



Олег Геннадійович ШАДРІН, доктор медичних наук, професор, завідувач відділення проблем харчування та соматичних хвороб у дітей раннього віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ), президент Асоціації педіатрів-гастроентерологів та нутриціологів України

ДІАРЕЙНИЙ СИНДРОМ: ЯКИЙ АНТИДІАРЕЙНИЙ ЗАСІБ ОБРАТИ? ПОШУК ВІДПОВІДІ В ДОКАЗОВІЙ БАЗІ ТА МІЖНАРОДНИХ РЕКОМЕНДАЦІЯХ

Діарея, котру зазвичай визначають як відходження рідких/водянистих випорожнень ≥ 3 р/добу [8], є клінічним проявом порушення всмоктування води й електролітів у кишківнику, що досить часто трапляється в практичній діяльності лікарів первинної ланки, терапевтів, гастроентерологів, педіатрів, інфекціоністів [1]. Насправді «просте» порушення частоти та консистенції випорожнень асоційовано не тільки зі значним економічним, але й соціальним тягарем: у 2016 р. діарея посідала восьме місце серед основних причин смерті в усіх вікових групах (1 655 944 смерті, 95% довірчий інтервал (ДІ) 1 244 073-2 366 552) [11] та була п'ятою основною причиною смерті дітей віком до 5 років (446 000 смертей, 95% ДІ 390 894-504 613). У 2024 р. Всесвітня організація охорони здоров'я вже називає діарею третьою основною причиною смерті дітей віком до 5 років: «Щороку від діареї помирають близько 443 832 дітей віком до 5 років і 50 851 дитина віком від 5 до 9 років» [8].

Діарейний синдром супроводжує перебіг різноманітної патології: інфекційних хвороб, спричинених вірусами, бактеріями й найпростішими, різної органічної та функціональної патології шлунково-кишкового тракту, харчової непереносимості й порушення звичного дієтичного раціону. Діарея виникає на тлі харчових отруєнь, токсичних впливів, застосування деяких медикаментів, частих стресів тощо. Діарея, котра триває декілька днів, незалежно від своєї етіології завжди супроводжується втратою води та солей, що призводить до розвитку дегідратації [8].

АНТИДІАРЕЙНІ ЗАСОБИ Й ЕНТЕРОСОРБЕНТИ В СУЧАСНОМУ ЛІКУВАННІ ДІАРЕЇ: ВИБІР ОПТИМАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ

Згідно із сучасними міжнародними рекомендаціями центральне місце в лікуванні гострої діареї займає пероральна регідратація [13, 17], але її застосування не дає змоги вплинути на частоту випорожнень або тривалість хвороби. Із цією метою призначаються допоміжні протидіарейні засоби: антисекреторні, нормалізатори моторики та/або адсорбенти [4, 17]. До таких ад'ювантних ліків

висуваються ретельні вимоги: вони мають бути безпечними, добре переноситися, особливо з огляду на те що ці засоби можуть використовуватися в домашніх умовах без ретельного нагляду лікаря та призначатися дітям. Антидіарейний засіб повинен мати високу ефективність при діареї різної етіології та не лише поєднуватися з пероральною регідратаційною терапією, але й підвищувати її результативність. Зважаючи на перелічені вимоги, вибір лікарів часто припадає на адсорбенти, які також називають ентеросорбентами. Ентеросорбенти відрізняються один від одного за фізико-хімічними властивостями: хімічною чистотою, яка передбачає відсутність хімічно-активних домішок, розміром часточок, втратою маси при висушуванні, насипною щільністю, ступенем набухання у воді, рН водної витяжки та площею активної поверхні [5, 22]. Саме ці показники визначають нетоксичність, відсутність шкідливої (механічної, хімічної) дії на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту, адсорбційну ємність щодо компонентів, які видаляються, селективність сорбції, швидкість евакуації з кишківника та відсутність побічних ефектів [5].

Оптимальним протидіарейним засобом із властивостями ентеросорбенту експерти Європейського

товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (ESPGHAN) і Європейського товариства дитячих інфекційних захворювань (ESPID) вважають смектит. Друга поширена назва цього засобу – діосмектит (діоктаедричний смектит) – пояснюється особливостями його хімічної будови (рис. 1). Завдяки малому розміру частинок (1-2 мкм) і пластинчастій структурі природний смектит утворює велику площу поверхні (100 м²) з негативними зарядами всередині шару й позитивними – між шарами та має високу зв'язувальну здатність. Доведено, що здатність смектиту адсорбувати токсини білкової природи, тобто його сорбційна ємність досить висока порівняно з іншими ентеросорбентами, присутніми на ринку.

СМЕКТА® – ОРИГІНАЛЬНИЙ СМЕКТИТ

На світовому та вітчизняному ринку смектит презентує компанія MAYOLY (Франція) під торговою назвою Сmekта®. Компанія-виробник відома своїм ретельним ставленням до якості продукції, що випускається, зокрема приділяє багато уваги всім етапам виробництва смектиту, починаючи з видобутку вихідної речовини – природної глини. Відповідно до норм належної практики вихідна глина повинна бути стабільна та мати мінімальну кількість домішок. Французька компанія MAYOLY здійснює суворий відбір кар'єрів для видобування медичної глини: для виробництва Сmekта® з 360 виявлених кар'єрів відібрано лише 4, з яких отримують сировину високої якості – глину високої мінералогічної чистоти, що містить катіони в просторі між шарами та має низький електростатичний потенціал. Завдяки такому ретельному

відбору вихідна глина має поглинальну та стабільну гідратаційну здатність, а додаткове очищення з вологою й сухою обробкою дає змогу ізолювати діосмектит від інших мінералів і отримати чистий активний компонент – натуральну глину з високим терапевтичним потенціалом. Усі наступні етапи виробництва Сmekта® супроводжуються ретельним і суворим контролем: проводиться майже 90 різних контрольних тестів від етапу екстракції до фінального пакування саше в коробки, а також 9 випробувань готової продукції, що гарантує якість і безпеку лікарського засобу. Сmekта® має зручну фармацевтичну форму випуску, яка дає змогу застосовувати та зберігати препарат протягом тривалого часу, а також приємні органолептичні властивості, що значно розширюють коло застосування і роблять можливим призначення засобу дітям, дорослим та особам похилого віку.

МЕХАНІЗМИ ДІЇ СМЕКТИТУ (СМЕКТА®)

Антидіарейний ефект смектиту (Сmekта®) зумовлений трьома основними механізмами дії: по-перше, діосмектит зменшує активність запального процесу, знижуючи рівень інтерлейкіну-8, модулюючи активність декількох сигнальних шляхів: трансформувального фактора росту- β_1 (TGF- β_1), ERK1/2 й Akt [19]. По-друге, він зв'язується зі слизом на поверхні епітеліоцитів, змінює його реологічні властивості та пригнічує розрідження. Таким чином смектит зменшує проникнення токсинів до організму [9]. Завдяки мінеральному складу та пластинчастій структурі діосмектит погано піддається змішуванню, його частинки утворюють додатковий захисний бар'єр, який покриває апікальну поверхню епітеліоцитів кишківника та перешкоджає збільшенню

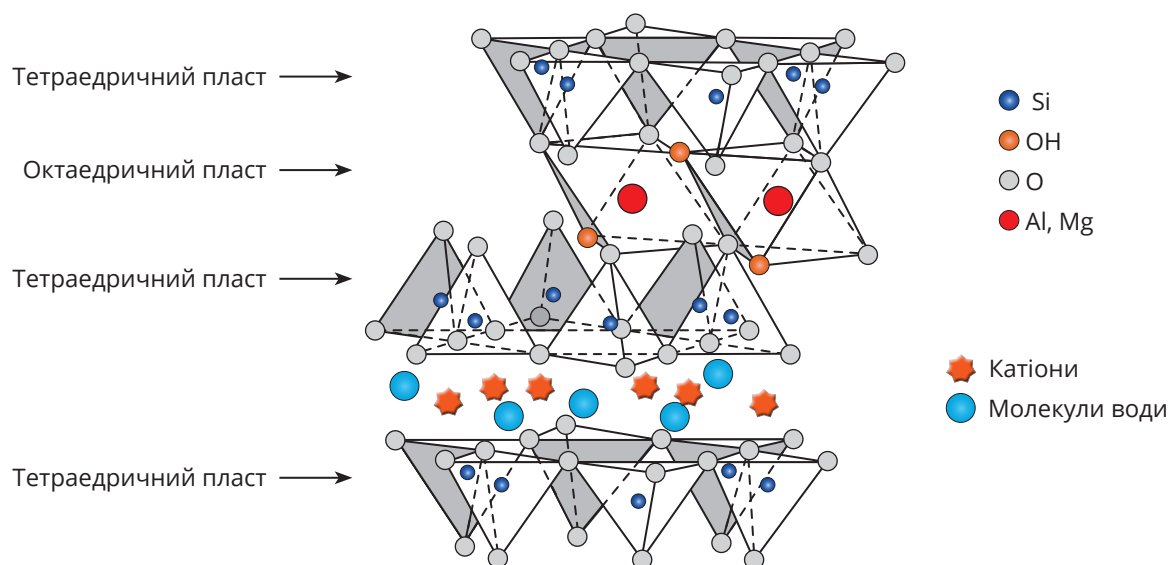


Рис. 1. Особливості будови смектиту [12]. Два тетраедричні пласти розташовані між одним октаедричним пластом, присутні іони кремнію, алюмінію та магнію

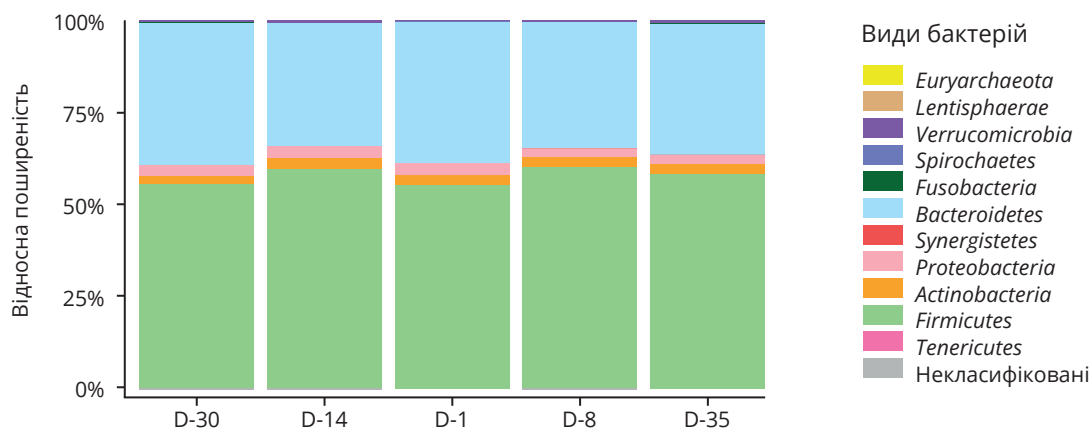


Рис. 2. Динаміка стану кишкової мікрофлори на тлі терапії препаратом Сметкта® [6]. Призначення Сметкта® (3 г/саше 3 р/добу) хворим із хронічною функціональною діареєю не супроводжується вірогідними змінами фекальної мікробіоти

кишкової проникності [1]. Крім того, застосування смектиту сприяє зміцненню щільних контактів епітеліоцитів завдяки підвищенню рівня експресії білків оклюдину, клаудину-1 та оклюдону-1 ($p < 0,05$) і зниженню активності протеолітичних ферментів (каспази-9, -3, Вах) [19].

По-третє, смектит адсорбує токсини, інші сполуки й інфекційні агенти, що здатні пошкодити слизову оболонку [9]. Описано пряму антивірусну дію смектиту: експериментальні дослідження свідчать, що смектит чинить антидіарейний ефект, пригнічуючи реплікацію ротавірусу й експресію його неструктурного білка NSP4 [3]. Доведено здатність смектиту моделювати підвищену на тлі стресу вісцеральну гіперчутливість [1], завдяки чому препарат здатен зменшувати нейрогенну діарею. Смектит гальмує зростання патогенної мікрофлори, зв'язує деякі віруси (в тому числі коронавірус) і бактерії, запобігає втраті води й електролітів. Важливою додатковою перевагою Сметкта® вважають селективність сорбційної активності: смектит майже не адсорбує харчові інгредієнти, ферменти й вітаміни, потрібні для життєдіяльності організму [22], та не чинить негативного впливу на кишкову мікрофлору (рис. 2) [6].

ДОКАЗОВА БАЗА: КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ СМЕКТА®

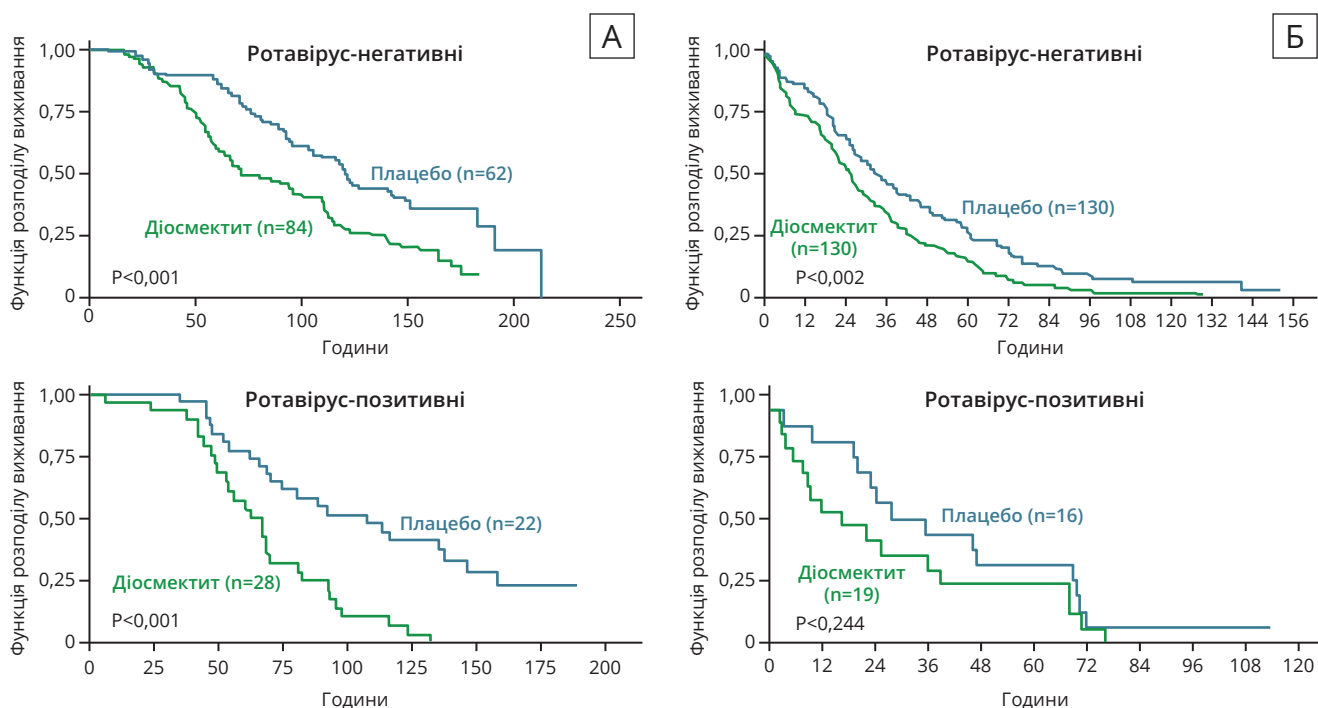
Доказова база ефективності та безпечності застосування смектиту за офіційними показаннями (лікування гострої діареї у дітей і дорослих, симптоматичне лікування хронічної функціональної діареї у дорослих) досить широка, вона містить результати клінічних і рандомізованих клінічних досліджень (РКД), метааналізів і систематичних оглядів. Перший метааналіз, у якому досліджувався смектит, ґрунтувався на результатах 9 РКД ($n=1238$) [20]. Автори цієї роботи довели, що смектит значно скорочує

тривалість діареї порівняно з плацебо (середньо-зважена різниця середніх становила -22,7 години; 95% ДІ від -24,8 до -20,6) [20]. Імовірність одужання на 3-й день терапії визнано вірогідно вищою при прийомі смектиту порівняно з контролем (відносний ризик (ВР) 1,64; 95% ДІ 1,36-1,98; кількість пацієнтів, яких потрібно пролікувати для запобігання одному небажаному результату, - 4; 95% ДІ 3-5). Дослідники визнали Сметкта® «корисним доповненням до регідраційної терапії при лікуванні гострого гастроентериту у дітей» [20].

Ретельний аналіз даних двох паралельних подвійних сліпих випробувань, проведених у Перу ($n=300$) та Малайзії ($n=302$), підтвердив антидіарейну здатність Сметкти як на тлі ротавірусної інфекції, так і без неї [18]. Окрім пероральної регідраційної терапії хворим призначали діосметтит (Сметкта®) в дозі 6 г/добу (діти віком 1-12 місяців) або 12 г/добу (діти віком 13-36 місяців). Частота виявлення ротавірусної інфекції в Перу й Малайзії становила 22 та 12% відповідно. В обох дослідженнях застосування Сметкта® сприяло зниженню кількості випорожнень як у хворих на ротавірусну діарею, так і в разі діареї іншого генезу (рис. 3). Об'єднаний аналіз даних двох досліджень довів, що застосування смектиту сприяє вірогідному зменшенню маси випорожнень ($94,5 \pm 74,4$ г/кг) порівняно з плацебо ($104,1 \pm 94,2$ г/кг; $p < 0,002$) [18].

В іншому метааналізі (13 РКД; $n=2164$) доведено, що застосування діосметкиту дає змогу достовірно скоротити тривалість гострої діареї (середня різниця (СР) -23,39 години; 95% ДІ від -28,77 до -18,01) та збільшити вірогідну частоту одужання (%) на 5-й день хвороби (ВР 4,44; 95% ДІ 1,66-11,84) при будь-якому типі гострої діареї в дітей, за винятком шигельозу [7].

Ефективність діосметкиту вивчали незалежні експерти Кокранівського товариства: метааналіз 18 досліджень ($n=2616$) продемонстрував



**Рис. 3. Тривалість діареї в групі смектиту та плацебо залежно від статусу інфікованості ротавірусом [18].
А – перуанське дослідження, Б – малайзійське дослідження**

здатність смектиту зменшувати тривалість діареї (СР -24,38 години; 95% ДІ від -30,91 до -17,85; дані 14 досліджень), збільшувати вірогідність нівелювання клінічної симптоматики на 3-тю добу (ВР 2,1; 95% ДІ 1,30-3,39; дані 5 досліджень), зменшувати кількість випорожнень (СР -11,37; 95% ДІ від -21,94 до -0,79; дані 3 досліджень) і, ймовірно, частоту випорожнень (СР -1,33; 95% ДІ від -2,28 до -0,38; дані 3 досліджень) [15]. На підставі отриманих даних експерти Кокранівського товариства визнали доцільним застосування смектиту при лікуванні гострої інфекційної діареї.

Варто також навести результати широкомасштабного метааналізу, заснованого на даних 174 досліджень (n=32 430), які були проведені в 42 країнах [10]. У зазначеній роботі порівнювали ефективність різноманітних засобів у лікуванні гострої діареї та гастроентериту у дітей; найкращими додатковими призначеннями визнано комбіноване застосування смектиту та цинку, деяких пробіотичних бактерій і цинку [10].

Кульмінацією доказової бази Смекта® можна вважати положення міжнародних настанов, у яких підкреслюється доцільність застосування

ТАБЛИЦЯ. Положення міжнародних настанов щодо застосування смектиту у дітей і дорослих

Рекомендації ESPGHAN/ESPID із лікування гострого гастроентериту у дітей (2014) [13]

- Діосмектит можна застосовувати для лікування гострого гастроентериту (II, B) (слабка рекомендація, докази середньої якості).
- Смектит разом із *Lactocasei bacillus rhamnosus* (LGG) та монотерапія LGG однаково ефективні у лікуванні дітей раннього віку з гострим гастроентеритом.
- Інші абсорбенти не рекомендовані (III, C)

Національний консенсус із лікування гострого гастроентериту у дітей (Йорданія, 2022) [16]

- Діосмектит можна призначати для лікування гострого гастроентериту у дітей і застосовувати як додатковий засіб до стандартної терапії.
- Інші абсорбенти не рекомендовані

Рекомендації щодо самостійного лікування дорослих із гострою діареєю (Велика Британія, 2001) [23]

- Крім низького ризику виникнення побічних ефектів, абсорбенти чинять невеликий корисний вплив на стан дорослих, які страждають на гостру діарею

Рекомендації з лікування гострої діареї у дорослих (Австралія, 2002) [24]

- Адсорбенти поглинають токсини, які виробляються токсигенними бактеріями, та протидіють їх прилипанню до кишкових мембран. Ефективність цих засобів залежить від їхньої здатності адсорбувати токсини; діоктаедричний смектит, атапульгіт і препарати вісмуту є найефективнішими в адсорбції токсинів

сметиту у дітей і дорослих (табл.). Британська настанова із самостійного лікування гострої діареї у дорослих підкреслює переваги застосування активованої глини (діосметиту) [23], в інших рекомендаціях діосметит очолює перелік найефективніших адсорбентів [24].

Інші відомі міжнародні товариства (Американська колегія гастроентерологів, Всесвітнє товариство гастроентерологів) категорично не рекомендують використовувати будь-які інші адсорбенти через відсутність упевненої доказової бази [17, 21].

На підставі даних експериментальних досліджень, у яких показано здатність сметиту запобігати розвитку діареї [2, 14], висловлюються думки щодо доцільності застосування Сметта® як профілактичного засобу при випадковому вживанні неякісної їжі або виникненні неприємних відчуттів у животі.

ВИСНОВКИ

Діарейний синдром різної етіології поширений у всіх країнах світу. Лікування діареї, засноване

на використанні регідратаційної терапії, може бути розширено за рахунок застосування ад'ювантних засобів – протидіарейних препаратів і адсорбентів. Природний сметит (Сметта®) поєднує протидіарейні та сорбційні властивості, що зумовлює доцільність використання цього засобу при діареї будь-якого генезу. Маючи високу сорбційну ємність, сметит зв'язує деякі віруси та бактерії, гальмує зростання патогенної мікрофлори, інгібує проникнення токсинів в організм, зміцнює щільні контакти між епітеліоцитами, підвищує бар'єрну функцію слизової оболонки, запобігає втраті води й електrolітів. Ефективність і безпека Сметта® доведені в багатьох клінічних дослідженнях, систематичних оглядах і метааналізах. Діоктаедричний сметит (Сметта®) – ентросорбент, визнаний і рекомендований міжнародними настановами для лікування діареї на тлі гострого гастроентериту. Експерти ESPGHAN/ESPID вважають сметит (Сметта®) оптимальним антидіарейним засобом з адсорбційними властивостями та не рекомендують використання будь-яких інших адсорбентів.

- Alonso-Cotoner C., Abril-Gil M., Albert-Bayo M., et al. The role of purported mucoprotectants in dealing with irritable bowel syndrome, functional diarrhea, and other chronic diarrheal disorders in adults. *Adv. Ther.* 2021; 38: 2054-2076. doi: 10.1007/s12325-021-01676-z.
- Breitrück A., Weigel M., Hofrichter J., et al. Smectite as a preventive oral treatment to reduce clinical symptoms of DSS induced colitis in Balb/c mice. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (16): 8699. doi: 10.3390/ijms22168699.
- Buccigrossi V., Russo C., Guarino A., et al. Mechanisms of antidiarrhoeal effects by diosmectite in human intestinal cells. *Gut. Pathog.* 2017; 9: 23. doi: 10.1186/s13099-017-0172-2.
- Bugaev N., Bhattacharya B., Chiu W., et al. Antimotility agents for the treatment of acute noninfectious diarrhea in critically ill patients: a practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2019; 87 (4): 915-921. doi: 10.1097/TA.0000000000002449.
- D'Ascanio V., Greco D., Menicagli E., et al. The role of geological origin of smectites and of their physico-chemical properties on aflatoxin adsorption. *Applied Clay Science.* 2019; 181: 105209. doi: 10.1016/j.clay.2019.105209.
- Da Silva K., Guilly S., Thirion F., et al. Long-term diosmectite use does not alter the gut microbiota in adults with chronic diarrhea. *BMC Microbiol.* 2022; 22 (1): 54. doi: 10.1186/s12866-022-02464-7.
- Das R.R., Sankar J., Naik S.S. Efficacy and safety of diosmectite in acute childhood diarrhoea: a meta-analysis. *Arch. Dis. Child.* 2015; 100 (7): 704-712. doi: 10.1136/archdischild-2014-307632.
- Diarrhoeal Disease. 2024. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>.
- Dupont C., Vernisse B. Anti-diarrheal effects of diosmectite in the treatment of acute diarrhea in children: a review. *Paediatr. Drugs.* 2009; 11 (2): 89-99. doi: 10.2165/00148581-200911020-00001.
- Florez I.D., Veroniki A.A., Al Khalifah R., et al. Comparative effectiveness and safety of interventions for acute diarrhea and gastroenteritis in children: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One.* 2018; 13 (12): e0207701. doi: 10.1371/journal.pone.0207701.
- GBD 2016 Diarrhoeal Disease Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect. Dis.* 2018; 18 (11): 1211-1228. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30362-1.
- Ghadiri M., Chrzanoskiab W., Rohanzadeh R. Biomedical applications of cationic clay minerals. *RSC Adv.* 2015; 5: 29467. doi: 10.1039/c4ra16945.
- Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D., et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition / European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2015 Jul; 53 (7): 499-509.
- Hassel D.M., Smith P.A., Nieto J., et al. Di-tri-octahedral smectite for the prevention of post-operative diarrhea in equids with surgical disease of the large intestine: results of a randomized clinical trial. *Vet. J.* 2009 Nov; 182 (2): 210-214. doi: 10.1016/j.tvjl.2008.06.016.
- Pérez-Gaxiola G., Cuellar-García C., et al. Smectite for acute infectious diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 4 (4): CD011526. doi: 10.1002/14651858.CD011526.pub2.
- Rawashdeh M., Al-Zoubi B., Aliwat M., et al. National consensus for the management of acute gastroenteritis in Jordanian children: Consensus Recommendations Endorsed by the Jordanian Paediatric Society. *Int. J. Pediatr.* 2022; 2022: 4456232. doi: 10.1155/2022/4456232.
- 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): 602-622. doi: 10.1038/ajg.2016.126.
- Dupont C., Foo J.L., Garnier P., et al. Peru and Malaysia Diosmectite Study Groups. Oral diosmectite reduces stool output and diarrhea duration in children with acute watery diarrhea. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 7 (4): 456-462. doi: 10.1016/j.cgh.2008.12.007.
- Song Z.H., Ke Y.L., Xiao K., et al. Diosmectite-zinc oxide composite improves intestinal barrier restoration and modulates TGF-β1, ERK1/2, and Akt in piglets after acetic acid challenge. *J. Anim. Sci.* 2015; 93 (4): 1599-1607. doi: 10.2527/jas.2014-8580.
- Szajewska H., Dziechciarz P., Mrukowicz J. Meta-analysis: smectite in the treatment of acute infectious diarrhoea in children. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 23 (2): 217-227. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02760.x.
- World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. 2012. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/acute-diarrhea/acute-diarrhea-english>.
- Poeta M., Cioffi V., Buccigrossi V., et al. Diosmectite inhibits the interaction between SARS-CoV-2 and human enterocytes by trapping viral particles, thereby preventing NF-κappaB activation and CXCL10 secretion. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 21725. doi: 10.1038/s41598-021-01217-2.
- Wingate D., Phillips S.F., Lewis S.J., et al. Guidelines for adults on self-medication for the treatment of acute diarrhoea. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001; 15 (6): 773-782. doi: 10.1046/j.1365-2036.2001.00993.x.
- 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. doi: 10.1046/j.1440-1746.17.s1.11.x.

СМЕКТА® – для лікування діареї у дорослих та дітей

- Ефективно лікує діарею¹
- Має властивості ентеросорбента¹
- Обволікає та відновлює слизову кишечника¹

