

Terapie průjmů neinfekčního původu

PharmDr. MVDr. Vilma Vranová, Ph.D.

Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta VFU Brno

Akutní průjem bývá nejčastěji infekčního původu, základem terapie je rehydratace, dieta a optimální farmakoterapie. U chronických průjmů je základem správná diagnostika, neměli bychom zapomínat na méně časté příčiny průjmů, jako jsou nežádoucí účinky léčiv, syndrom dráždivého tračníku nebo nežádoucí reakce na potraviny. Sdělení se věnuje těmto příčinám, jejich prevenci a terapii.

Klíčová slova: průjem, syndrom dráždivého tračníku, potravní intolerance, loperamid, tanát želatiny.

Therapy of diarrhea of non-infectious origin

Acute diarrhea has most commonly an infectious origin, the basis of pharmacotherapy is rehydration, diet, and optimal pharmacotherapy. With chronic diarrhea, the basis is correct diagnosis, we should not forget less common causes of diarrhea, such as side effects of drugs, irritable bowel syndrome, or adverse reactions to food. The communication is devoted to these causes, their prevention, and therapy.

Key words: diarrhea, irritable bowel syndrome, food intolerance, loperamide, gelatin tannate.

Akutní průjem je časté (více než 3× denně) vyprazdňování řídké nebo vodnaté stolice, které vzniká náhle a trvá maximálně 14 dní. Současně objem stolice převyšuje 250 ml, respektive 200 g denně. Kromě řídkých stolic mohou být v závislosti na původci onemocnění přítomny i další příznaky, např. horečka, zvracení, bolesti či křeče v břiše, někdy i další příznaky jako bolesti hlavy, svalů či kloubů. Chronický průjem pak trvá déle než 14 dnů. Jeho terapie již vyžaduje podrobnou diagnostiku, případně konzultaci se specialistou.

Nejčastějšími příčinami akutních průjmů jsou virové a bakteriální infekce. Z bakterií jsou nejčastěji identifikovány bakterie druhu *Campylobacter* a *Salmonella*. Mezi virové původce řadíme nejčastěji rotaviry, adenoviry, astroviry a noroviry. Průjem je také častou a mnohdy izolovanou manifestací infekce koronavirového původu Covid-19. Mezi méně časté původce průjmů pak patří mykotické a parazitární infekce. Nejčastějším parazitem vyvolávajícím průjem je u nás *Giardia*

intestinalis, v zahraničí pak *Entamoeba histolytica*. Alimentární intoxikace pak způsobují toxiny mnoha bakteriálních kmenů (*E. coli*, *Staphylococcus aureus* apod.).

Mezi další, méně časté příčiny průjmů patří dietní pochybení, potravinové intolerance a deficit některých enzymů (např. laktázy), případně požití osmoticky aktivních látek jako jsou např. některá umělá sladidla. Průjmy mohou být také způsobené vegetativními příčinami, jako je nervozita, stres apod. Průjem může doprovázet také další onemocnění jako je Crohnova nemoc, kolitidy, syndrom dráždivého tračníku a další. Výskyt průjmu může být také v příčinné souvislosti se současně aplikovanou farmakoterapií.

V následujícím textu bude podrobněji rozebrána terapie neinfekčních průjmů.

Při terapii všech průjmů se uplatňují tři základní složky. Rehydratace, dietní opatření a farmakoterapie, případně úprava farmakoterapie (1–3).

Rehydratace

Základem terapie všech průjmů je dostatečný příjem tekutin (2–3 litry denně). Optimální volbu představuje voda nebo i černý oslazený čaj. Velmi vhodné jsou komerčně vyráběné perorální rehydratační roztoky (Kulíšek, Enhydrol, Iontia, Hippo ORS). Z čajových směsí je v terapii průjmu registrována čajová směs Tormentan obsahující třísloviny a silice, které vytváří na sliznicích koagulační membránu a zachycují patogeny.

Důležité je upozornit pacienta, že i při zvracení a průjmu je část přijatých tekutin vstřebána.

Dietní opatření

Součástí dietních opatření by mělo být omezení tuků a projímavých, nadýmavých či dráždivých potravin, koření apod. Příjem potravy by měl být upraven podle individuální snášenlivosti, v menších dávkách častěji. Vhodné je nasazení probiotik.



PharmDr. MVDr. Vilma Vranová, Ph.D.
Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta VFU Brno
vranavi@seznam.cz

Cit. zkr.: Med. Praxi. 2023;20(2):85–89

Článek přijat redakcí: 1. 3. 2023

Článek přijat k publikaci: 27. 4. 2023

Tab. 1. Příklady léčiv, která mohou způsobit průjem

Antibiotika	hlavně širokospektrá, klindamycin
Antidepresiva	SSRI, venlafaxin
Antidiabetika	metformin
Antiepileptika	karbamazepin, pregabalin, levetiracetam
Antihypertenziva	ACE inhibitory, sartany, beta-blokátory
Antirevmatikum	diacerein
Antitumorikum	kolchicin (průjem je příznakem předávkování)
Antivirotika	všechna
Dopaminergní léčiva	levodopa, entacapon
Hormony štítné žlázy	levothyroxin ve vyšších dávkách
Hypolipidemika	simvastatin
Chemoterapeutika	všechna
Inhibitory protonové pumpy	omeprazol, pantoprazol, lansoprazol
Laxativa	všechna
Nesteroidní antiflogistika	acetylsalicylová kyselina, diklofenak, ibuprofen, indometacin
Retinoid	isotretinoin

Probiotika jsou dostupná jak ve formě lyofilizovaných laktobacilů, *Escherichie coli* (Nissle, 1917) nebo *Saccharomyces boulardii*, tak bezzárodkového koncentrátu jejich metabolitů. Většina probiotik na českém trhu jsou ale doplňky stravy, které nelze indikovat pro léčbu nebo prevenci nemoci.

V případě, že pacient pravidelně užívá další léčiva, je vhodné ho poučit o tom, která musí užívat dále a která může přechodně vysadit. Riziko představuje snížení resorpce některých léčiv např. perorální antikoncepce, změna distribučního objemu extracelulární tekutiny atd. Vhodné je např. dočasné přerušování užívání diuretik, případně poučení pacientů užívajících antidiabetika či inzulin (4, 5).

Průjem jako nežádoucí účinek léčiv

Průjem patří k relativně častým nežádoucím účinkům léčiv. Je nutno vzít v úvahu, že téměř každý lék může u některých osob vyvolat méně závažné gastrointestinální obtíže, např. změnu charakteru stolice. Mnoho léčiv může způsobovat průjem různé intenzity a závažnosti. Mechanismy vzniku polékového průjmu jsou často spletité a mohou zahrnovat změny na střevní sliznici a ve střevní mikroflóře, zrychlený střevní průchod, změny v absorpci nebo sekreci vody a poškození vstřebávání nebo trávení živin. Průjem vyvolaný léky je někdy závislý na dávce. Rizika se zvyšují při polypragmarii, pokud jsou společně podávány léky, které mohou způsobit průjem. Průjem může být známkou předávkování u některých léků

s úzkým terapeutickým oknem a vyžaduje pak úpravu dávkování nebo i vysazení léku (Tab. 1).

Léky mohou způsobit průjem různými mechanismy, které se často mohou překrývat:

1. zvýšení osmotického tlaku, a tím způsobenou vyšší sekreci vody do lumen střev,
2. zrychlená střevní peristaltika v důsledku cholinergní nebo serotoninergní aktivity,
3. poškození střevní sekrece nebo absorpce vody,
4. poškozená absorpce nebo trávení živin (steatorhea),
5. změna střevní mikroflóry nebo imunitní funkce, která usnadňuje proliferaci patogenů a někdy vede k projevům závažnějších sekundárních infekcí, např. pseudomembranózní kolitida způsobená *Clostridium difficile*.

Je proto nutné, aby se při výskytu průjmových příznaků po podání konkrétního léku odpovědně zvažilo, zda po medicínské stránce je léčba podaným lékem pro pacienta prioritní. Zvláštní pozornost by pak měla být věnována pacientům, kteří začali užívat nová léčiva. Jedním z možných opatření, která snižují riziko vzniku polékových průjmů, je současné užívání pre a probiotik. Pokud již k výskytu polékových průjmů dojde, je vhodné zastavit průjem pomocí antimotilik (loperamid) a chránit sliznici střeva např. pomocí přípravků s obsahem tanátu želatiny (6–9).

Průjem jako projev syndromu dráždivého tračníku

Dráždivý tračník (IBS) je jedno z nejčastějších funkčních onemocnění střeva, projevující se především relabující bolestí břicha, která je spojena se změnami konzistence a/nebo frekvence stolice (zácpou/průjemem) a často nadýmáním. Snaha vytvořit jednotnou klasifikaci příznaků funkčních poruch trávicího systému se datuje od 70. let 20. století. Na kongresu v Římě v roce 1987 Torsolia se svým týmem předložili návrh diagnostických kritérií. V roce 1994 byla publikována první klasifikace funkčních poruch trávicího traktu Římská klasifikace I (Functional Gastrointestinal Disorders Rome I), ta byla novelizována v letech 1999 a 2006 (Rome II, III). V současné době je platná varianta Rome IV, publikovaná v roce 2016 (10).

Příčiny tohoto onemocnění nejsou zcela objasněny, ale v posledním období se přikládá stále větší váha stresu a psychosociálním vlivům. Z dalších příčin bývá uváděna viscerální hypersenzitivita, prodělané gastrointestinální infekce a i některé genetické faktory. Začátek symptomatologie by měl být nejméně 6 měsíců před stanovením diagnózy s perzistencí symptomů v průběhu minimálně posledních 3 měsíců.

Podle převažujících příznaků lze syndrom dráždivého tračníku rozdělit na:

IBS-D	IBS s dominujícím průjemem
IBS-C	IBS s dominující zácpou
IBS-M	IBS smíšený
IBS-U	IBS neklasifikovatelný

Terapie

Farmakoterapie dráždivého tračníku je v podstatě empirická a založená na tlumení symptomů onemocnění, je třeba zvažovat i riziko vedlejších účinků terapie.

U nemocných s dominujícími průjmy je v této indikaci lékem první volby loperamid, jediný lék z této skupiny, pro který existují nečetné prospektivní randomizované studie.

Loperamid se váže na opioidní receptory střevní stěny, snižuje propulzní peristaltiku, prodlužuje dobu střevní pasáže a zvyšuje resorpci vody a elektrolytů.

Doporučené dávkování je 2–4 mg až 4x denně nebo jako profylaxe 4 mg v jedné dávce před spaním. Pro použití difenoxylátu (v kombinovaném preparátu spolu s atropi-

INZERCE

nem) u nemocných s dráždivým tračníkem chybějí data (11).

Na trhu je nyní i tanát želatiny, který vytváří na střevní sliznici ochranný film, jeho užívání může přispět k normalizaci funkce střeva. Vzhledem k jeho minimálnímu interakčnímu potenciálu je vhodný i k dlouhodobějšímu použití (12, 13, 14).

Průjem jako projev nežádoucí reakce na potraviny

K nejčastějším příčinám nežádoucí reakce na potraviny patří potravinové intolerance (PI) a potravinové alergie (PA). Zatímco potravinová alergie je imunologicky podmíněná nežádoucí reakce na potravinu, potravinová intolerance je neimunologické povahy, bývá způsobena např. deficitem některých trávicích enzymů. Nejčastěji se jedná o intoleranci sacharidů, především laktózy.

Za většinu potravinových alergií je zodpovědných osm potravin: kravské mléko, vejce, pšenice, sója, arašidy, ořechy, ryby, korýši a měkkýši. Českým specifikem je alergie na mák, existují i alergie na sezam nebo hořčici, ovoce, zeleninu. Současné možnosti léčby PA jsou velice omezené, jedinou terapeutickou možností zůstává eliminace potravinového alergenu z jídelníčku pacienta a léčba akutní alergické reakce. K podpůrné léčbě PA slouží kromoglykát (15).

Nemoci způsobené nesnášenlivostí lepku

Podle patogeneze můžeme onemocnět způsobené nesnášenlivostí lepku rozdělit do tří skupin (16).

- 1. Onemocnění s autoimunitní patogenezí** – celiakie, Duhringova herpetiformní dermatitida a glutenová ataxie. Celiakie je autoimunitní enteropatie způsobená konzumací lepku u geneticky predisponovaných jedinců. Duhringova nemoc se projevuje výsevem drobných intenzivně svědících puchýřků připomínajících opar, bývá označována jako „kožní forma celiakie“. Glutenová ataxie je považována za autoimunitní onemocnění CNS navozené konzumací lepku. Základem léčby je ve všech případech celoživotní přísná bezlepková dieta.
- 2. Onemocnění s alergickou patogenezí** – alergie na pšenici, která se dále dělí na po-

travinovou alergii, respirační alergii, kontaktní urtikarii a WDEIA (Wheat Dependent Exercise Induced Anaphylaxis – anafylaxe na pšenici vyvolaná fyzickou aktivitou). Klasická potravinová alergie na pšenici může postihovat gastrointestinální trakt, respirační trakt či kůži. K respirační pšeničné alergii patří profesionální astma pekařů a alergická rinitida (17).

- 3. Onemocnění s neautoimunitní a nealergickou patogenezí** – neceliakální glutenová senzitivita (NCGS). Neceliakální glutenová senzitivita byla poprvé popsána v roce 1978 v časopise Lancet, popisovala případ pacienta s průjmy, intermitentními abdominálními bolestmi, normálním biopsickým nálezem v tenkém střevě a se zlepšením symptomů po bezlepkové dietě.

Zájem o NCGS vzbudila pozorování, že existují pacienti, kteří nemají ani celiakii a ani alergii na pšenici, a přesto trpí řadou symptomů při konzumaci stravy obsahující pšenici a příbuzné obiloviny. Patogeneze NCGS je zřejmě heterogenní a není plně vyjasněná. Klíčovou roli zřejmě hraje aktivace buněčných i humorálních složek systému přirozené imunity, low-grade intestinální zánět, modifikace bariérové funkce tenkého střeva a změny složení střevní mikrobioty. Studie prokazují i skutečnost, že dieta bohatá na tzv. FODMAPs, tedy špatně absorbovatelné a špatně stravitelné sacharidy, které jsou dobrým substrátem pro bakteriální fermentaci, mohou být zodpovědné za funkční gastrointestinální symptomy v rámci syndromu NCGS. Rychlá fermentace FODMAPs totiž vede ke zvýšení obsahu plynu a osmotickým efektem i tekutiny ve střevě, následná distenze vyvolává funkční gastrointestinální obtíže.

Mezi rizikové cukry patří zejména fruktóza, laktóza, inulin a některá umělá sladidla, např. sorbitol, manitol nebo xylitol. Z potravin jsou to mléko, mléčné výrobky, potraviny slazené fruktózovými sirupy, některé druhy zeleniny – cibule, pórek, většina brtnákovitých – zelí, kapusta, brokolice, květák a umělá sladidla. Tyto sacharidy jsou obsaženy i v běžně požívaných obilninách jako je pšenice nebo ječmen. Dieta obsahující nízké množství FODMAPs může zlepšit funkční gastrointestinální obtíže jak u pacientů trpících NCGS, tak u pacientů se syndromem dráždivého tračníku (17–19).

Terapie – základem terapie je změna dietních zvyklostí, často bývá nutná i symptomatická léčba – terapie spasmolytická, antidiarhoická, např. loperamid působící přes opioidní receptory nebo tanát želatiny, jehož užívání má protizánětlivý efekt na gastrointestinální trakt (20). Mezi spasmolytika s prověřeným účinkem uvádí databáze Dynamed kombinaci alverin/simetikon, cimetropium, dicykloverin, cimetropium/dicyklomin, otilonium, mátovou silici, pinaverium a pinaverium/simetikon. Z nich je v ČR na trhu alverin v kombinaci se simetikonem, otilonium a kombinace mátové a kmínové silice (21).

Choroby vyvolané mlékem

Tak jako u mnoha potravin může být nesnášenlivost mléka jak imunologické, tak neimunologické povahy. Intolerance mléka, která obvykle způsobuje průjem, bolesti břicha a meteorismus je způsobená nedostatečnou funkcí laktázy. Deficit laktázy vede k tomu, že nerozštěpená laktóza není vstřebávána. Způsobuje tak osmotický průjem, kdy nevstřebané osmoticky aktivní látky vtahují vodu do lumen střeva a udržují ji tam. Osmotický tlak zvyšuje zadržení vody v lumen střeva, následně je laktóza fermentována střevními bakteriemi za vzniku plynů, které potíže ještě zhoršují.

Základem terapie je vyloučení laktózy ze stravy. Tolerance zbytkového množství laktózy je individuální, obecně se uvádí snášenlivost 12 g laktózy (odpovídá 1 sklenici nativního kravského mléka) u dospělých. Další možností terapie laktóзовé intolerance je použití laktázové substituce. Na trhu jsou k dispozici doplňky stravy s obsahem enzymu laktázy, jak ve formě tablet, tak kapek. Doporučená doba podání tablet je těsně před či v průběhu konzumace potravin obsahujících laktózu. Laktázové kapky se používají k úpravě mléka či mléčného výrobku před jeho konzumací. Degradace laktózy tak proběhne již před požitím (22).

Fyzioterapie

Gastroenterologickou fyzioterapií je možné ovlivnit funkci antirefluxní bariéry a dalších sfinkterů a přechodových oblastí příslušné oblasti (např. horní jícnový svěrač, pyloru, Oddiho sfinkter apod.). Viscerální fyzioterapie je kombinací několika technik – reflexní, manuální a respirační. Všechny tyto techniky mají za cíl

ovlivnit jak biomechanické, tak neurofyzilogické podmínky a funkce gastrointestinálního systému. Cílem je ovlivnění jak symptomatických projevů funkčních onemocnění gastroenterologického traktu, tak i kauzální změny v aktivitě sfinkterů a motility střev.

Adekvátní zásah v pohybovém systému může upravit funkci vnitřních orgánů a návštěva fyzioterapeuta může být vhodnou doplňující lé-

čebnou metodou u chronických obtíží, zejména dráždivého tračníku (23–26).

Závěr

Akutní průjem bývá nejčastěji infekčního původu, základem farmakoterapie je rehydratace, dieta a optimální farmakoterapie. U chronických průjmů je základem správná diagnostika a následně při volbě správné

farmakoterapie výběr léčivých přípravků, které se mohou používat dlouhodobě.

Nicméně bychom neměli zapomínat i na další, méně časté možné příčiny průjmů, které vyžadují specifické způsoby v přístupu k terapii, volbu vhodných dietních opatření a třeba i fyzioterapii. Neméně důležitá je znalost léčiv, která mohou jako svůj nežádoucí účinek nebo při jejich předávkování průjem vyvolávat.

LITERATURA

1. Rokyta R, et al. Fyziologie a patologická fyziologie: pro klinickou praxi. 1. vydání. Praha: Grada, 2015. ISBN 978-80-247-4867-2.
2. Kent AJ, Banks MR. Pharmacological management of diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010 Sep;39(3):495-507. doi: 10.1016/j.gtc.2010.08.003. PMID: 20951914.
3. Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2016 May;111(5):602-22. doi: 10.1038/ajg.2016.126. Epub 2016 Apr 12. PMID: 27068718.
4. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Available from: <https://www.svl.cz/files/files/Doporuocene-postupy-od-2013/Akutni-prujem-u-dospelych.pdf>.
5. Ambrožová H. Průjmová onemocnění a jejich léčba. *Prakt. lékař.* 2011;7(3):116-120.
6. Alušík, Š. Klinické projevy nežádoucích účinků léků. Praha: Triton; 2001.
7. Abraham B, Sellin JH. Drug-induced diarrhea. *Curr Gastroenterol Rep.* 2007 Oct;9(5):365-72. doi: 10.1007/s11894-007-0044-x. PMID: 17991336.
8. Lochmannová J. Průjmová onemocnění jako vedlejší účinek farmakoterapie. *Interní Med.* 2011;13(9):340-342.
9. Farmakoterapeutické informace, SÚKL, 11, 2017
10. Historical Development of Symptom-Based Criteria, [Internet]. [cited 2022 May 3]. Available from <https://therome-foundation.org/>
11. Seifert B, Tachecí I, Bureš J. Dráždivý tračník. Doporučený diagnostický a terapeutický postup pro všeobecné praktické lékaře 2019. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP. ISBN 978-80-88280-14-9.
12. 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 May;38(5):2054-2076.
13. Lopetuso L, Graziani C, Guarino A, et al. Gelatin tannate and tyndallized probiotics: a novel approach for treatment of diarrhea. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017 Feb;21(4):873-883. PMID: 28272692.
14. Bonneto S, et al. Non-pharmacological strategies to treat irritable bowel syndrome: 2022 update. *Minerva Gastroenterology.* 2022;68(4):475-481.
15. Kopelentová E, Vernerová E. Potravinové alergie z pohledu alergologa. *Med praxi.* 2016;13(5):242-247.
16. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med.* 2012;10:13.
17. Hoffmanová I, Sánchez D. Neceliakální glutenová senzitivita. *Vnitř Lék.* 2015;61(3):219-227.
18. Fedewa A, Rao SS. Dietary fructose intolerance, fructan intolerance and FODMAPs. *Curr Gastroenterol Rep.* 2014 Jan;16(1):370.
19. Gibson PR, Sheperd SJ. Food choice as a key management strategy for functional gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(5):657-666.
20. Frasca G, Cardile V, Puglia C, et al. Gelatin tannate reduces the proinflammatory effects of lipopolysaccharide in human intestinal epithelial cells. *Clin Exp Gastroenterol.* 2012;5:61-7.
21. Juřica K, Kroupa R. Farmakoterapie dráždivého tračníku. *Prakt. Lékař.* 2017;13(2):52-59.
22. Bajerová K. Laktózová intolerance – praktický přístup. *Pediatr. praxi.* 2018;19(3):139-141.
23. Vela MF, Richter JE, Pandolfino JE, et al. Refluxní Choroba jícnu – GERD. Praha: Grada Publishing; 2015.
24. Kolář P. Rehabilitace v Klinické Praxi. Praha: Galén; 2020.
25. Vranová V, Šopíková J. Úloha lékárníka v léčbě funkčních onemocnění GIT se zaměřením na použití rostlinných léčiv. *Prakt. lékař.* 2022;18(2):110-115.
26. Schmidt RF, Willis WD; editors. Somatovisceral Convergence. In: *Encyclopedia of Pain.* Berlin, Germany: Springer; 2007.