

Možnosti managementu akutního průjmu u dětí

MUDr. Peter Szitányi, Ph.D.

Klinika dětského a dorostového lékařství VFN a 1. lékařské fakulty UK, Praha

Akutní gastroenteritida/průjem představuje jedno z nejčastějších onemocnění v dětském věku. Jeho správný management lze považovat za základ péče o pediatrické pacienty. Rehydratace a prevence zůstávají v popředí, adjuvanční medikamentózní léčba doplňuje komplexní terapeutický přístup.

Klíčová slova: akutní gastroenteritida/průjem, rehydratace, medikamentózní léčba.

Management of acute gastroenteritis in children

Acute gastroenteritis/diarrhea represents one of most frequent diseases in childhood age. Correct management of AGE is considered as a standard care in pediatrics. Rehydration and prevention remain the main treatment tools, adjuvant therapy could complete the complex therapeutical approach.

Key words: acute gastroenteritis/diarrhea, rehydration, pharmacological therapy.

Průjem je definován jako neformovaná stolice více než 3x za den, případně vodnatá stolice s překotným vyprázdněním a s přetrvávajícím nutkáním. Normální hodnota tekutin ve stolici je 10 ml/kg a den u dětí, a 200 g/den u dospělých.

Akutní gastroenteritida (AGE) je definována jako snížení konzistence stolice a/nebo zvýšení frekvence stolic event. s horečkou a zvracením. Akutní průjem obvykle trvá méně než týden a spontánně odezní.

Nekomplikovaný akutní průjem obvykle nevyžaduje zásadní terapeutický přístup. Jedná se o tzv „self limited disease“. Vzhledem k tomu, že je často provázen zvracením, zvyšuje se riziko dehydratace hlavně u dětí a u starších lidí. Dehydratace představuje hlavní riziko akutního průjmu.

Nemocného lze hydratovat perorálně nebo i parenterálně. Protože při průjmu dochází nejen ke ztrátám vody, ale i ke ztrátě některých elektrolytů, zejm. sodíku a draslíku, je nutné tyto ztráty hradit.

Průjem rozlišujeme podle délky trvání:

■ Akutní průjem – přichází náhle a běžně trvá pár dní (max. 2 týdny).

■ Chronický průjem – přetrvává více než 2 týdny.

Podle etiologie: nejčastější je infekční průjem a jeho možné příčiny jsou v tab. 1. Možné neinfekční příčiny průjmu jsou uvedeny v tab. 2.

Emoční/psychogenní průjem není zařazen do žádné z kategorií.

Podle patofyziologie:

■ **Sekreční průjem** je způsoben tím, že jsou do lumen střeva zvýšenou měrou secernovány některé látky, které doprovází i voda. Nejčastěji je sekreční průjem vyvolán následujícími faktory:

- Některé bakteriální toxiny (enterotoxiny).
- Infekce některými enteroviry.
- Porucha vstřebávání žlučových kyselin nebo tuků, které v distálních partiích vede ke dráždění střeva.
- Dráždivá projímadla typu ricinový olej.

Tab. 1. Příčiny infekčního průjmu

Virové infekce	Bakteriální infekce	Parazitární infekce
rotavirus	Ecoli enterotoxické, enteropatogenní, enteroinvazivní, enterohemoragické	Gardia
adenovirus	Shigela	Entamoeba
norovirus	Salmonela	Cryptosporidium
astrovirus	Campylobacter	
	Yersinia	
	Clostridium	
	Klebsiela	
	Vibrio	

- Působení některých hormonů např. serotonin.
- Porucha autonomní nervové signalizace, ke které může dojít v důsledku autonomní neuropatie např. u nekompenzovaného diabetu.
- **Osmotický průjem** je dán nahromaděním osmoticky aktivních látek ve střevě, díky tomu dochází k fyzikálně-chemickému přesunu vody do střevního lumen. To vede jednak k objemným vodnatým stolicím a k jejich zrychlenému vyprazdňování. Nejčastěji je osmotický průjem vyvolán následujícími faktory:
 - Požití osmoticky aktivních a špatně vstřebatelných roztoků, např. některá sladidla nebo osmotická projímadla.
 - Poruchy funkce některých střevních enzymů zajišťujících transport látek ze střevního lumen.
 - Poruchy disacharidáz. Zejména je poměrně častá porucha laktázy, která se projevuje netolerancí mléka, resp. mléčného cukru laktózy.
 - Snížení střevní plochy schopné transportu látek, například po chirurgickém odnětí části střeva.
- **Průjem při postižení struktury střevní stěny** se objevuje obvykle u zánětlivých stavů, při kterých dochází k výrazným změnám střevní stěny:
 - Idiopatické střevní záněty (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, celiakie).
 - Některé střevní infekce (salmonelóza)
 - Ischemické změny střevní stěny.
- **Průjem ze zvýšené motility** je průjem v důsledku zrychleného posunu tráveniny střevem. Nejčastěji je takový průjem způsoben následujícími stavy:
 - Stav po resekci žaludku, střeva.
 - Thyreotoxikóza
 - Syndrom dráždivého tračníku.

Průjem lze rozdělit i podle věku:

Pravděpodobné příčiny průjmu v jednotlivých věkových kategoriích jsou uvedeny v tab. 3.

Klinické projevy průjmu

Akutní průjmovité onemocnění je definováno náhlým začátkem a relativně krátkým průběhem. Klinický průběh může být částečně ovlivněn vyvolavatelem, ale projevy a léčebný

Tab. 2. Neinfekční příčiny průjmu

Poruchy GIT, trávení a vstřebávání	Léky	Potravinové alergie
deficit laktázy (prim./sekundární)	post. ATB průjem	ABKM
NEC	laxativa	ostatní specifické (soja,...)
m. Hirschsprung	cytostatika	
IBS		
dietní chyba, nevhodná strava		

Tab. 3. Možné příčiny průjmu v jednotlivých věkových kategoriích, vyjma infekčních, které jsou nejčastější (Tab. 1).

Kojenci	Mladší děti	Starší děti
ABKM	IBS	IBS
celiakie	intolerance laktózy	IBD
cystická fibróza (CF)	celiakie	celiakie
postenteritický, ATB	IBD	postenteritický, ATB
Syndrom krátkého střeva (SBS)	paradoxní průjem při obstrukci	paradoxní průjem při obstrukci
nadměrná konzumace ovocných šťáv	imunodeficit (P/S)	nadužívání projímadel
metabolická onemocnění	nádory se sekreční hormonální aktivitou	hypertyreóza
Munchausenův sy (By-proxi)	eosinofilní GIT-ida	onkologická radioterapie

postup jsou většinou shodné. Oboje závisí na stupni dehydratace. Jednoduše řečeno, stupeň dehydratace rozhoduje o způsobu rehydratace.

Diagnostika akutních průjmů

V případě potřeby diagnostiky je základem bakteriální, virologické a případně i parazitologické vyšetření stolice. U některých infekcí lze prokázat toxin (rotavirus, clostridium) nebo provést sérologické vyšetření (yersinie). Bakteriální původce akutních infekčních průjmů lze prokázat kultivací na běžných půdách s výjimkou kampylobakterů, *Clostridium difficile* a *Vibrio cholerae*, které vyžadují pro kultivaci speciální půdy.

Dehydratace

Dehydrataci lze rozdělit podle ztráty tělesné hmotnosti na lehkou, kdy je ztráta tělesné hmotnosti u dětí do 5 %, středně těžkou 5–10 % a těžkou, u které je ztráta tělesné hmotnosti dítěte nad 10 %.

Klinické známky dehydratace se liší podle stupně dehydratace: vpadlá velká fontanela, oschlé sliznice dutiny ústní a jazyku, vpadlé halonované oči (facies hippocratica), nepřítomnost slz při pláči, žízeň, snížený kožní turgor, centralizace oběhu s periferní vazokonstrikcí, tachykardie, tachypnoe, oligurie až anurie, bledá a chladná akra, prolongovaný periferní kapilární návrat více jak 2 sekundy, špatně hmatný pulz na periférii, celková hypotonie, hypotenze, předrážděnost nebo apatie až porucha vědomí, křeče (viz. tab. 4).

Rehydratace

Potřebu tekutin zpravidla vypočítáváme na prvních 24 hodin. Jedná se o součet:

- vstupního deficitu tekutin (ztráta hmotnosti)
- fyziologické denní potřeby tekutin
- průběžných patologických ztrát (zvracení, průjem, horečka...)

Bazální množství tekutin je počítáno podle vzorce:

- 100 ml/kg pro prvních 10 kg TH
- 1000 ml + 50 ml/kg pro dalších 10 kg TH (10–20 kg TH)
- 1500 ml + 20 ml/kg pro každý další kg TH nad 20 kg TH.

V případě těžké dehydratace, je nutné zajištění periferního žilního vstupu a zahájení časné parenterální rehydratace.

Zahajujeme bolusem 20 ml/kg TH během první hodiny. V případě hypovolemického šoku s hypotenzí nelze uvádět jakékoli objemy. Hypotenze je stav bezprostředně ohrožující život, proto musíme podat „co nejvíce“ tekutin a „co nejrychleji“ k úpravě cirkulace a hodnot krevního tlaku.

Dále během prvních 8 hodin uhradíme polovinu vypočtené denní potřeby a k tomu hradíme průběžné patologické ztráty. V následujících 16 hodinách uhradíme druhou polovinu vypočtené denní potřeby a k tomu opět připočteme hrazení průběžných ztrát.

Navíc korigujeme hladiny iontů.

INZERCE

Tab. 4. Klasifikace dehydratace dle ztráty tělesné hmotnosti (TH) a klinických projevů

Lehká dehydratace	Střední dehydratace	Těžká dehydratace
(pokles hmotnosti: 5 % u dětí < 1 rok, 3–6 % u dětí > 1 rok)	(pokles hmotnosti: 5–10 % u dětí < 1 rok, 6–9 % u dětí > 1 rok)	(pokles hmotnosti: nad 10 % u dětí < 1 rok, nad 9 % u dětí > 1 rok)
dítě při vědomí, neklidné, má žízeň	<ul style="list-style-type: none"> podrážděnost × letargie velká žízeň suché sliznice vpadlá velká fontanela u kojenců vpadlé a halonované oči snížený kožní turgor periferní vazokonstrikce oligurie rozdíl mezi centrální a periferní teplotou o > 2°C snížená sekrece slz 	<ul style="list-style-type: none"> těžká porucha vědomí hypovolemický šok, hypotenze anurie klidová tachykardie a špatně hmatný tep na periferních arteriích kapilární návrat po anemizaci kůže > 2 sec. stojící kožní řasa výrazně vpadlá velká fontanela u kojenců

Výpočet deficitu Na a K:

- Natrium = (normální S-Na – aktuální S-Na) × 0,6 × kg TH
- Kalium = (normální S-K – aktuální S-K) × 0,3 × kg TH

Perorální rehydratace a realimentace

Doporučení pro terapii lehké a střední dehydratace u gastroenterokolitid je podle tří nejvýznamnějších společností – European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGHAN), American Academy of Pediatrics (AAP) a World Health Organization (WHO) – v podávání orálních rehydratačních roztoků (ORS).

Děti dostávají orální rehydratační roztok (ORS), který obsahuje 60 mmol/l sodíku, 20 mmol/l draslíku, 25 mmol/l chloridu, 10 mmol/l citrátu, 74–111 mmol/l glukózy a s osmolalitou 200–250 mosmol/l. Rehydratační roztok se podává po malých množstvích v dávce 30–100 ml/kg během 3–4 hodin. Při odmítání nebo zvracení se může roztok podávat kontinuálně nazogastriickou sondou. Kojení kojenci jsou dále kojeni. Mezi jednotlivými kojeními je podáván rehydratační roztok po malých množstvích.

Intravenózní rehydratace je indikována při těžké dehydrataci (≥ 10 % ztráta na váze), zastřeném vědomí, selhávajícím krevním oběhem nebo selhání perorální rehydratace (viz výše).

Realimentace

Způsob realimentace závisí na věku dítěte. U kojenců živěných mateřským mlékem se kojení nepřerušuje. U kojenců živěných uměle začínáme odvary a postupně zařazujeme mléko, které dítě pilo před onemocněním, někdy je vhodné použít mléko s nízkým obsahem laktózy

Tab. 5. ATB indikována ve specifických případech a vyvolavatelích

Vyvolavatel	ATB
<i>Salmonella spp.</i>	Trimetoprim-Sulfametoxazol, Ceftriaxon
<i>Campylobacter spp.</i>	Azitromycin, Doxycyclin
<i>Clostridium difficile</i>	Metronidazol, Vancomycin p.o.
<i>Giardia, Entamoeba</i>	Metronidazol
<i>Vibrio cholerae</i>	Azitromycin, Doxycyclin

(tzv. low lactose). U starších kojenců lze podat rohlíky, banány, nastrohaná jablka, bramborovou či rýžovou kaši a zeleninovou polévku.

Časná realimentace je důležitá pro zhojení změn na střevní sliznici, pro úpravu střevní permeability. S realimentací se začíná 3–4(–6) hodin po zahájení rehydratace.

Prevence akutních průjmů

V širším slova smyslu můžeme jako prevenci nákazy chápat zamezení kontaktu s již nemocným pacientem, jeho okolím, nebo izolaci nemocného dítěte, dostatečnou hygienu rukou ošetřujícího personálu, dezinfekci povrchů, podlah apod. V poslední době však máme i možnost vakcinace proti rotavirům, nejčastějšímu agens vyvolávajícímu dětské průjmy. Vakcinace se provádí již od r. 2006, na trhu jsou dvě vakcíny doporučené evropskými pediatrickými společnostmi i WHO.

Medikamentózní léčba

Antiemetika – (ondasetron, metoklopramide, domperidone...)

Nejsou běžně doporučována v terapii AGE, v metanalytické studii se ukázalo, že jeho použití snížilo riziko protrahovaného zvracení, potřebu intravenózní rehydratace i nutnosti hospitalizace. Vzhledem k prodloužení QT intervalu a riziku arytmií se doporučuje monitorace hladin elektrolytů a EKG u dětí léčených ondasetronem. Stejně limitace platí pro domperidone, navíc je kontraindikováno

váno současné užívání léků prodlužujících QT interval a inhibitorů cytochrom P-450.

Adsorbencia – (aktivní uhlí – Carbo Medicinalis, Diosmectite, cholestyramin...)

Adsorbenty jsou obecně považovány za bezpečné u dětí a kojenců, vážou se s hlenem sliznice střeva a odvádí exo-/endo-toxiny, viry i bakterie z těla, 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.

Probiotika

Definice probiotik vychází z řeckého „pro bios“ – příznivé pro život. Jedná se o živé mikroorganismy se schopností kolonizovat střevo, modifikovat střevní mikroflóru a tím příznivě ovlivňovat zdravotní stav hostitele.

Lidské střevo je osídleno komplexní mikrobiální flórou, která se během života mění. Plod a jeho střevo jsou sterilní. Bakteriální osídlení začíná krátce po narození a následně se rozvíjí během prvních let života, vyvíjí se až do dospělosti, to vše v závislosti na mnoha faktorech.

Probiotika jsou obecně živé mikroorganismy (mono- či vícenásobkové), které prospěšně ovlivňují svého hostitele. Probiotika musí mít

schopnost osídlit a udržet se v dostatečném množství ve střevě hostitele a musí mít klinicky prokazatelný pozitivní vliv na zdraví jedince.

Mechanismus účinku probiotik je multifaktorální: probiotika procházejí bez poškození horní části gastrointestinálního traktu, kolonizují střevo a společně s přirozenou střevní mikroflórou chrání vnitřní prostředí GIT před patogenními mikroorganismy. Produkují antimikrobiálně působící látky (kyselina mléčná, kyselina octová, peroxid vodíku); soutěží se střevními patogeny o živiny, obsazují stejné receptory, stabilizují tím střevní slizniční bariéru, snižují střevní pH, produkují mastné kyseliny s krátkým řetězcem, které jsou zdrojem výživy pro enterocyty. Probiotika podporují využití minerálních látek z potravy, především vápníku, fosforu a železa, ovlivňují zpětnou resorpci žlučových kyselin. Zároveň mohou syntetizovat některé vitaminy (thiamin, riboflavin, pyridoxin, kyanokobalamin, niacin, kyselinu listovou a kyselinu pantotenovou). Probiotika mají lokální i celkové imunostimulační účinky (produkce sekrečních IgA, cytokinů, aktivace makrofágů...).

Běžně se indikují u virových AGE, cestovatelských průjmů a preventivně i u postATB průjmů. Obecně je účinek jednotlivých probiotik závislý na použitém probiotiku (sacharomyces boulardii, lactobacillus reuteri a GG, bifidobacterium bifidum) a dávce (nad 1010 CFU denně).

Kromě pozitivních účinků se v literatuře zmiňují i možná rizika podávání probiotik, zvláště v určitých exponovaných populacích (kriticky nemocní, nedonošení novorozenci, imunokompromitovaní pacienti...), souvisejících hlavně s translokací bakterií za střeva a následnou sepsí.

Řešením by mohlo být používání tzv. tyndalizovaných bakterií (tyndalizovaná probiotika), což jsou inaktivované bakterie neschopné metabolismu a množení. Proces tyndalizace je fyzikálně-chemické zpracování probiotik, opakovanými cykly zahřívání, tzv. přerušovaná sterilizace. Proceduru již v roce 1877 popsal britský lékař John Tyndall, byla určena pro úpravu termolabilních roztoků bílkovin. Tyndalizované bakterie si ponechávají pozitivní účinky probiotik a nenesou rizika probiotik – translokace střevní stěnou do krve, začlenění genů antibiotické rezistence do genomu. Další výhodou je zajištění delší doby použitelnosti přípravků.

Anti-sekretorika – Racecadotril

Působí na opiátové receptory, utlumuje vylučování tekutin.

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.

Racecadotril chrání endogenní enkefaliny před enzymatickou hydrolýzou. Samotnou aktivní látkou je jeho metabolit tiorfan. Racecadotril prodlužuje antisekreční účinek enkefalinů a zabráňuje intestinální hypersekreci vody a elektrolytů. Racecadotril neovlivňuje bazální sekreční aktivitu enterocytů a nemá vliv na délku střevního tranzitu.

Antimotilitní léky – Loperamide

Zpomaluje peristaltiku střev, zvyšuje tonus análního svěrače, v časném dětském věku nejsou doporučovány.

Mechanismem účinku opioidů je inhibice uvolňování acetylcholinu v intramurálních nervových pleteních GIT (anticholinergní aktivita) na základě stimulace opiátových receptorů. Nevýhodou těchto látek je neselektivní působení na opiátové receptory (včetně CNS) spojené se vznikem nežádoucích reakcí CNS a tolerance. Selektivní léčiva naproti tomu ovlivňují především receptory v GIT – výrazně snižují sekreci v tlustém střevě a relaxují hladkou svalovinu stěny střeva, zpomalují pasáž. Loperamide je opioidní agonista α -receptor působí na μ -opioidní receptory v plexus myentericus tlustého střeva; sám o sobě nemá vliv na centrální nervový systém. Kromě již zmíněných účinků zvyšuje rovněž napětí análních svěračů a svaloviny aborální části tračnicku.

Střevní dezinficiencia

Patří sem kloroxin a nifuroxazid. Kloroxin má bakteriostatické, antiprotozoární a fungistatické vlastnosti.

Nifuroxazid je chemoterapeutikum, které se po požití prakticky nevstřebává, působí jen ve střevě a nelze ho tedy použít u systémových infekcí. Může být účinný na většinu mikroorganismů vyvolávajících střevní infekce, nenarušuje střevní mikroflóru ani nevyvolává bakteriální rezistenci. Je určen pro děti od 6 let a dospělé, neměl by být podáván během těhotenství, u kojících žen je možné jen krátkodobé podávání.

Tyto léky jsou vhodné jen u některých průjmovitých bakteriálních průjmů, u virových nemají opodstatnění.

Antibiotická terapie

Vzhledem k tomu, že většina gastroenterokolitid je virového původu, podáváme ATB výjimečně. Jedná-li se o prokázané bakteriální onemocnění, pak podáváme antibiotika pouze v případě, probíhá-li onemocnění septicky (systémová závažná odpověď, způsobená bakteriemi v krevním oběhu) nebo s komplikacemi, ať už lokálními nebo mimostřevními. V tabulce č. 5 uvádím základní indikace. V ostatních případech, pokud se nejedná o pacienta s poruchou imunity, stačí stejně jako v případě virového onemocnění obecně podpůrná léčba.

Tanát želatiny

Tanát želatiny je komplex želatiny a kyseliny taninu živočišného původu. Želatina je čistě přírodní bílkovina, snadno trávená, bez cholesterolu, zápachu nebo chuti. Želatina obsahuje 84–90 % kolagenového proteinu a 1–2 % minerálních solí a zbytek je voda.

Taniny jsou obecně považovány za adstringencia, působící konstringentně na proteiny sliznic i kůže, mají antibakteriální a antioxidační vlastnosti. Želatina mechanicky chrání sliznici.

Tanát želatiny díky svému mechanismu účinku – chrání sliznici a její bariérovou funkci, napomáhá obnovovat fyziologickou funkci střev. Vytváří mechanický biofilm na sliznici střeva a tím ochraňuje střevní stěnu a obnovuje její bariérovou funkci. Zabráňuje rozvoji zánětlivého procesu ve stěně střeva a napomáhá eliminaci škodlivých látek ze střeva tím, že podporuje jejich rychlejší odchod z těla.

Lze ho použít ve všech věkových kategoriích, včetně novorozenců a tím, že se nevstřebává nemá negativní systémové účinky. Neovlivňuje ani vstřebávání ostatních léků a jeho použití není časově omezené (délka podávání).

Poslední meta-analýza ukázala snížení počtu stolic již za 12 hodin, navíc i zlepšení konzistence stolice a trvání průjmu. Nebyly zaznamenány žádné negativní účinky. Jedná se o novou substanci se slibnými výsledky u dospělých i dětí. V kombinaci s ORS a probiotiky ho lze použít již v nejmladších věkových kategoriích.

Závěr

Akutní gastroenteritida a průjem jsou běžnými nemocemi dětského věku. Jejich zvládnutí je většinou v rukou rodičů, praktických pediatrů v primární péči a v případě potřeby i pediatrů v nemocnicích

– v sekundární a terciární sféře. Základem terapie i nadále zůstává rehydratace a korekce ztrát tekutin a minerálů. Navíc máme k dispozici i medikamentózní terapii, která může zkrátit a zmírnit průběh onemocnění, snížit počet vodnatých stolic.

Závěrem bych krátce zmínil, že diagnostika a management **chronického průjmu** je komplikovanější, liší se v závislosti na věku a příčině.

Pro ilustraci zde uvádím alespoň některé z klinicky relevantních příčin: pankreatická insuficience, cystická fibróza, intolerance

sacharidů, acrodermatitis enteropatica (Zn), syndrom krátkého střeva (SBS), exsudativní enteropatie – střevní lymfangiektazie, autoimunitní enteropatie, chronická granulomatóza, mikrovilózní atrofie, intraktabilní průjem.

Obecně je chronický průjem vzácnější a často provázený přítomností malabsorbčního syndromu, někdy s nutností parenterální výživy.

Použité zkratky

■ ABKM – alergie na bílkovinu kravského mléka,

- AGE – akutní gastroenteritida
- ATB – antibiotika
- CF – cystická fibróza
- CNS – centrální nervový systém
- GIT – gastrointestinální trakt
- IBD – nespecifický střevní zánět
- IBS – syndrom dráždivého tračníku
- ORS – orální rehydratační roztok
- NEC – nekrotizující enterokolitida
- SBS – syndrom krátkého střeva
- TH – tělesná hmotnost.

LITERATURA

1. Simakachorn N, Pichaiat P, Rithipornpaisarn P, Kongkaew Ch, Tongpradit P, Varavithya W. Clinical Evaluation of the Addition of Lyophilized, Heat-Killed Lactobacillus acidophilus LB to Oral Rehydration Therapy in the Treatment of Acute Diarrhea in Children. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2000; 30(1): 68–72.
2. World Health Organization. The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers. 4th revision. WHO, 2005.
3. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *J Ped Gastroent Nutr* 2008; 46: 81–122.
4. Novák I, et al. Intenzivní péče v pediatrii. Praha: Galén 2008: 453–467.
5. Dupont C, Vernisse B. Antidiarrheal effects of diosmectite in the treatment of acute diarrhoea in children: a review. *Paediatr Drugs* 2009; 11(2): 89–99.
6. Dupont Ch, Kok Foo JL, Garnier P, et al. Oral Diosmectite Reduces Stool Output and Diarrhea Duration in Children With Acute Watery Diarrhea. *Clin Gastroent Hepat* 2009; 17(4): 456–462.
7. Santos M, Maranon R, Miguez C, et al. Use of racecadotril as outpatient treatment for acute gastroenteritis: a prospective, randomized, parallel study. *J Pediatr* 2009; 155: 62–67.
8. Salari P, Nikfar J, Abdollahi M, et al. A meta-analysis and systemic review of the effect probiotics in acute diarrhea. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2012; 11(1): 3–14.
9. Churgay CA, Aftab Z. Gastroenteritis in children.: Part II. Prevention and management. *Am Fam Physician* 2012; 85(11): 1066–1070.
10. Nové možnosti v medikamentózní terapii akutního průjmu u dětí – racecadotril: inhibitor enkefalinázy. *Pediatr. praxi* 2013; 14(5): 331–332.
11. Probiotika a prebiotika, současná situace z hlediska pediatrii. *Lékařské listy* 2013; (9): 9–10.
12. 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. *JPGN* 2014; 59: 132–152.
13. Infekce v gastroenterologii a hepatologii. Postgraduální gastroenterologie & hepatologie. 2017; 3(1): 6–18.
14. Bafeta A, Koh M, Riveros C, Ravaut P. Harms Reporting in Randomized Controlled Trials of Interventions Aimed at Modifying Microbiota: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2018; 169(4): 240–247.
15. Aloï M, Mennini M. Efficacy of gelatin tannate for acute diarrhea in children: a systematic review and meta-analysis. *J. Comp. Eff. Res.* 2019, 8(2): 91–102.
16. Drugs in Focus: The Use of Racecadotril in Paediatric Gastrointestinal Disease. Pienar C, Benninga MA, Broekaert I, Dolinsek J, Mas E, Miele E, Orel R, Ribes-Koninckx C, Thomassen RA, Thomson M, Tzivinikos Ch, Thapar N. *JPGN* 2020, 70(2): 162–164.