

Průjmová onemocnění jako vedlejší účinek farmakoterapie

MUDr. Jindra Lochmannová
Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

V článku je definováno průjmové onemocnění, jeho etiopatogenetické rozdělení, je popsán klinický obraz průjmových onemocnění i možných komplikací, problematika diagnostiky a terapie průjmů. Zvláštní pozornost je věnována otázce průjmu jako nežádoucího účinku farmak, jsou uvedeny nejdůležitější látky způsobující průjmy. Dále pak je zmíněna otázka polypragmatie především u starších pacientů a její vliv na průjmová onemocnění.

Klíčová slova: průjem, etiopatogeneze, vedlejší účinky léků.

Diarrhoea as a side effect of drug therapy

The article defined diarrhea, the etiopathogenetic classification, there is described a clinical picture of diarrheal disease and potential complications, issues of diagnosis and therapy of diarrhea. Particular attention is paid to the issue of diarrhea as a side effect of drugs, are the most common agents causing diarrhea. Furthermore above is mentioned issue of polypharmacy in elderly patients and its impact on diarrheal diseases.

Key words: diarrhoea, etiopathogenesis, side effect of drugs.

Interní Med. 2011; 13(9): 340–342

Úvod

Průjmová symptomatologie nemusí být vždy projevem závažného klinického onemocnění, ale může se často vyvinout po neuvědomělé dietní chybě. Může však být také v příčinné souvislosti se současně aplikovanou farmakoterapií. Průjem bývá uváděn přibližně v 7 % nežádoucích účinků léků, a patří tedy k relativně častým klinickým obtížím. Samozřejmě polypragmatie potencie výskyt těchto nežádoucích projevů.

Průjem

Průjmem označujeme stav, kdy dochází ke zvýšení objemu a tekutosti stolice i frekvenci vyprazdňování více než tří neformovaných stolic za den. Z hlediska etiologického a patofyziologického hovoříme o průjmu, jestliže je hmotnost stolice vyšší než 300 g denně. Protože 60–90 % hmotnosti stolice tvoří voda, je průjem způsoben hlavně nadbytkem vody ve stolici. Dělení průjmů není zcela jednotné, jednotlivé kategorie se vzájemně překrývají (1, 2, 3).

Z patofyziologického hlediska lze průjem rozdělit na:

1. Osmotický průjem. Vzniká, jestliže se ve střevě objeví nevstřebatelné, ve vodě rozpustné látky a zadržují tam vodu. Intenzita příznaků je úměrná množství a tělesné hmotnosti (tabulka 1).
2. Sekreční průjem. Tenké i tlusté střevo vstřebává za normálních okolností soli a vodu, které se do něho dostaly buď požitím potravy, anebo sekrecí trávicího ústrojí. Průjem

se může objevit, jestliže tenké a tlusté střevo vodu a elektrolyty více secernují než absorbují (tabulka 2).

3. Průjem při strukturálním poškození stěny tenkého střeva. Při tomto typu je poškozena především absorpce, obvykle při zánětlivých

onemocněních stěny střeva, při ulcerózní kolitidě, lymfomu, event. karcinomu (tzv. exsudativní průjem) (tabulka 3).

4. Průjem při zvýšené filtraci. Dochází ke zvýšenému tlaku v kapilárách klků a současně obstrukci toku lymfy v mesenteriu. Tím do-

Tabulka 1. Přehled léků vyvolávajících osmotický průjem

Léková skupina	Typické látky
osmotická projímadla	síran hořečnatý, sodný laktulóza glycerol
antacida	s magnezíem
inhibitory střevních amyláz	akarbóza, miglitol
umělá sladidla (žvýkačkový průjem)	sorbitol, fruktóza, manitol

Tabulka 2. Přehled léků vyvolávajících sekreční průjem

Léková skupina	Typické látky
syntetická kontaktní laxativa	bisakodyl a jiné
přírodní syntetická laxativa	sennosidy
léčiva rozpouštějící žlučové kameny	chenodeoxycholová kyselina
prostaglandiny	misoprostol
aminosalicyláty	olsalazin a jiné

Tabulka 3. Přehled léků vyvolávajících exsudativní průjem

Léková skupina	Typické látky
syntetická kontaktní laxativa	bisakodyl
antimikrobní léčiva	peniciliny, cefalosporiny, makrolidy, chinolony
protinádorová chemoterapeutika	merkaptopurin, fluorouracil, etaposid
nesteroidní antirevmatika	kebuzon, diklofenak, indometacin
antiagregancia	tiklopidin
hypolipidemika	simvastatin

chází k excesivní ztrátě bílkovin a lymfocytů do lumen.

5. Průjem ze zvýšené motility. Normální absorpce vyžaduje, aby střevní obsah byl ve styku s dostatečně velkou absorpční plochou GIT po dostatečně dlouhou dobu. Faktory zkracující tuto dobu jsou resekce tenkého nebo tlustého střeva, resekce žaludku, pyloroplastika, vagotomie, chirurgický bypass střevních segmentů či dráždivý tračník a některá léčiva (tabulka 4).

Z hlediska klinické praxe se vyskytují dva hlavní typy průjmů: akutní průjem, který obvykle začíná během prvních dnů léčby, a chronický průjem, který trvá déle než 3 nebo 4 týdny a může se objevit až delší dobu po začátku léčby. Důležité je rovněž rozlišení na průjmy infekční vyvolané bakteriemi, toxiny, viry a parazitárními organismy a na průjmy neinfekční etiologie zahrnující celou škálu různých příčin.

U každého nemocného s nejasným průjmovým onemocněním je farmakologická anamnéza stejně významná jako vyšetření dalších závažných okolností onemocnění: teplota, příměs krve nebo hlenu ve stolici, hubnutí. Stanovení souvislosti mezi farmakoterapií a průjmem nebo i endoskopicky stanovenou kolitidou je obtížnější tam, kde se obtíže projevují až po delší době.

Za tyto stavy jsou většinou odpovědné antimikrobiální léky (až v 75 %). Klinicky zde nacházíme velkou šíři projevů od nezávažného přechodného průjmu až k pseudomembranózní kolitidě vyvolané toxiny *Clostridium difficile*. Vlastní onemocnění může klinicky probíhat od mírného průjmového onemocnění až po závažnou kolitidu, eventuálně až toxické megakolon a sepsi (4).

Kromě antimikrobních léků existuje celá řada farmakologických látek vyvolávajících průjem. Jejich nejdůležitější zástupci a mechanismus vzniku jsou uvedeny v tabulkách (5).

Některé další lékové skupiny vykazují komplexní mechanismy vzniku průjmu jako vedlejšího účinku. Patří sem především nesteroidní antirevmatika, antiarytmika, betablokátory, blokátory kalciového kanálu, dysforika, venotonika, bifosfonáty, biguanidy, antivirotika, H₂ blokátory, interferony a další.

Komplikace průjmu

Během onemocnění se mohou rozvinout ztráty elektrolytů (Na, K, Mg a Cl), ztráty vody s následnou dehydratací a kolapsovým stavem. Kolaps vzniká častěji u starších oslabených jedinců nebo u dětí s velmi těžkými průjmy.

Tabulka 4. Přehled nejčastějších léků vyvolávajících průjem u zvýšené motility střeva

Léková skupina	Typické látky
prokinetika	itoprid hydrochlorid
inhibitory acetylcholinesterázy	neostigmin, distigmin, fysostigmin
inhibitory acetylcholinesterázy v léčbě Alzheimerovy choroby	sertalin, takrin, donepezil
centrální myorelaxancia	thiokolchikosid, karisoprodol
psychofarmaka	
thymoleptika (III. generace)	sertalin, fluoxetin, citalopram
anorektika	dexfenfluramin
antiuretika	kolchicin
antibakteriální léčiva	peniciliny, cefalosporiny, makrolidy, chinolony
antiagregancia	tiklopidin

Metabolická acidóza se může rozvinout jako důsledek ztrát HCO₃⁻. Sérové koncentrace natria jsou variabilní v závislosti na poměrném složení průjmových ztrát ve vztahu k plazmě. Hypokalemie se může objevit při těžkém nebo chronickém průjmu, jestliže stolice obsahuje nadměrné množství hlenu. Může vzniknout i tetanie, vyvolaná jak hypokalemií, tak i hypomagnezemií (3).

U starších osob, jejichž podíl na složení populace stále narůstá, si zaslouží problematika polékových průjmů zvláštní pozornost. Polékový průjem se vyskytuje v této populaci v 16 % z celkového počtu průjmových onemocnění. Starší osoby jsou daleko častěji polymorbidní a tím jsou vystaveny zároveň polypragmázii.

S věkem se snižuje množství i kvalita imunitních i neimunitních obranných funkcí organismu (T buňky, sekreční IgA, sekrece kyseliny v žaludku). Proto se zvyšuje riziko průjmu především infekční etiologie. Motilita střeva, která představuje další obranný mechanismus, může být farmakoterapií obleněna a tím se vytvářejí podmínky pro střevní dysmikrobii. Méně často je příčinou průjmu naopak farmakoterapií vyvolaná hypermotilita. Je proto nutné, aby se právě u seniorů pamatovalo na možnou interakci ordinovaných léků a předešlo se tím možným průjmovým komplikacím.

V tračníku je dalším důležitým obranným mechanismem kolonizace běžnou bakteriální flórou. Antimikrobní léčba narušuje tuto bariéru a dochází často k superinfekci patogenními kmeny bakterií, například *Clostridium difficile* s produkcí toxinů. To je zvláště závažné u starších pacientů s malignitou léčenou chemoterapií nebo u polymorbidních. Zvýšená konzumace léků u starších lidí a jejich možná interakce mohou způsobit průjem interferencí s fyziologickými procesy trávení. Vzhledem k různorodosti příčin průjmových onemocnění patří posouzení

racionální farmakoterapie mezi prvořadé úvahy, a to zejména u starších osob s kombinovanou léčbou a s polymorbiditou (5, 6).

Diagnóza

Klinické projevy jsou velmi rozdílné vzhledem k závislosti na příčině, době trvání a intenzitě průjmu, postižené oblasti střeva a celkovém stavu pacienta. Anamnéza musí zaznamenat dobu, místo a ostatní okolnosti vzniku, trvání a závažnost přidružené abdominální bolesti nebo zvracení. Je nutné se zaměřit i na zjevné nebo okultní krvácení ve stolici, frekvenci a časovou závislost střevních pohybů, známky steatorey (mastná, masťovitá nebo olejovitá stolice hněloblého zápachu). Nelze opomenout ani informace o přidružených změnách hmotnosti a chuti k jídlu, požívání dietetických produktů (osmotický průjem) i tenezmy. Prospěšné může být makroskopické, mikroskopické a mikrobiologické vyšetření stolice.

Při onemocněních tenkého střeva jsou stolice objemné a vodnaté, event. mastné. Při onemocnění tlustého střeva jsou stolice časté, někdy mají malý objem, mohou obsahovat krev, hnis, hlen a mohou je provázet tenezmy. Při onemocnění sliznice rekta bývá rektum citlivější na rozpětí a průjem může být charakterizován častými stolicemi malého objemu. Mikroskopické vyšetření může potvrdit přítomnost leukocytů (vředy anebo bakteriální infekce), neabsorbovaný tuk, svalová vlákna, dále pak může být potvrzena přítomnost parazitů (amebiáza, giardiáza).

U závažnějších stavů je nutné pátrat po známkách cévního selhání, dehydratace, deplece elektrolytů nebo anemie (3).

Souhrnně jsou pro cílenou diagnózu důležitá tato vyšetření: (1)

- anamnéza
- fyzikální vyšetření

3. vyšetření stolice (makroskopie, mikroskopie, kultivace)
4. endoskopie + histologie bioptických vzorků
5. zobrazovací radiodiagnostické metody
6. pomocná vyšetření (sérologie, histochemie)

Vždy je nutné u průjmového onemocnění trvajícího delší dobu vyloučit organickou příčinu onemocnění.

Terapie

Léčba nekomplikovaného průjmu spočívá především v uklidnění pacienta. Příznaky totiž obvykle vymizí. Nutné je však dodržet určité léčebné postupy. Především jde o rehydrataci organismu. Ta spočívá v dostatečném přívodu tekutin, tj. 3–4 litry denně (polévky, iontové nápoje, minerálky, sladký čaj). Pokud jde o výživu, nedoporučuje se hladovění, protože se zároveň snižuje absorpce vody a iontů. Doporučuje se podávání sucharů, piškotů, rýže, banánů, mrkvového odvaru apod. Jídlo podáváme v malých dávkách a častěji. Medikamentózní léčbu používáme pro zmírnění subjektivních potíží a v případech, kdy jsou průjmy z praktických důvodů nežádoucí.

Z léčiv lze použít:

- střevní adsorbencia (např. aktivní uhlí, diosmektit)
- střevní antiseptika (např. cloroxinum)

- antimotilika (např. loperamid)
- rostlinné čaje
- probiotika a prebiotika (výsledek je někdy velmi diskutabilní)

Při zvýšeném riziku dehydratace je nutné velmi pečlivě zvážit, zda je stav zvládnutelný ambulantně, nebo je indikace k hospitalizaci.

Závěr

Gastrointestinální projevy patří mezi relativně nejčastější nežádoucí účinky léků. Představují přibližně jednu třetinu všech dokumentovaných nežádoucích účinků.

Je nutno vzít v úvahu, že téměř každý lék může u některých osob vyvolat méně závažné gastrointestinální obtíže, např. změnu charakteru stolice. Výskyt průjmových obtíží je pozorován u více než 700 účinných látek (1, 2, 3, 5).

Je proto nutné, aby se při výskytu průjmových příznaků po podání nějakého léku odpovědně zvážilo, zda po medicínské stránce je léčba podaným lékem pro pacienta prioritní.

V těch případech, kdy je jasné, že navržená léčba je zcela adekvátní, musíme vzít v úvahu možnost interakce s lékovými příměsmi – laktóza x laktózová intolerance a jiné. V takových případech, kdy pacient má intoleranci k lékovým přísadám, zvažujeme i možnost jiné lékové formy, pokud by byla k dispozici. Nejdůležitější je však vysvětlit pacientovi úlohu podaného

léku pro jeho zdraví s tím, že ve většině případů se jeho průjmová symptomatologie upraví. Pokud to racionální terapie podaného léku dovolí, je možné ve vážných případech dávku upravit a dietními mechanismy ovlivnit průjmové příznaky. Odpovědné posouzení naší terapie a její vysvětlení pacientovi tvoří pak základ úspěšnosti celé léčby (5, 7, 8, 9).

Literatura

1. Lukáš K, Hep A. Akutní průjem u dospělých. Doporučený postup ČLS JEP 2008–2009.
2. Lukáš K. Průjem. Med. pro praxi 2006; 106–110.
3. Berkow R. The Merck manual of diagnosis and therapy. X – Egem 1996; 712–715.
4. Lochmann O. Nežádoucí účinky antiinfekčních léčiv. Praha: Triton 2008; 26–28.
5. Alušik, Š. Klinické projevy nežádoucích účinků léků. Praha: Triton 2001; 77–83.
6. Baldi F, Bianco A, Pardone G, et al. Focus on acute diarrhoeal disease. J.Gastroenterol 2009; 15(27): 3341–3348.
7. Zieglmeier M, Hein T. Lékové interakce. Praha: Triton 2006; VIII–XI.
8. Abraham B, Sellin JH. Drug – induced diarrhoea. Current Gastroenterology 2007; 9: 365–372.
9. Ratnaike RN, Jones TE. Mechanisms of drug-induced diarrhoea in the elderly. Drugs Aging 1998; 13(3): 245–253.

Článek přijat redakcí: 9. 5. 2011

Článek přijat k publikaci: 7. 6. 2011

MUDr. Jindra Lochmannová

Interní klinika FN Motol
Praha 5, V Úvalu 84, 15000
lochon@post.cz
