

Nové možnosti v medikamentózní terapii akutního průjmu u dětí – racecadotril: inhibitor enkefalinázy

MUDr. Peter Szitányi, Ph.D.

Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN, Praha

Akutní gastroenteritida představuje jedno z nejčastějších onemocnění v dětském věku. Racecadotril je nové léčivo rozšiřující terapeutické možnosti léčby dětského průjmu. K léčbě akutních gastroenteritid se doporučuje jeho použití v kombinaci s perorálními rehydratačními roztoky.

Klíčová slova: akutní gastroenteritida, racecadotril.

New possibilities in medical treatment of acute diarrhea in pediatric patients: racecadotril – an enkephalinase inhibitor

Acute gastroenteritis represents one of the most frequent diseases in pediatric patients. Racecadotril is a new drug, which increases the therapeutic possibilities of pediatric diarrhea. The use of racecadotril in combination with oral rehydration solutions (ORS) is recommended for treatment of acute gastroenteritis.

Key words: acute gastroenteritis, racecadotril.

Pediatr. praxi 2013; 14(5): 331–332

Úvod

Akutní průjem představuje i v době současné moderní medicíny závažný zdravotnický a epidemiologický problém. Z definice mluvíme o viry, bakteriemi nebo parazity vyvolaném akutním onemocnění, které se projevuje zvracením a průjmem a může vést k životu nebezpečné dehydrataci. Postižení jsou především kojenci a malé děti, v prvních třech letech života je nejvyšší četnost akutních průjemových onemocnění. Etiologicky se na vzniku akutního průjmu podílejí různí vyvolavatelé, ale až v třetině případů není vyvolávající agens nalezeno (viz tabulka).

Nejčastější příčina akutní gastroenteritidy v pediatrii je virová infekce (viz tabulka).

K přenosu nákazy dochází fekálně-orální cestou, interindividuálním kontaktem a kontaktem s kontaminovanými předměty.

Léčba akutního průjmu je ve většině případů symptomatická a ve velké míře spočívá v zajištění dostatečné hydratace – v rehydrataci.

Rehydratace se řídí stupněm dehydratace, u mírných forem je dostatečná **perorální rehydratace**, v závažnějších případech je nutná rehydratace **parenterální**.

Základem perorální rehydratace jsou tzv. orální rehydratační roztoky (ORS), parenterální rehydratace patří do rukou lékaře v nemocnici.

Ve většině případů infekční gastroenteritida během několika málo dní sama ustoupí. Mluvíme o tzv. „self limited disease“. Pro zkrácení onemocnění či při závažném průběhu se bez medikamentózní podpůrné terapie neobejdeme.

Tabulka 1. Nejčastější vyvolavatele průjmu

Viry	rotaviry, adenoviry, enteroviry, noroviry
Bakterie	<i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Yersinia</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>E. coli</i> (EPEC, ETEC, EIEC, EHEC), <i>Clostridium difficile</i> , <i>Vibrio cholerae</i>
Paraziti	<i>Giardia lamblia</i> , kryptosporidie, <i>Entamoeba histolytica</i>

Medikamentózní terapie průjmů u dětí

V případě potřeby medikamentózní terapie je prokázán účinek následujících léků:

1. Probiotika: nejúčinnější *Lactobacillus rhamnosus* GG a *Saccharomyces boulardii* zkracují dobu trvání průjmu a účinkují i při tzv. post-antibiotických průjmech. Doporučuje se zahájit podávání probiotik hned na začátku onemocnění v dávce 10^{10} CFU po dobu 1 týdne. Probiotika jsou účinnější u virových gastroenteritid, u bakteriálních se efekt jednoznačně neprokázal.
2. Adsorbenty, jako jsou černé uhlí, bismut a diosmektit, sloužící k adsorpci toxinů nebo tekutin, jsou považovány za bezpečné u dětí a kojenců, protože snižují objem stolice a také zkracují dobu trvání průjmu. Jedná se o inertní látky s velkým povrchem, které vážou toxiny. Výhodou je, že se nevstřebávají a jsou účinné i u neinfekčních průjmů např. při dietní chybě, u alimentárních toxikóz. Nevýhodou je, že negativně ovlivňují vstřebávání i jiných léků a vysoké dávky mohou způsobit zácpu.
3. Antibiotika k eliminaci vyvolavatele jsou indikována jen v případě prokázaného bakteriálního agens a při závažném průběhu infekce (systémové poškození, sepsa...) např.

těžké formy shigelózy, salmonelózy, kampilobakterií.

4. Antiemetika, léky snižující motilitu GIT: používají se u dospělých, děti s akutní gastroenteritidou jimi být léčené nemají – zpomalují střevní pasáž, prodlužují setrvávání patogenů v organizmu a mohou průjemovou epizodu prodloužit, což může mít u dětí závažné následky.
5. Novou možností v medikamentózní léčbě a léčivem se zcela novým mechanismem účinku je racecadotril – inhibitor enkefalinázy.

Inhibitor enkefalinázy – racecadotril, patofyziologie a mechanismus účinku

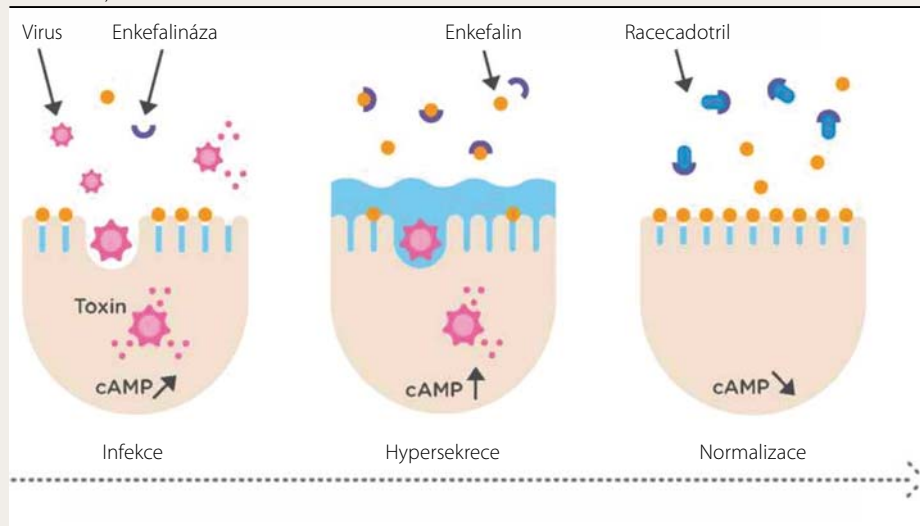
Střevní sekrece je částečně regulována lokálními neurotransmitery – endogenními opioidními peptidy.

Jedněmi z neurotransmiterů jsou enkefaliny, které fyziologicky na úrovni buněčného metabolismu snižují hladinu cAMP a tím snižují intraluminální sekreci vody a elektrolytů.

Enterocyty obsahují enzym enkefalinázu, která hydrolyzuje exo- i endogenní peptidy.

Při průjmu způsobují toxiny produkované viry či bakteriemi a prostaglandiny rozklad enkefalinů enkefalinázou. To má za následek masivní

Obrázek 1. Mechanismus účinku racecadotrilu (Edukační materiál společnosti Abbott, použito s jejím souhlasem)



nárůst cAMP, konsekventně zvýšenou sekreci vody a elektrolytů do střeva.

Mechanismus účinku nového léčiva – racecadotrilu – je zprostředkovan právě selektivní inhibicí enkefalinázy výlučně ve střevě. Racecadotril chrání endogenní enkefaliny před enzymatickou hydrolyzou. Samotnou aktivní látkou je jeho metabolit tiorfan. Racecadotril jako účinný a selektivní inhibitor enkefalinázy prodlužuje antisekreční účinek enkefalinů a zabraňuje intestinální hypersekreci vody a elektrolytů. Racecadotril neovlivňuje bazální sekreční aktivitu enterocytů a nemá vliv na délku střevního tranzitu.

Klinické studie

Již v roce 2001 provedl Cezard a kol. multicentrickou randomizovanou dvojitě zaslepenou a placebem kontrolovanou studii ve Francii, v níž byla srovnávána účinnost a snášenlivost racecadotrilu jako doplňku perorální rehydratační léčby a placeba. Studie se účastnilo 172 dětí ve věku tři měsíce až čtyři roky, které byly hospitalizovány kvůli silnému akutnímu průjmům (≥ 3 vodnaté stolice za den po dobu 72 hodin). U celého vzorku bylo nahlášeno statisticky významné snížení množství stolice po 48 hodinách a 24 hodinách léčby racecadotrilem (60% $P = 0,009$ a 65% $P = 0,026$ v tomto pořadí) v porovnání s placebem. Výskyt nežádoucích příhod byl u obou léčených skupin nhlášen v podobné míře.

Ve Španělsku provedli v roce 2009 Alvarez a kol. další studii za účelem vyhodnocení účinnosti kombinované léčby perorálním

rehydratačním roztokem a racecadotrilem oproti perorálnímu rehydratačnímu roztoku jako monoterapii u dětí ve věku 3 až 36 měsíců trpících akutní gastroenteritidou. Z celkového počtu 148 pacientů bylo 70 randomizováno do skupiny s kombinovanou léčbou a 78 do skupiny s monoterapií. Studie se účastnili pacienti trpící akutní gastroenteritidou, kteří měli za posledních 12 hodin nejméně tři vodnaté stolice. Pacienti byli vyšetřeni na oddělení lékařské pohotovosti.

Skupina léčená kombinovanou léčbou vykázala významný pokles počtu stolic za prvních 48 hodin ($P < 0,0001$). Konzistence stolic se po léčbě kombinovanou terapií zlepšila a také délka trvání průjmu a léčby se snížila ($P < 0,005$; $P < 0,0001$). Po léčbě racecadotrilem bylo zapotřebí méně návštěv oddělení lékařské pohotovosti. Také klesl počet hospitalizací v průběhu 24 až 48 hodin od zahájení léčby.

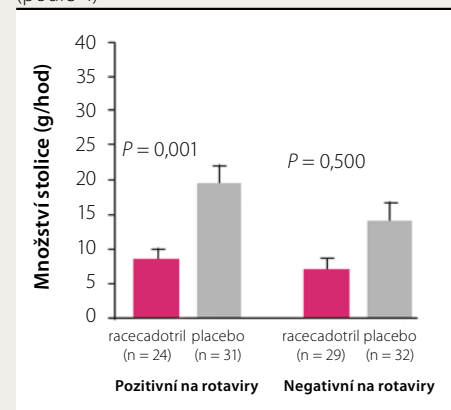
U kojenců mladších tří měsíců nebyly zatím prováděny žádné klinické studie.

Dávkování racecadotrilu

Je určen pro léčbu průjmu u dětí starších 3 měsíců. Po perorálním podání se racecadotril rychle vstřebává.

Racecadotril se podává perorálně spolu s perorální rehydratací. Doporučená dávka se určuje podle tělesné hmotnosti, tj. 1,5 mg/kg při jednom podání léku. Po úvodní dávce následují tři dávky v průběhu dne. U dětí pod 9 kg: 10 mg racecadotrilu 3x denně, u dětí od 9 kg do 13 kg:

Obrázek 2. Množství stolice (g/hod) do 48 hodin u pacientů pozitivních a negativních na rotaviry (podle 4)



20 mg racecadotrilu 3x denně, u dětí od 13 kg do 27 kg: 30 mg racecadotrilu 3x denně, u dětí nad 27 kg: 60 mg 3x denně. Léčba by neměla přesáhnout sedm dní.

Závěr

Racecadotril představuje nové léčivo rozšiřující terapeutické možnosti léčby dětského průjmu. Působí přímo na patofyziologický mechanismus akutního průjmu, tj. hypersekreci, tím obnovuje běžnou rovnováhu vody a elektrolytů. Díky specifickému působení výlučně ve střevě zajišťuje účinnou léčbu bez vedlejších účinků. Jeho působení má rychlý nástup, a tudíž zajišťuje rychlou symptomatickou úlevu. K léčbě akutních gastroenteritid se doporučuje jeho použití v kombinaci s perorálními rehydratačními roztoky.

Literatura

1. Schwartz JC. Racecadotril: a new approach to the treatment of diarrhoea. *Int J Antimicrob Agents*, 2000; 14: 75–79.
2. Alvarez GC, Simon GP, Castro LT, et al. Effectiveness of racecadotril in the treatment of acute gastroenteritis. *Acta Paediatr Esp*. 2009; 67(3): 117–122.
3. Guarino A, et al. ESPGHAN/ESPID Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *JPGN* 2008; 46: S81–122.
4. Cezard JP, Duhamel JF, Meyer M, et al. Efficacy and tolerability of racecadotril in acute diarrhoea in children. *Gastroenterology* 2001; 120: 799–805.

MUDr. Peter Szitányi, Ph.D.

Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 2, 121 09 Praha 2
peter.szitanyi@vfn.cz