *JAMA*. 1991; 265 (24): 3280–4.
23. Bennett R.G., Greenough W.B. 3rd. Approach to acute diarrhea in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am*. 1993; 22 (3): 517–33.
24. Sur D., Bhattacharya S.K. Acute diarrhoeal diseases – an approach to management. *J Indian Med Assoc*. 2006; 104 (5): 220–3.
25. Federal Guidelines for the Use of Medicines (Formulary System). Is. XVIII. Moscow : Vidoks; 2017: 848 p. (in Russian)
26. Schiller L.R., Santa Ana C.A., Morawski S.G., Fordtran J.S. Mechanism of the antidiarrheal effect of loperamide. *Gastroenterology*. 1984; 86 (6): 1475–80.
27. Douma J.A., Smulders Y.M. Loperamide for acute infectious diarrhea. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2015; 159: ID A9132.
28. Nelson J.M., Griffin P.M., Jones T.F., Smith K.E., et al. Antimicrobial and antimotility agent use in persons with shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 infection in FoodNet Sites. *Clin Infect Dis*. 2011; 52 (9): 1130–2.
29. U.S. Food and Drug Administration. Loperamide, 2015. URL: <http://www.drugs.com/pro/loperamide.html>.
30. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Flower R.J., et al. Rang and Dale's Pharmacology. London : Elsevier; Churchill Livingstone; 2012.
31. Kreisl W.C., Liow J.S., Kimura N., Seneca N., et al. P-glycoprotein function at the blood-brain barrier in humans can be quantified with the substrate radiotracer 11 C-N-desmethyl-loperamide. *J Nucl Med*. 2010; 51 (4): 559–66. doi: 10.2967/jnumed.109.070151.
32. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA Warns about Serious Heart Problems with High Doses of the Antidiarrheal Medicine Loperamide (Imodium), Including from Abuse and Misuse, 2016. URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm504617.htm>
33. Sebastian Domingo J.J. Review of the role of probiotics in gastrointestinal diseases in adults. *Gastroenterol Hepatol*. 2017; 40 (6): 417–29.
34. Chang F.Y., Lu C.L., Chen C.Y., Luo J.C. Efficacy of dioctahedral smectite in treating patients of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 22 (12): 2266–72.
35. Yao-Zong Y., Shi-Rong L., Delvaux M. Comparative efficacy of dioctahedral smectite (Smecta) and a probiotic preparation in chronic functional diarrhea. *Dig Liver Dis*. 2004; 36 (12): 824–8.
36. Matheson A.J., Noble S. Racecadotril. *Drugs*. 2000; 59 (4): 829–35.
37. Schwartz J.C. Racecadotril: a new approach to the treatment of diarrhea. *Int J Antimicrob. Agents*. 2000; 14 (1): 75–9.
38. Racecadotril. Abbott scientific brochure (data on file).
39. Fischbach W., Andresen V., Eberlin M., Mueck T., et al. A comprehensive comparison of the efficacy and tolerability of racecadotril with other treatments of acute diarrhea in adults. *Front Med (Lausanne)*. 2016; 3: 44.
40. Baumer P., Dorval E.D., Bertrand J., Vetel J.M. et al. Effects of acetorphan, an enkephalinase inhibitor, on experimental and acute diarrhea. *Gut*. 1992; 33: 753–8.
41. Hamza H., Ben K.H., Baumer P., Berard H., et al. Racecadotril versus placebo in the treatment of acute diarrhea in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999; 13 (suppl. 6): 15–9.
42. Vetel J.M., Hamza H., Coffin B., Leheret P. Racecadotril efficacy in the symptomatic treatment of adult acute diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Med*. 2014; 5: 361–75.
43. Coffin B., Hamza H., Vetel J.M., Leheret P. Racecadotril in the treatment of acute diarrhoea in adults. An individual patient data based meta-analysis. *Int J Clin Med*. 2014; 5: 345–60.
44. Roge J., Baumer P., Berard H., Schwartz J.C., et al. The enkephalinase inhibitor, acetorphan, in acute diarrhoea. A double-blind, controlled clinical trial versus loperamide. *Scand J Gastroenterol*. 1993; 28: 352–4.
45. Vetel J.M., Berard H., Fretault N., Lecomte J.M. Comparison of racecadotril and loperamide in adults with acute diarrhea. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999; 13 (suppl. 6): 21–6.
46. Prado D. A multinational comparison of racecadotril and loperamide in the treatment of acute watery diarrhoea in adults. *Scand J Gastroenterol*. 2002; 37 (6): 656–61.
47. Gallelli L., Colosimo M., Tolotta G.A., et al. Prospective randomized double-blind trial of racecadotril compared with loperamide in elderly people with gastroenteritis living in nursing homes. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010; 66: 137–44.
48. Moraes E., Chinzon D., Coleho L.G., Fernandes T.F., et al. A multicentric, randomised, investigator-blinded, parallel group study to assess the efficacy, safety and tolerability of racecadotril versus *Saccharomyces boulardii* in the treatment of acute diarrhea in adults. *Rev Bras Med*. 2001; 58 (1–2): 65–74.