

УДК 616.34-008.314.4-085:615.243

М.В. ГОЛОВЕНКО

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

## ЭМПИРИЧЕСКАЯ СТАРТОВАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ДИАРЕИ НИФУРОКСАЗИДОМ



*Лечение острых кишечных инфекций относится к числу медицинских проблем, не теряющих своей актуальности. Цель исследования – получение дополнительных локальных данных об эффективности и безопасности нифуроксазида в стартовой терапии острой внебольничной диареи госпитализированных пациентов. В статье приводятся результаты открытого многоцентрового проспективного клинического исследования, проводимого на госпитализированных пациентах в возрасте 6-70 лет, страдающих острой внебольничной диареей. Проанализированные данные показали примерную картину лечения внебольничной диареи в различных регионах Казахстана. Количество пациентов, включенных в статистический анализ, составляло 453 человека. В динамике, к 5-у дню лечения нифуроксазидом как у детей, так и у взрослых, в 100% случаев были купированы такие гастроэнтерологические симптомы, как тошнота и рвота. В возрастной категории пациентов 6-17 лет также полностью купировались и боли в животе. На 3-и сутки антибактериальной терапии у детей в 4 раза, а у взрослых в три раза снизился процент встречаемости повышенной температуры. Полученные в ходе настоящего исследования данные подтверждаются и соотносимы с результатами других клинических испытаний. На основании полученных результатов дальнейший сбор данных по безопасности нифуроксазида у больных с внебольничной диареей является оправданным.*

**Ключевые слова:** острая внебольничная диарея, нифуроксазид, гастроэнтерологические симптомы, исследование 4 фазы, лечение.

**П**о данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодно в мире происходит около 1,3 миллиарда случаев заболевания диареей, причем 60-70% из них – дети в возрасте до 5 лет. В 2000 году различные формы диареи унесли примерно 1,4-2,5 миллиона жизней. Частота заболеваемости и риск смертности от диареи выше всего среди детей в возрасте до 1 года, далее с возрастом эти показатели уменьшаются. Другие последствия диареи у детей включают мальнутрицию, задержку роста и нарушение когнитивных способностей (особенно в странах с ограниченными ресурсами) [2].

Диарея является одной из основных причин детской смертности и заболеваемости в мире. В индустриальных странах причиной острой диареи являются в основном вирусы с четко выраженным преобладанием в зимнее время. В развивающихся странах кишечные бактерии и паразиты служат более частой причиной развития диареи, чем вирусы, особенно в летние месяцы [2]. В 2004 г. диарея была третьей по значимости причиной смерти в странах с низким уровнем дохода, приводя к 6,9% всех случаев смерти. Среди детей в возрасте до пяти лет диарея является второй по значимости причиной смерти, уступая лишь пневмонии [3]. В индустриально развитых государствах от диареи умирает относительно мало пациентов, но, несмотря на это, она является важной причиной заболеваемости и представляет собой значительную статью расходов средств из бюджета здравоохранения [2].

Лечение острых кишечных инфекций (ОКИ) относится к числу медицинских проблем, не теряющих своей актуальности. Несмотря на накопленные знания о механизме развития ОКИ и широком спектре препаратов, предназначенных для борьбы с возбудителями кишечных инфекций, подбор эффективной и безопасной терапии является для врача трудной задачей, в особенности если речь идет о лечении ребенка. А ведь, к сожалению, именно дети, причем преимущественно

первых лет жизни, составляют подавляющее большинство пациентов с кишечными инфекциями, и именно эта возрастная группа наиболее уязвима по летальным исходам.

Согласно данным официальной статистики, в Казахстане в 2010 году зарегистрировано более 30 тысяч случаев ОКИ [4]. С глобальной точки зрения этот показатель можно считать достаточно невысоким. К примеру, в США он достигает десятков миллионов случаев в год, а по данным ВОЗ, с острой диареей связано более 1 млн. смертей ежегодно, причем большую часть умерших составляют дети первых лет жизни. По мнению специалистов, данные официальной статистики не отражают истинный уровень заболеваемости ОКИ. Это связано, во-первых, со склонностью наших соотечественников к самолечению, во-вторых, регистрация ОКИ в Казахстане осложнена в силу того, что в 2/3 случаев не удается выявить возбудителя заболевания.

Вирусологическое исследование больных с ОКИ в нашей стране проводится только на ротавирусы путем культивирования, что составляет по продолжительности 28-30 дней. Выявление возбудителя заболевания при помощи копрокультуры – процесс зачастую долгий и трудный, и нередко симптомы уже проходят к моменту получения результатов [5, 6, 7]. Между тем, последствиями таких ОКИ, как сальмонеллез, кампилобактериоз или иерсиниоз, может быть значительное увеличение риска развития неспецифических воспалительных заболеваний кишечника и реактивного артрита. Кроме того, согласно имеющимся данным, частота летальных исходов в течение года в группе пациентов, перенесших ОКИ, составляет 2,2% [3].

Поэтому в литературе поднимался вопрос о возможности эмпирического лечения ОКИ антибиотиками [5, 6, 7]. В самом деле, прагматический подход, заключающийся в применении эффективного средства лечения от бактерий, которые обычно вызывают инфекционную диарею, с начала появления симптомов мало изучался в рамках контролируе-

мых исследований: несколько работ посвящены диарее путешественников [8, 9] и в одном исследовании оценивалась эффективность антибиотика (ципрофлоксацина) в лечении острой диареи [10].

Нифуроксазид является антибактериальным препаратом, предназначенным для лечения кишечных инфекций, обладающий малой всасываемостью, и относится к группе нитрофуранов. КОД АТХ: А07АХ03. В сравнительном исследовании эффективности 16 различных антимикробных препаратов в отношении основных возбудителей кишечных инфекций [3], нифуроксазид продемонстрировал равную с фторхинолонами эффективность в отношении таких возбудителей, как *Shigella sonnei*, *Campylobacter jejuni*, *Shigella dysenteriae*, не оказывая при этом системных эффектов. Антибактериальные свойства нитрофуранов объясняются, в основном, наличием группы  $\text{NO}_2$ . Исследования *in vitro* [11] показали, что нифуроксазид активен в отношении бактерий, обычно вызывающих инфекционную диарею в развитых странах [12, 13].

Данное исследование проводилось в соответствии с Протоколом, требованиями законодательства Республики Казахстан, международных соглашений, международного стандарта «Надлежащая клиническая практика» (GCP).

Цель исследования – получить дополнительные локальные данные об эффективности и безопасности Нифуроксазида (Эрсефурил®) в стартовой терапии острой внебольничной диареи.

Дополнительные цели: оценить безопасность Нифуроксазида при лечении различных групп пациентов в зависимости от возраста; оценить уменьшение гастроэнтерологических симптомов до и после лечения; проанализировать случаи неэффективной терапии.

#### Материал и методы

Выполнено открытое многоцентровое проспективное клиническое исследование, проводимое на госпитализированных пациентах в возрасте 6-70 лет, страдающих острой внебольничной диареей.

Согласно расчету объема выборки в исследование планировалось включить 397 пациентов по 8 регионам Республики Казахстан. Количество пациентов, включенных в исследование, оказалось больше, чем запланировано, в связи с увеличением количества пунктов проведения исследования (включено 9). Включенные в исследование регионы: Алматы, Актобе, Актау, Караганда, Павлодар, Каскелен, Усть-Каменогорск, Талдыкорган, Орал. Окончательное количество пациентов, включенных в исследование, составило 453 человека. Время проведения: с июня по декабрь 2011 года. В данной программе приняли участие врачи-инфекционисты (детские и взрослые).

Количество пациентов определено с учетом данных ранее проводимых исследований, с доверительным интервалом  $p < 0,05$ , с учетом возможного исключения пациента (+10%). В программу включались пациенты с острой диареей, отвечающие критериям отбора, после того, как врач информировал пациента (его родителей или опекунов) о целях и процедуре исследования, и после внимательного прочтения последним информированного согласия, родителей или законных опекунов просили подписать форму согласия родителя/опекуна.

Перед исследованием фиксировались исходные демографические сведения о пациенте, его история болезни, данные физического обследования, принимавшиеся им медикаменты. Предшествующее лечение, применявшееся пациентом до включения в исследование, отражалось в индивидуальной регистрационной карте.

Пациенту назначался рекомендуемый 5-дневный курс эмпирической терапии нифуроксазидом. Лечение проводилось согласно утвержденной инструкции на препарат [1], по следующему режиму: взрослые пациенты – 400 мг (2 капсулы) два раза в день (суммарно – 800 мг). Дети от 6 до 18 лет: 200 мг (1 капсула) три раза в день (суммарно – 600 мг). Все пациенты получали регидратационную терапию путем приема раствора для пероральной регидратации в соответствии со степенью дегидратации. Продолжительность лечения дегидратации и количество раствора определялись врачом в зависимости от состояния пациента. Оценка состояния всех пациентов проводилась в первый, третий и пятый день после начала лечения. Сохранение повышенной температуры и/или диареи, ухудшение симптомов дегидратации в результате диареи являлись причинами прекращения лечения нифуроксазидом и назначения лечения другими антибактериальными препаратами.

#### Критерии включения:

- возраст от 6 лет до 70 лет;
- признаки и симптомы острой диареи, появившиеся менее 48 часов назад;
- три или более водянистых стула за последние 24 часа;
- повышение температуры;
- пациент, либо его родители или законные опекуны подписали Форму Информированного Согласия.

#### Критерии исключения:

- клинические признаки тяжелого обезвоживания и выраженной интоксикации, которые нуждаются в лечении антибиотиками;
- пациенты с улучшением, нуждающиеся в реабилитации;
- пациенты с пищевым отравлением;
- подозрение на холеру;
- диарея, возникшая ранее, чем за 48 часов до начала терапии нифуроксазидом;
- пациенты с подозрением на глистную инвазию;
- беременность;
- пациенты, получавшие предварительную терапию антидиарейными препаратами (пробиотики, антибиотики и т.д.);
- известная гиперчувствительность к нифуроксазиду или другим нитрофуранам;
- отказ пациента, либо его родителей или опекунов подписать Форму Информированного Согласия.

#### Критерии оценки:

Первичные показатели: количество (процент) пациентов с положительным ответом на лечение нифуроксазидом; средняя длительность диареи (в днях) после начала терапии нифуроксазидом.

Второстепенные показатели: количество и продолжительность случаев диареи до и после лечения; уменьшение гастроэнтерологических симптомов и симптомов отрав-

ления после начала лечения (количество случаев диареи и рвоты в день, продолжительность диареи (количество дней), боли в области живота, повышение температуры; количество случаев неэффективной терапии (увеличение или отсутствие изменений в количестве опорожненной кишки, сохранение повышенной температуры) после 3 дней лечения нифуроксазидом; тип патогенных микроорганизмов (копрокультура) при неэффективности терапии; процент пациентов, у которых наблюдались побочные явления.

**Статистические методы.** Расчет объема выборки основывался на ожидании того, что у 18-38% пациентов не будет наблюдаться улучшения после получения терапии. При самом пессимистическом прогнозе ( $38\% \pm 5\%$ ) ожидалось, что объем выборки составит 361 пациент (Интервал согласно руководству и доверительный интервал составлял 95% с отклонением  $\pm 5\%$ ). «Эффект выборки» не принимался во внимание, так как все пациенты имели одинаковые шансы принять участие в исследовании. Объем выборки был рассчитан программой ЭпиИнфо (EpiInfo). Ожидаемый процент выбывания составлял 10%, поэтому необходимо было набрать 397 пациентов.

Для проведения статистического анализа использовалась специальная форма данных, в которой наибольшее количество свойств, описывающих качественные эффекты, и количественные показатели (рост, вес, артериальное давление, лабораторные данные) устанавливались по номинальной шкале. Для создания базы данных использовалась программа MS Office Excel. Дальнейшие статистические обработки данных проводились с использованием пакета программ SPSS.

Статистический анализ результатов исследования получен методами вариационной статистики с вычислением каждого показателя, среднего (M), средней погрешности (m) и t-критерия Стьюдента

Данные о частоте наблюдаемых характеристик и уровнях неколичественной переменной называются категоризованными. Эти данные сведены в таблице под названием «Таблица частот или таблица сопряженности». Для категоризованных данных вычислялись относительные значения в процентах, а также погрешность. Для категоризованных данных вычислялись значения относительного риска (RR) и отношение шансов (OR).

#### Результаты и обсуждение

Количество пациентов, включенных в статистический анализ, составляло 453 человека. После завершения исследования все данные были собраны и проанализированы.

Преждевременно покинули исследование после трех дней лечения 14 пациентов (3,09%) по следующим причинам:

- отсутствие эффективности: 4 пациента (0,66%);
- ухудшение общего состояния: 1 пациент (0,22%);
- 9 пациентов (1,98%) добровольно покинули больницу после улучшения клинического состояния.

Средний возраст популяции исследования составлял  $27,58 \pm 0,69$  (17,00; 36,00) года – таблица 1.

Среди исследуемых 238 (52,53%) составляли женщины (средний возраст –  $28,41 \pm 1,00$ ); 215 (47,46%) – мужчины (средний возраст –  $26,37 \pm 0,94$ ) – таблица 2.

Таблица 1 – Средний возраст исследуемой категории пациентов

N	Валидные	453
	Пропущенные	0
Среднее		27,58
Медиана		24,00
Стд. отклонение		14,670
Минимум		6
Максимум		70
Процентили	25	17,00
	50	24,00
	75	36,00

Таблица 2 – Средний возраст мужчин и женщин

Мужчины			Женщины		
N	Валидные	215	N	Валидные	238
	Пропущенные	0		Пропущенные	0
Среднее		26,40	Среднее		28,65
Медиана		24,00	Медиана		24,00
Стд. отклонение		13,829	Стд. отклонение		15,341
Минимум		6	Минимум		6
Максимум		64	Максимум		70
Процентили	25	17,00	Процентили	25	17,75
	50	24,00		50	24,00
	75	32,00		75	39,00

Средний возраст в группах пациентов 6-17 и 18-70 лет представлен в таблице 3. Возрастную группу от 6 до 17 лет составили 115 пациентов (25,38%), средний возраст – 12,06 (8,00; 16,00) года; более 18 лет – 338 пациентов (74,61%), средний возраст – 32,86 (22,75; 41,00) года.

Таблица 3 – Средний возраст подгрупп пациентов

Возраст в группе от 6 до 17 лет			Возраст в группе $\geq 18$ лет		
N	Валидные	115	N	Валидные	338
	Пропущенные	0		Пропущенные	0
Среднее		12,06	Среднее		32,86
Медиана		12,00	Медиана		28,50
Стд. отклонение		3,896	Стд. отклонение		13,168
Минимум		6	Минимум		18
Максимум		17	Максимум		70
Процентили	25	8,00	Процентили	25	22,75
	50	12,00		50	28,50
	75	16,00		75	41,00

После начала лечения нифуроксазидом на 3-й день у 13% пациентов было более 3 случаев диареи в день, а у 87% пациентов отмечался нормальный стул. У одного пациента симптомы ухудшились, и на 4-й день ему было назначено лечение фторхинолоновыми антибиотиками.

Четыре пациента отметили отсутствие эффективности лечения без ухудшения симптомов и были также исключены

из анализа в результате начала применения антибиотиков. Шесть пациентов после улучшения состояния прекратили участие в исследовании, добровольно покинув больницу на 4-й день, они также были исключены из окончательного анализа и популяции «назначенного лечения». Средняя продолжительность лечения составляла  $5,33 \pm 0,05$  дня.

Частота стула на исходном уровне составляла: 1-3 раза в день (10,2%); 4-5 раз в день (19,0%); 6-10 раз в день (55,8%), 11-15 раз в день (12,4%); более 15 раз в день (2,6%) – таблица 4.

При анализе частоты стула в зависимости от возраста установлено, что в возрастной категории от 6 до 17 лет

Таблица 4 – Исходная частота стула у пациентов вне зависимости от возраста

		Частота	Процент
Валидные	1-3 раза в день	46	10,2
	4-5 раз в день	86	19,0
	6-10 раз в день	253	55,8
	11-15 раз в день	56	12,4
	более 15 раз в день	12	2,6
	Итого	453	100,0

Таблица 5 – Частота стула в подгруппах пациентов различного возраста

		Возраст в группе 6-17 лет		Возраст в группе $\geq 18$ лет	
Стул		Частота	Процент	Частота	Процент
Валидные	1-3 раза в день	14	12,2	32	9,5
	4-5 раз в день	20	17,4	41	12,1
	6-10 раз в день	65	56,5	66	19,5
	11-15 раз в день	15	13,0	188	55,6
	>15 раз в день	1	9,0	11	3,3
	Итого	115	100,0	338	100,0

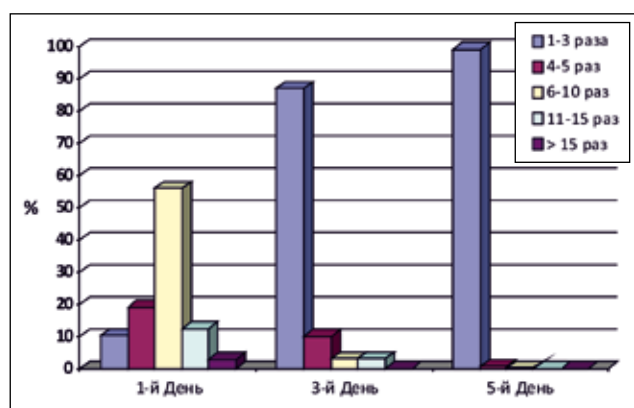


Рисунок 1 – Динамика частоты стула (%) на фоне лечения нифуроксазидом

максимальный процент пациентов (56,5%) приходился на частоту стула от 6 до 10 раз, в то время как в более старшей возрастной категории – от 11 до 15 раз (55,6%) – таблица 5.

Динамика частоты стула представлена на рисунке 1. Так, в первые сутки ОКИ преобладал стул с частотой 6-10 раз (55,8%), к 3-м суткам заболевания частота стула у 87% пациентов составляла 1-3 раза. На пятый день лечения нифуроксазидом 98,9% пациентов имели нормальный стул, 0,7% – 4-5 раз в день, 0,4% – 6-10 раз в день.

Сопутствующие интоксикация и гастроэнтерологические симптомы представлены в таблице 6 и на рисунке 2. Так, с максимальной частотой в первые сутки отмечались тошнота (n=252; 55,63%), рвота (n=291; 64,24%), боли в животе (n=345; 76,16%) и повышенная температура (n=338; 74,61%). В динамике, на фоне лечения к 3-у дню в 8,5 раза уменьшилось количество пациентов, испытывающих тошноту, почти в 2 раза – метеоризм, в три раза – боли в животе и повышенную температуру. К 5-му дню лечения полностью купировались тошнота и рвота. Существенно снизилась частота метеоризма (n=30; 6,62%), болей в животе (n=6; 1,32%) и повышения температуры (n=3; 0,66%).

Таблица 6 – Частота сопутствующих клинических симптомов (%) в различные сроки ОКИ

Сроки	Симптомы				
	тошнота	рвота	метеоризм	боль	повышенная температура
1 день	55,63	64,24	13,91	76,16	74,61
3 день	6,40	0,44	7,51	25,83	22,96
5 день	0,00	0,00	6,62	1,32	0,66

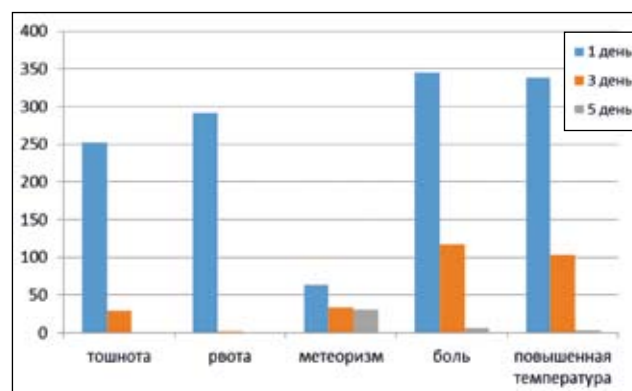


Рисунок 2 – Динамика количества пациентов с сопутствующими клиническими симптомами

При проведении анализа частоты вышеуказанных симптомов в различных возрастных группах пациентов установлено, что среди детей в возрасте 6-17 лет чаще встречались тошнота, рвота, метеоризм и повышение температуры, в то время как у пациентов более старшей возрастной группы – боли в животе (табл. 7 и 8, рис. 3 и 4).

Таблица 7 – Частота сопутствующих клинических симптомов (%) среди пациентов 6-17 лет (n=115) в различные сроки ОКИ

Сроки	Симптомы				
	тошнота, n (%)	рвота, n (%)	метеоризм, n (%)	боль, n (%)	повышенная температура, n (%)
1 день	84 (73,04)	91 (79,13)	25 (21,73)	75 (65,21)	101 (87,82)
3 день	12 (10,43)	1 (0,86)	7 (6,08)	25 (21,73)	25 (21,73)
5 день	0 (0)	0 (0)	4 (3,47)	0 (0)	2 (1,73)

Таблица 8 – Частота сопутствующих клинических симптомов (%) среди пациентов 18-70 лет (n=338) в различные сроки ОКИ

Сроки	Симптомы				
	тошнота, n (%)	рвота, n (%)	метеоризм, n (%)	боль, n (%)	повышенная температура, n (%)
1 день	168 (49,70)	200 (59,17)	38 (11,24)	270 (79,88)	237 (70,11)
3 день	17 (5,02)	1 (0,29)	27 (7,98)	92 (27,21)	79 (23,37)
5 день	0 (0)	0 (0)	26 (7,69)	6 (1,77)	1 (0,29)

Причем в динамике, к 5-у дню лечения нифуроксазидом как у детей, так и у взрослых, в 100% случаев были купированы такие гастроэнтерологические симптомы, как тошнота и рвота. В возрастной категории пациентов 6-17 лет также полностью купировались и боли в животе. На 3-и сутки антибактериальной терапии у детей в 4 раза, а у взрослых в три раза снизился процент встречаемости повышенной температуры.

Проявления других клинических симптомов, таких как слабость, потеря аппетита, дискомфорт в желудочно-кишечном тракте, головная боль и озноб также сокращались на третий и практически прекращались на пятый день лечения нифуроксазидом. Почти у всех пациентов на начало лечения регистрировались проявления слабости (79,0%), к пятому дню их число сократилось до 1,1%. У 1/3 пациентов (30,9%) отмечалась потеря аппетита, который восстанавливался к пятому дню лечения (0,9%). Вышеприведенные данные графически изображены на рисунке 5.

В данном клиническом исследовании побочных явлений зарегистрировано не было. Зафиксированы 4 случая отсутствия эффективности лечения (0,66%) – на фоне имеющейся инвазивной патогенной микрофлоры. У одного (0,22%) пациента 42 лет отмечалось ухудшение общего состояния, проявляющегося увеличением

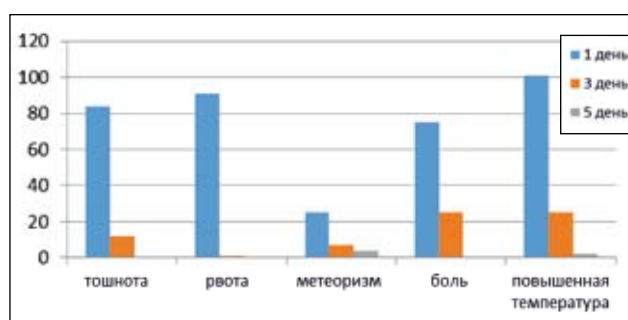


Рисунок 3 – Динамика количества пациентов с сопутствующими клиническими симптомами в возрастной категории 6-17 лет

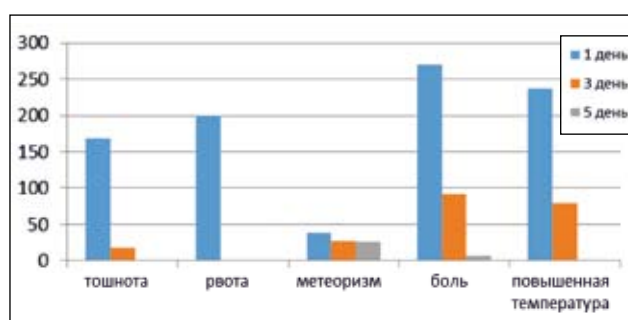


Рисунок 4 – Динамика количества пациентов с сопутствующими клиническими симптомами в возрастной категории ≥18 лет

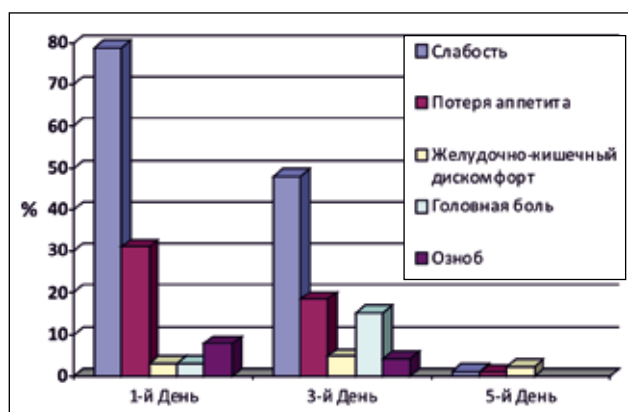


Рисунок 5 – Динамика процента пациентов с иными сопутствующими клиническими симптомами

симптомов дегидратации, при этом возбудителем явился энтероинвазивный штамм E-coli. Следует отметить, что ни в одной из групп пациентов не наблюдалось побочных реакций, в том числе – у детей в возрасте 6-17 лет и у пациентов в возрасте ≥18 лет.

Полученные в ходе настоящего исследования данные подтверждают и соотносимы с результатами других клинических испытаний. Так, в контролируемом, двойном слепом исследовании эффективности нифуроксазида при терапии острой диареи у взрослых [4] установлено, что нифуроксазид значительно быстрее сокращает длительность диареи в сравнении с плацебо (2,09 и 3,26 дня, соответственно,  $p < 0,004$ ); при этом частота дефекаций

уменьшается, а слизь исчезает быстрее, чем при применении плацебо. В этом же исследовании доказана целесообразность применения нифуроксазида в качестве эмпирической терапии.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Auzeire и соавторов [5] с применением суспензии нифуроксазида разрешение диареи наступало гораздо быстрее в исследуемой группе ( $66 \pm 20$  часов), чем в группе плацебо ( $84 \pm 32$  часов). Ещё в одном сравнительном рандомизированном исследовании [6] было пролечено 40 детей в возрасте от 9 месяцев до 15 лет. В результате этого длительность терапии в группе нифуроксазида с учётом типов возбудителей (7 случаев выявления *Shigella*, 2 случая – *Salmonella* и 10 случаев других возбудителей) составила в среднем не более 4 дней, тогда как в группе плацебо – 6 дней. В исследовании Vanprapar N. и Tritilanunt S. [7] у 18 из 21 ребёнка (возраст от 3 до 108 месяцев) был получен положительный ответ на терапию острой диареи нифуроксазидом.

Следует отметить, что все исследования, приведённые выше, являлись сравнительными, что позволило оценить эффект от приёма нифуроксазида и, в частности, его способность снизить длительность и выраженность клинических проявлений острой кишечной инфекции. Что касается данных, полученных в ходе настоящего исследования, то невозможно определить достоверно, являлся ли именно нифуроксазид причиной выздоровления или уменьшения выраженности клинических симптомов. Вполне возможно, что естественное течение заболевания привело бы к таким же результатам.

#### Выводы

В настоящем открытом неконтролируемом исследовании IV фазы были собраны данные по эффективности нифуроксазида у 453 пациентов, госпитализированных и получавших лечение по поводу острой внебольничной диареи в 9 регионах Казахстана. Предполагалось, что данные по эффективности, полученные в данном исследовании, будут коррелировать с данными литературы. Однако, вследствие ограничений в дизайне исследования, в частности, отсутствия группы сравнения, ослепления препарата исследования и рандомизации пациентов по группам, представляется затруднительным сделать соответствующее заключение об эффективности нифуроксазида у указанной группы пациентов.

В этом исследовании у большинства пациентов улучшение клинических симптомов наступило в течение 3 дней после начала лечения. У остальных пациентов симптомы исчезли на 5-й день лечения. Ни у одного из пациентов не наблюдалось нежелательных явлений в этом исследовании. Не исключается тот факт, что врачи были в недостаточной мере осведомлены о необходимости сообщать о нежелательных явлениях, которые могут встречаться в период лечения.

Проанализированные данные показали примерную картину лечения внебольничной диареи в различных регионах Казахстана. На основании полученных результатов дальнейший сбор данных по безопасности нифуроксазида у больных с внебольничной диареей является оправданным.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Эрсефурил®, утверждена приказом Председателя комитета фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 18.09.2009 г. №290. [www.dari.kz](http://www.dari.kz)

2 Практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации. Острая диарея. – 2008. – 42 с.

3 Vanhoof R., Hubrechts J.M., Roebben E., Nyssen H.J., Nulens E., Leger J., De Scheppe N. The comparative activity of pefloxacin, enoxacin, ciprofloxacin and 13 other antimicrobial agents against enteropathogenic microorganisms // *Infection*. 1986 Nov-Dec. – V. 14(6). – P. 294-8

4 Bouree P, Chaput JC, Krainik F, Michel H, Trepo C. Double-blind controlled study of the efficacy of nifuroxazide versus in the treatment of acute diarrhea in adults // *Gastroenterol Clin Biol*. – 1989 May. – V. 13(5). – P. 469-72

5 Auzeire J, Colle M, Battin J. Therapeutics control trial of Ercefuryl versus placebo for treatment of acute gastroenteritis in the infant. *Revue Internationale de Pe'diatric June 1982*

6 Santiago LT, Ranoa CP, Chan EG, Tejada E. Nifuroxazide (Ercefuryl) plus oral rehydration solution versus oral rehydration alone in hospitalized pediatric gastroenteritis // *Phil. J. Microbiol. Intect. Dis*. – 1986. – Vol. 14, №2. – P. 76-79

7 Vanprapar N., Tritilanunt S., Nifuroxazide in Diarrhea // *J Infect Dis Antimicrob Agents*. – Apr.-Jun 1991. – Vol. 8, No.2

8 ВОЗ: Информационный бюллетень №330; август 2009 г., Technical updates of the guidelines on IMCI, [permissions@who.int](mailto:permissions@who.int)

9 Статистический сборник санитарно-эпидемиологической службы РК за 2009-2010 гг. Ежегодный статистический отчет по инфекционной заболеваемости. Государственное Казенное предприятие Научно-практический центр санэпидэкспертизы и мониторинга РКП НЦП СЭЭиМ

10 Blaser RMJ: Infectious diarrheas: acute, chronic and iatrogenic // *Ann Intern Med*. – 1986. – V. 105. – P. 785-787

11 Gorbach SL: Bacterial diarrhoea and its treatment // *Lancet*. – 1987. – V. 2. – P. 1378-1382

12 Levdje MM: Antimicrobial therapy for infectious diarrhea // *Rev. Infect Dis*. – 1986. – V. 8. – P. 207-216

13 Dupont HL, Reves RR, Galinbo E, Sullivan PS, Wood LV, Mendozia JG: Treatment of traveler's diarrhea with rimethoprim-sulfamethoxazole and with trimethoprimalone // *N Engl J Med*. – 1982. – V. 307. – P. 841-844

#### ТҰЖЫРЫМ

##### М.В. ГОЛОВЕНКО

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ.

#### АУРУХАНАДАН ТЫС ЖІТІ ІШ ӨТҮДІ НИФУРОКСАЗИДПЕН ЭМПИРИКАЛЫҚ БАСТАПҚЫ ЕМДЕУ

Жіті ішек жұқпалы ауруларын емдеу өзінің көкейтестілігін жоймайтын медициналық проблемалар қатарына жатады. Зерттеу мақсаты ауруханаға жатқызылған ауруханадан тыс жіті іш өтуден емделушілерді бастапқы емдеуде Нифуроксазидтің тиімділігі мен қауіпсіздігі туралы қосымша жергілікті деректерді алу болып табылады. Мақалада ауруханадан тыс жіті іш өтуге шалдыққан 6-70 жастағы ауруханаға жатқызылған емделушілерге жүргізілген көп орталықты проспективті клиникалық зерттеудің нәтижелері келтіріледі. Талданған деректер Қазақстанның

әртүрлі аймақтарындағы ауруханадан тыс іш өтуді емдеу туралы үлгі көріністі көрсетті. Статистикалық талдауға енгізілген емделушілер саны 453 адамды құраған. Динамикада балаларды да, ересектерді де нифуроксазидпен емдеудің 5-ші күні 100% жағдайда жүрек айну және құсу секілді гастроэнтерологиялық белгілер жинақталған. 6-17 жастағы емделушілердің жас санатында да іштің ауырсынуы толығымен жинақталған. Антибактериалды емдеудің 3-ші тәулігінде асқан температураның ұшырасу проценті балаларда 4 есе, ал ересектерде үш есе азайған. Аталған зерттеу барысында алынған деректер алынған деректер негізінде басқа клиникалық сынағалардың нәтижелерімен расталады және арақатынасты болады, ауруханадан тыс іш өтумен ауыратын науқастарда нифуроксазидтің қауіпсіздігі бойынша деректер әрі қарай жинақтау өзін ақтаған болып табылады.

**Негізгі сөздер:** ауруханадан тыс жіті іш өту, нифуроксазид, гастроэнтерологиялық белгілер, 4 фазаның зерттеулері, емдеу.

#### SUMMARY

**M.V. GOLOVENKO**

*Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty c.*

**EMPIRIC INITIAL TREATMENT OF ACUTE COMMUNITY-ACQUIRED DIARRHEA WITH NIFUROXAZIDE**

Treatment of acute intestinal infections comes under medical problems which do not lose their actuality. Aim of the study is to receive additional local data about effectiveness and safety of Nifuroxazide in initial therapy of acute community-acquired diarrhea in the hospitalized patients. In the article the results of an open multicenter prospective clinical study conducted in the hospitalized patients at the age of 6-70 years old suffering from acute community-acquired diarrhea are given. The analyzed data showed an approximate picture of community-acquired diarrhea treatment in different regions of Kazakhstan. The number of patients included into statistical analysis was 453 persons. Over time, by the 5th day of treatment with Nifuroxazide both in children and adults in 100% of cases such gastroenterological symptoms as nausea and vomiting were arrested. In the patients age category 6-17 years old stomachaches were also arrested completely. On the 3rd day of antibacterial therapy the occurrence percent of high temperature decreased in children by 4 times and in adults by 3 times. The data received in the course of this study are confirmed and are compared to the results of other clinical trials on the basis of the results achieved, further collection of Nifuroxazide safety data in patient with community-acquired diarrhea is justified.

**Key words:** acute community-acquired diarrhea, Nifuroxazide, gastroenterological symptoms, 4 phase study, treatment.