

**Laxativa**  
**= látky užívané k terapii obstipace (zácpy)**

© doc. PharmDr. Oldřich Farsa Ph.D.  
Ústav chemických léčiv, FaF VFU Brno  
2015

## Rozdělení laxativ podle mechanismu (a místa) účinku

- 1) Osmoticky působící laxativa (špatně vstřebatelné soli, oligosacharidy, cukerné alkoholy)
- 2) Deriváty triarylmethanu
- 3) Látky ↓ resorpci  $\text{Na}^+$  v tlustém střevě  $\Rightarrow$  nahromadění vody tamtéž (*Oleum ricini*, anthraglykosidy)
- 4) Periferní antagonisté opioidních receptorů
- 5) Látky změkčující (tekutý parafin)
- 6) Bobtnající (slizotvorné) látky – nevstřebatelné polysacharidy (*Semen lini*, pšeničné otruby, methylcelulosa)

## Obecné problémy laxativ

- možnost návyku, nutnost chronického užívání
- ztráta elektrolytů, především  $\text{K}^+$  (důležitý pro motilitu střev)

## 1. Osmoticky působící laxativa

- způsobují osmotické nahromadění vody v tlustém střevě

### Špatně vstřebatelné anorganické soli

**MgSO<sub>4</sub>·7 H<sub>2</sub>O** „hořká sůl“

Sennagran<sup>®</sup> gra (+ laxativní drogy)

**Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10 H<sub>2</sub>O** „Glauberova sůl“

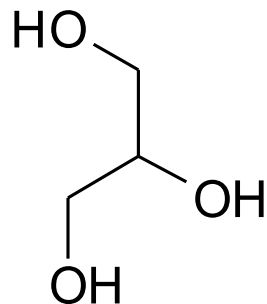
Fortrans<sup>®</sup> plv.

- též *magistraliter* přípravky a minerální vody

# 1. Osmoticky působící laxativa – pokračování

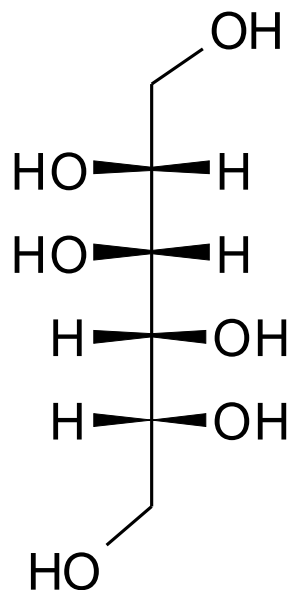
## Cukerné alkoholy

1. aplikace p.o. nebo p.r.

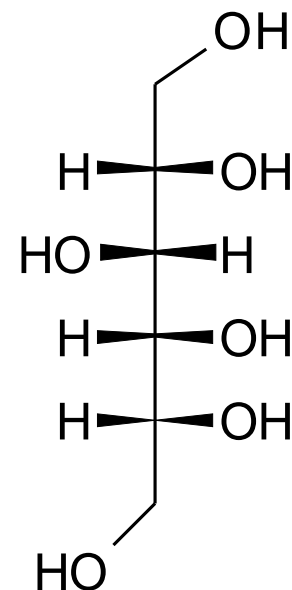


**glycerol**

*Suppositoria glycerini*



**D-mannitol**



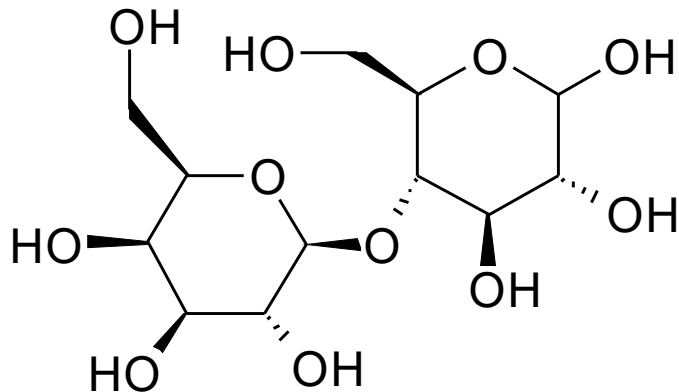
**D-sorbitol**

syn. **D-glucitol**

Yal<sup>®</sup> sol.

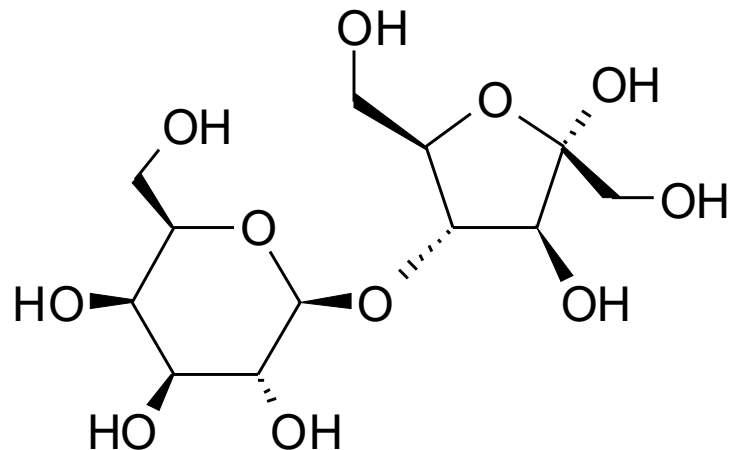
# 1. Osmoticky působící laxativa – pokračování

## Oligosacharidy



### **laktosa**

4-O-β-D-galaktopyranosyl-D-glukosa



### **laktulosa**

4-O-β-D-galaktopyranosyl-D-fruktosa

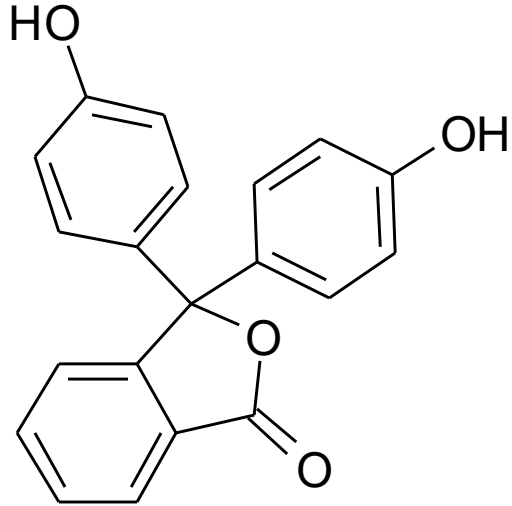
- nevstřebává se, člověk nemá enzym pro štěpení

- chronická obstipace

Duplalac® sir.

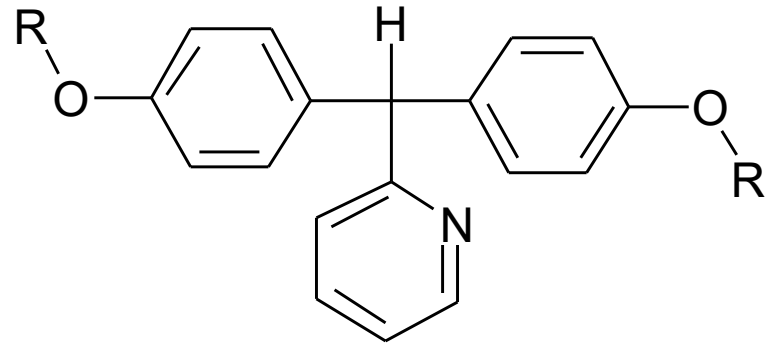
## 2. Deriváty triarylmethanu

- předpokládáno přímé působení na Auerbachův myenterický plexus



### fenolftalein

Confetto falqui® (+ *Pruni fructus*  
jako zdroj K<sup>+</sup>)



R = -COCH<sub>3</sub>

**bisakodyl**

Fenolax® tbl. obd.

R = -SO<sub>3</sub>Na

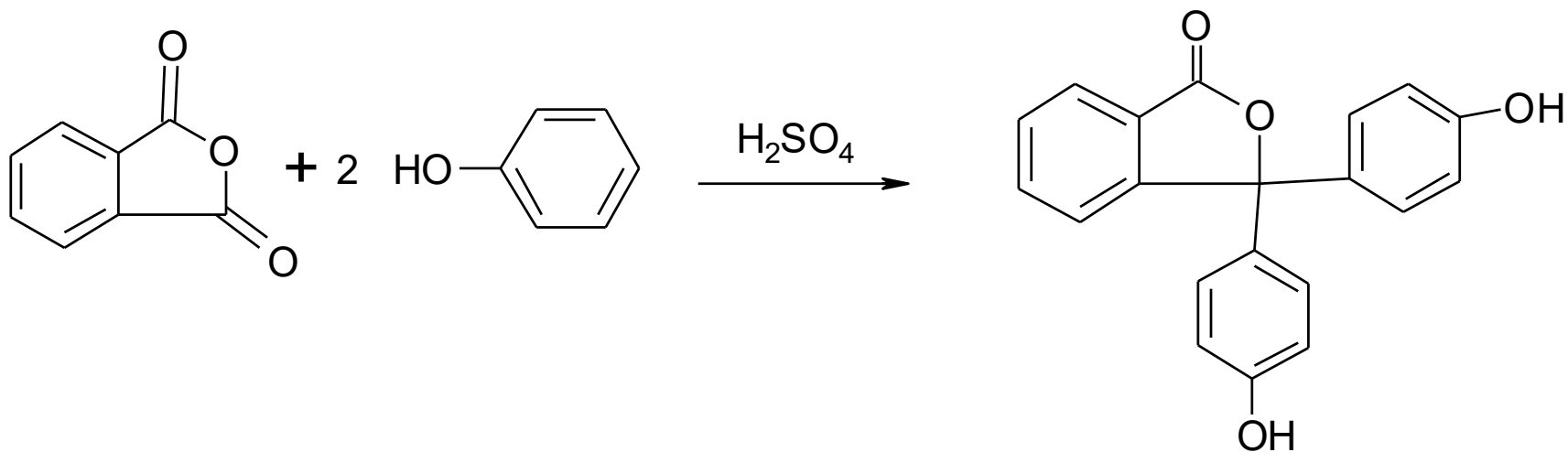
**pikosulfát (pikosíran) sodný**

Darmol® past.

- rychleji účinný

- obě látky jsou proléčiva; účinný je volný difenol

## Syntéza fenolftaleinu

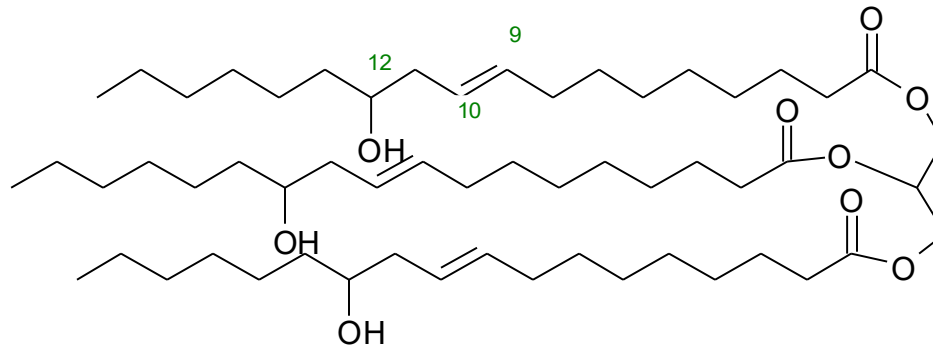


3,3-bis(4-hydroxyfenyl)benzo[c]furan-1(3H)-on

**fenolftalein**

### 3. Látky ↓ resorpci Na<sup>+</sup> v tlustém střevě

#### Ricinový olej

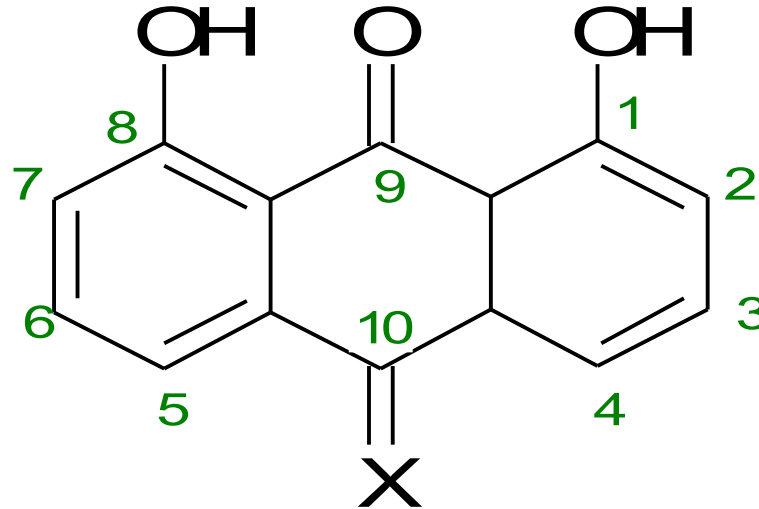


- *Ricini oleum virginale* ČL 2009
- převážně triester glycerolu s ricinolejovou kys. (85 – 92 %)



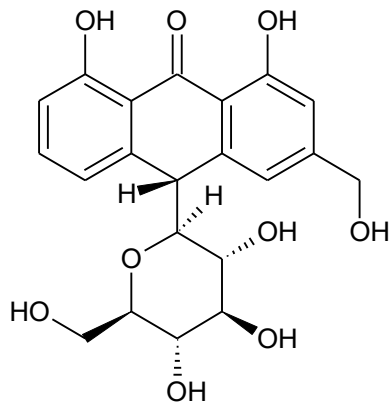
## Anthraglykosidy

- aglykony založené na anthronovém nebo anthrachinonovém skeletu
  - rostlinného původu (*Aloe, Rheum, Cassia, Frangula ...*)
  - sacharid: většinou glukosa

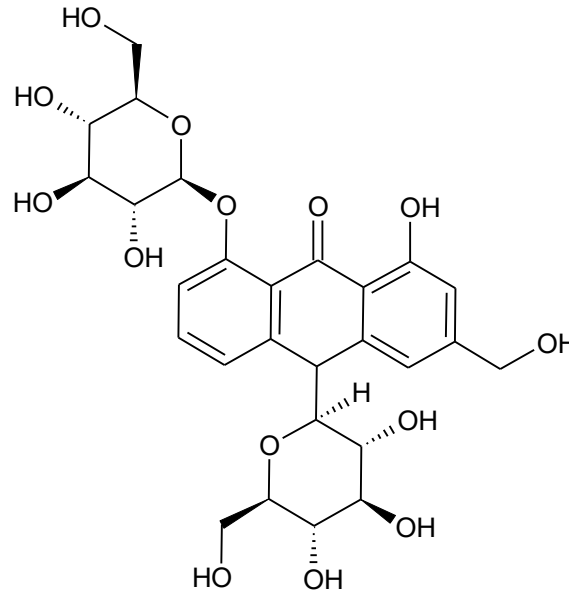


- $X = H_2$  **1,8-dihydroxyanthron** = 1,8-dihydroxy-4a,10-dihydro-9aH-anthracen-9-on
- spojením dvou molekul v polohách 10, 10' vznikají tetrahydrodianthrony
- $X = O$  **1,8-dihydroxyanthrachinon** = 1,8-dihydroxy-4a,9a-dihydroanthrachinon
- pro účinek nezbytné -OH nejméně v polohách 1 a 8

## Deriváty 1,8-dihydroxyanthronu

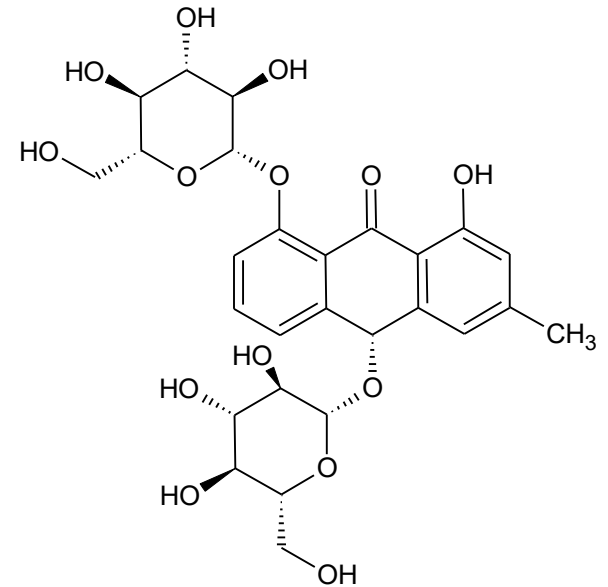


**aloin**  
C-C glykosid



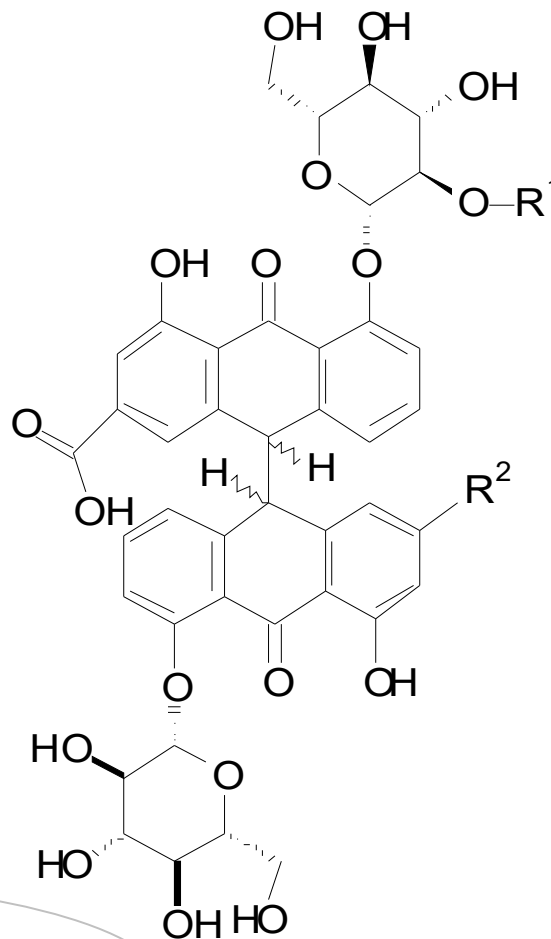
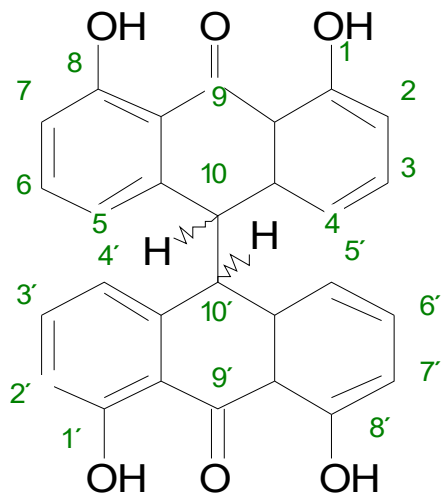
**kaskarosid D**

z *Rhamnus purshianus*  
Krenn L. et al., Chem.  
Pharm.Bull.52, 391  
(2004)



z *Rheum emodi*  
Manitto P. et al.,  
**J.Chem. Soc.**  
Perkin **14**,  
1577(1993)

# Tetrahydroxydianthron a jeho deriváty



$R^1 = H, R^2 = COOH, 10R, 10'R$

**sennosid A**

Tiasen<sup>®</sup> drg. (A+B)

$R^1 = H, R^2 = COOH, 10R, 10'S$

**sennosid B**

$R^1 = H, R^2 = CH_2OH, 10R, 10'$

$R$

X-Prep<sup>®</sup> sol.

**sennosid C**

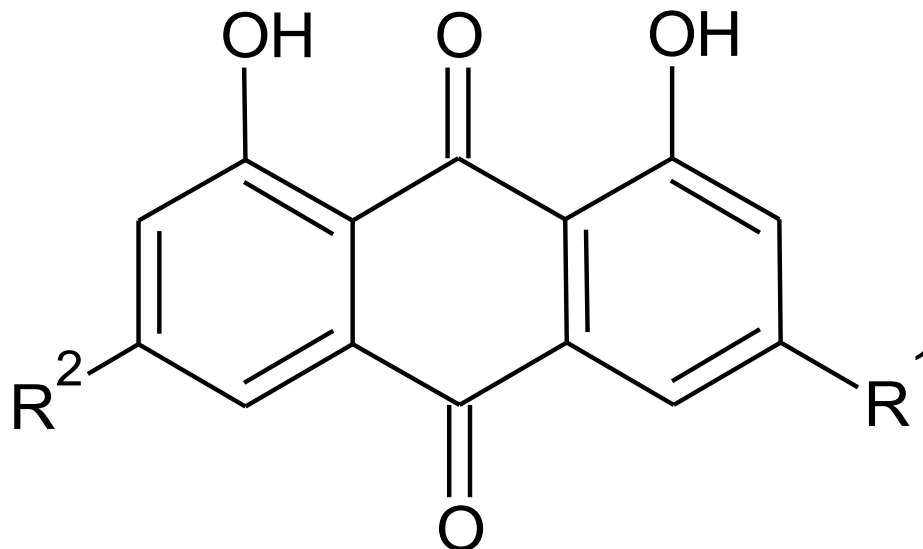
$R^1 = OCCOOH, R^2 = COOH, 10R, 10'R$

**sennosid E**



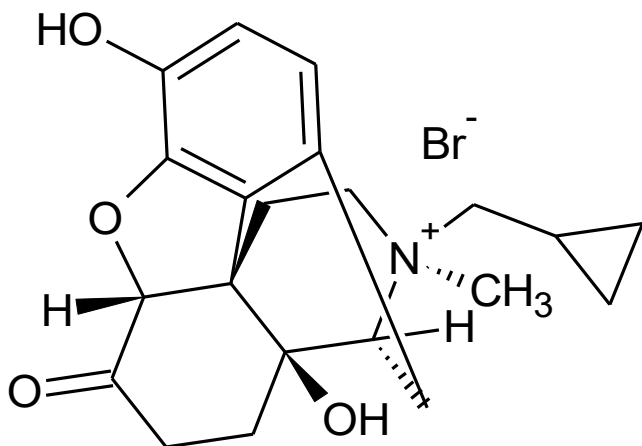
## Deriváty 1,8-dihydroxyanthrachinonu

- aglykony, cukernou složkou zpravidla glukosa vázaná přes fenolický hydroxyl



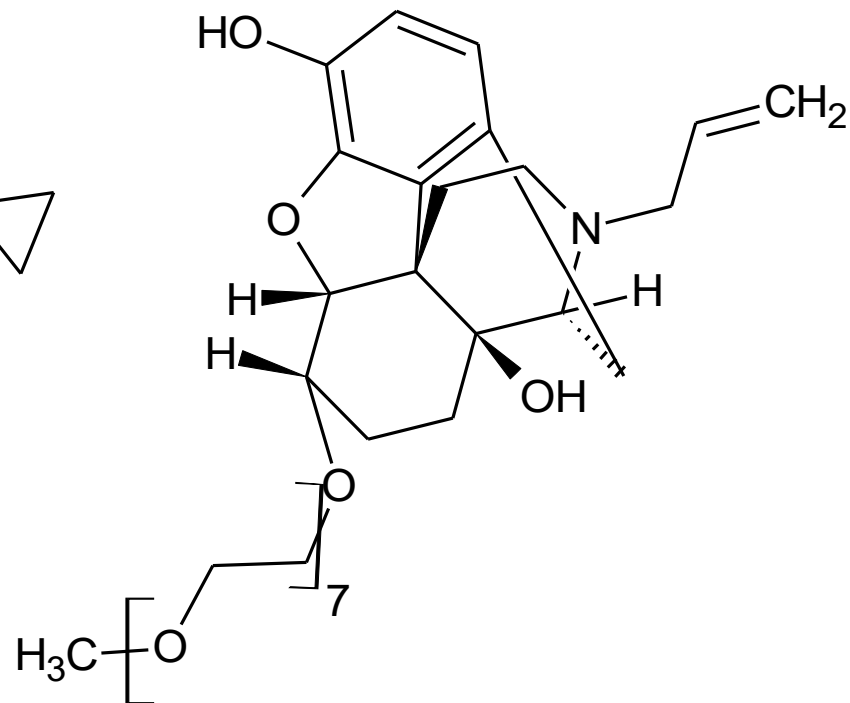
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>		
H	CH <sub>3</sub>	<b>chrysofanol</b>	
OH	CH <sub>3</sub>	<b>frangulaemodin</b>	Abdomilon <sup>®</sup> , Cholagol <sup>®</sup>
H	CH <sub>2</sub> OH	<b>aloeemodin</b>	
H	COOH	<b>rhein</b>	

## 4. Periferní antagonisté opioidních receptorů



**methylnaltrexonium-bromid**

Relistor® inj.

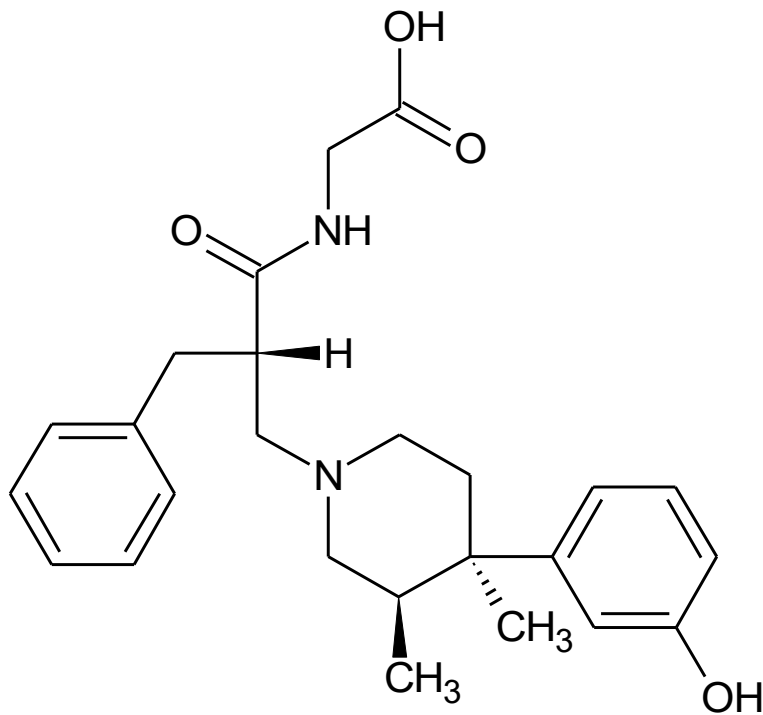


**naloxegol**

Moventig® tbl.

- antagonizují vazbu opioidů na periferní  $\mu$ -receptory ve střevě
- nepronikají do CNS
- s.c. podání
- proti zácpě při terapii opioidy

## Periferní antagonisté opioidních receptorů



### **alvimopan**

Entereg® cps. (reg. USA)

- pro obnovení funkce střev po částečné resekci s primární anastomózou
- 1. dávka 5. hod před operací, další 2xdenně po operaci; max. 15 dávek (riziko IM)
- k.i. po předchozí léčbě opioidy delší než 7 dní (riziko I.M.)

## Antidiarrhoika

- příčiny diarrhoe: Infekce GIT, intoxikace, alergický zánět, tumor
- nebezpečí: ztráta vody a elektrolytů

### Rozdělení antidiarrhoik:

- **Adsorbencia** (akt. uhlí, slizotvorné látky (pektiny), silikátové minerály (diosmektit, montmorillonit)
- **Adstringencia** (tanin, bazické soli Bi, sloučeniny Al a Ag)
- „**Střevní desinficiencia**“ = nevstřebatelné antimikrobní látky
- **Látky tlumící peristaltiku**

## Adstringencia

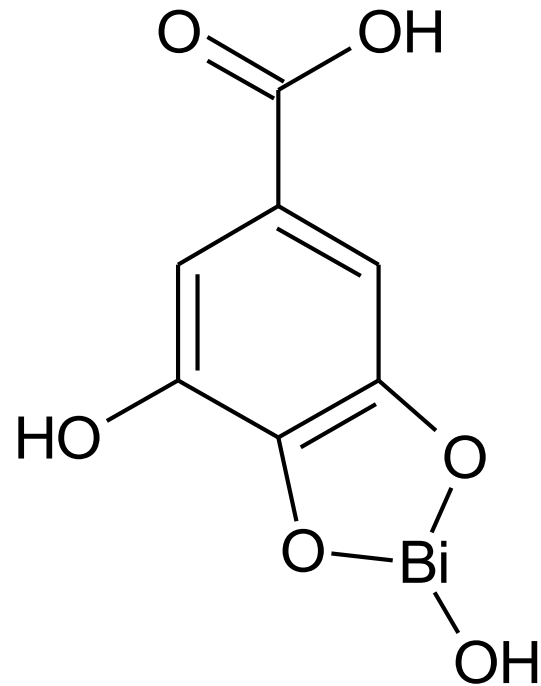


hexahydroxohlinitan hořečnatý

- velký povrch
- těž účinné antacidum

Gastrogel® tbl.

Tri-Om® gel



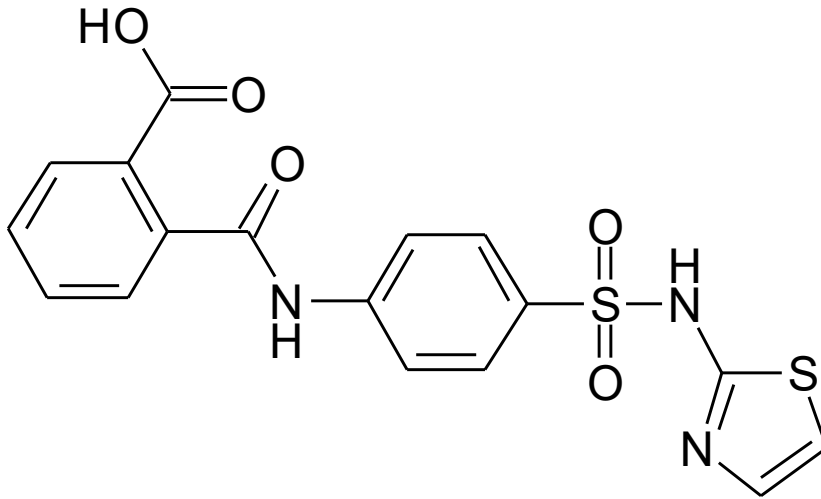
**subgalát bismutitý**

- i antibakt. působení

Carbocit® (+ *Carbo adsorbens*)

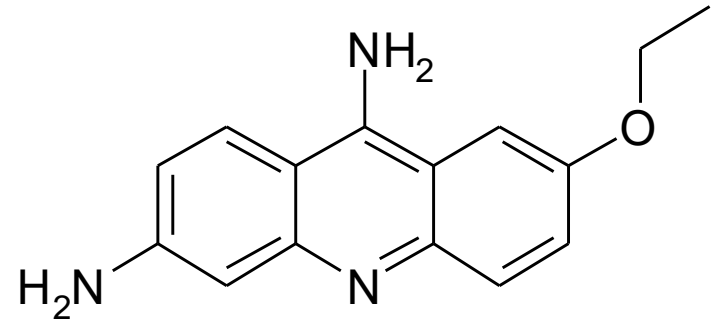


„**Střevní desinficiencia**“ = nevstřebatelné antimikrobní látky



### **ftalylsulfathiazol**

- sulfonamidový derivát nerozpustný ve vodě ⇒ nevstřebatelný
  - MÚ: inhibice dihydropteroátsynthasy
- Ftalazol® tbl.

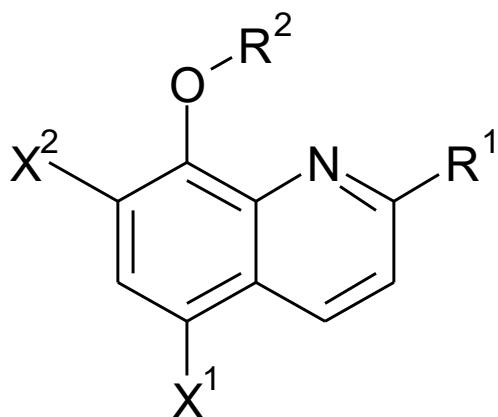


### **ethakridin**

- nejčastěji jako laktát
- MÚ: kation reaguje s nukl. kyselinami patogenu (interkalace)
- magistraliter* přípravky

## „Střevní desinficiencia“ – pokračování

### Deriváty 5,7-dihalogenchinolin-8-olu

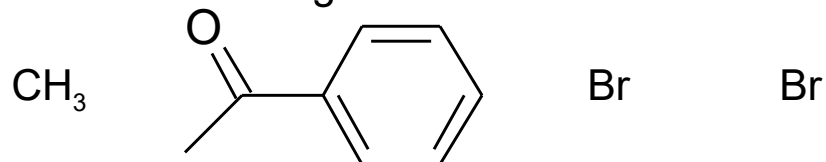


R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>
H	H	Cl	Cl

#### **kloroxin** (CZ, SK)

Endiaron<sup>®</sup> tbl. obd., též substance pro *ms* přípravu

- děti: nad 40 kg



#### **broxaldin** (D...)

H	H	Cl	I
---	---	----	---

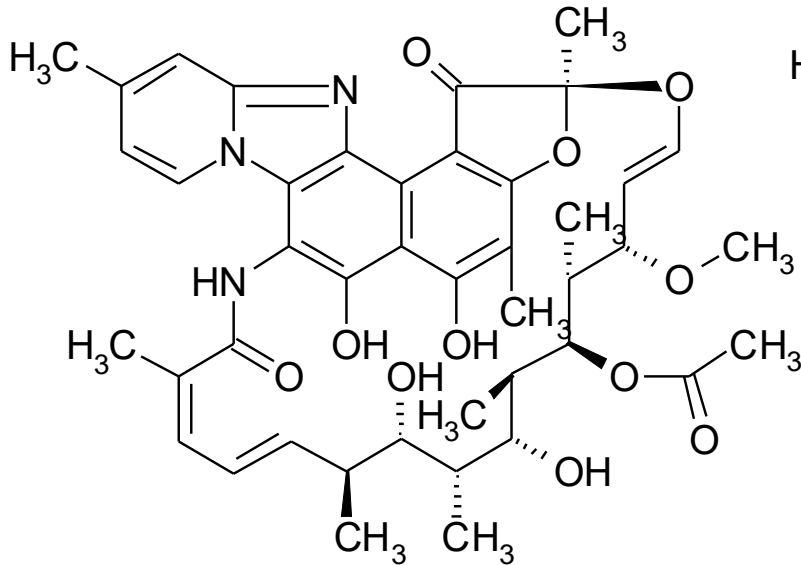
#### **kliočinol** (USA)

- myelooptické neuropatie

- účinky bakteriostatické, fungistatické, antiprotozoární
- MÚ: tvorba chelátů s Me<sup>2+</sup> důležitými pro mikroorganismy

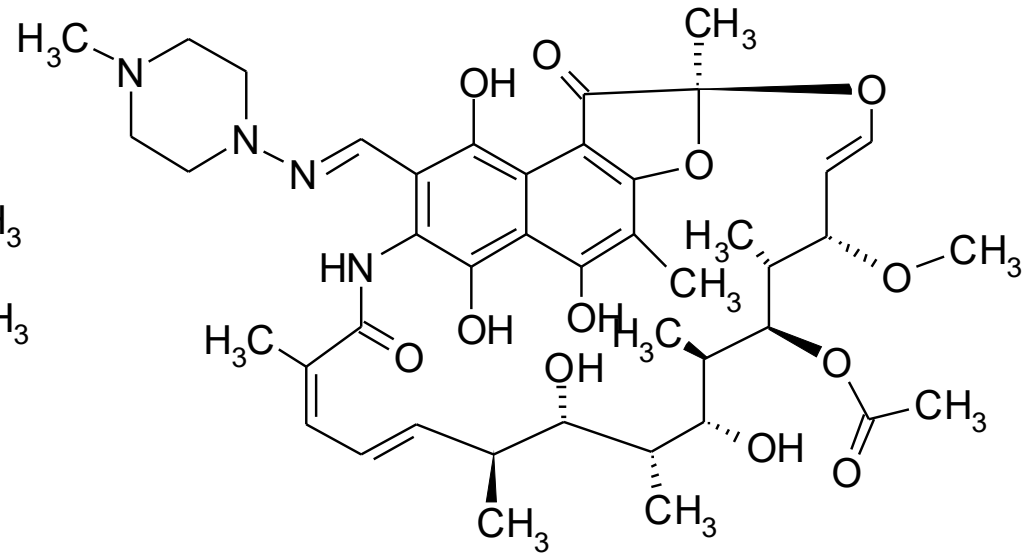
## „Střevní desinficiencia“ – pokračování

### Rifaximin – nevstřebalé ansamycinové antibiotikum



#### **rifaximin**

- nevstřebatelné ATB pro léčbu infekční diarrhoe
- Normix® tbl.
- děti: nad 12 let

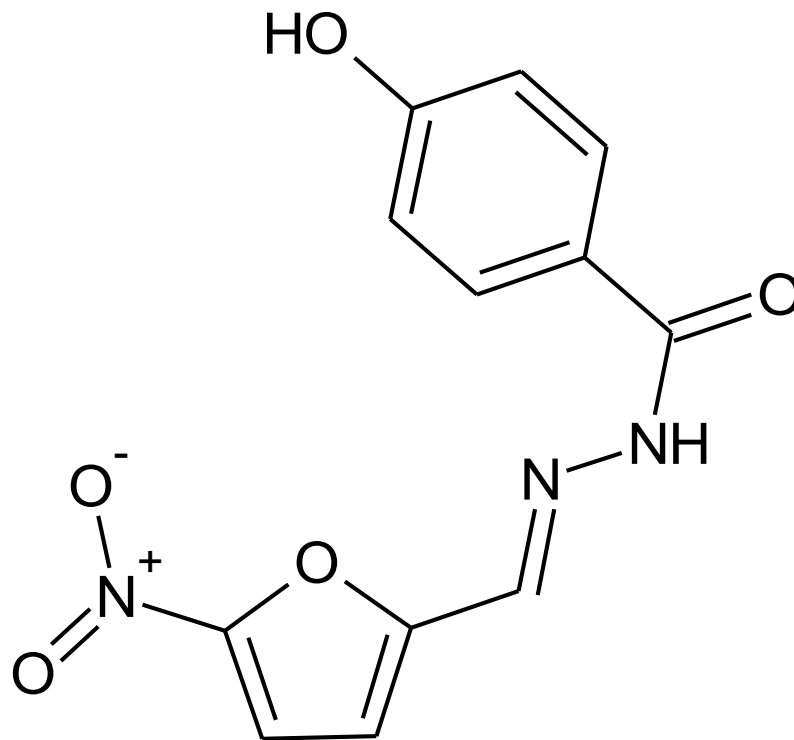


#### **rifampicin**

- ATB pro léčbu TBC

• MÚ: inhibice DNA-dependentní RNA-polymerasy tvorbou stabilního komplexu s enzymem ⇒ potlačení začátku syntézy bakt. RNA

„**Střevní desinficiencia**“ – pokračování  
Nitrofurany



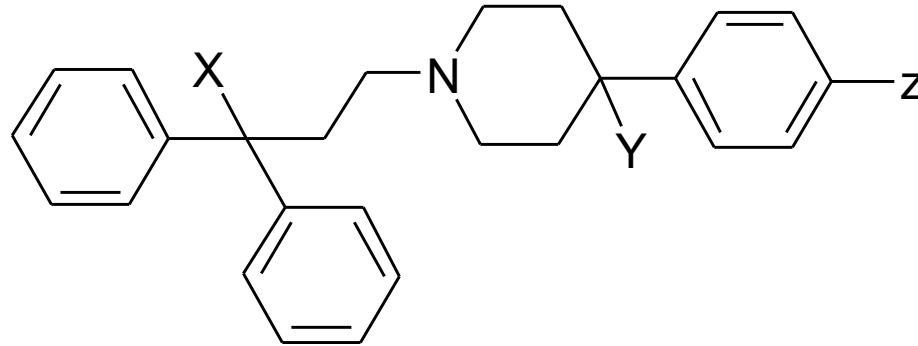
**nifuroxazid**

Ercefuryl ® cps.

- i u dětí pod 12 let a 40 kg

## Látky tlumící peristaltiku

(též „antipropulziva“)



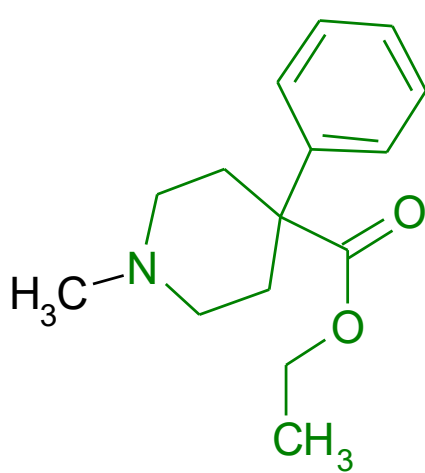
X	Y	Z		
-CN	-COOEt	H	<b>difenoxylát</b>	Reasec <sup>®</sup> tbl. (+ atropin)
-CN	-COOH	H	<b>difenoxin</b>	
-CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OH		<b>loperamid</b>	Imodium <sup>®</sup> cps.

•strukturní podobnost s methadonem a pethidinem (*Tinctura opii* dříve jako antidiarrhoikum)

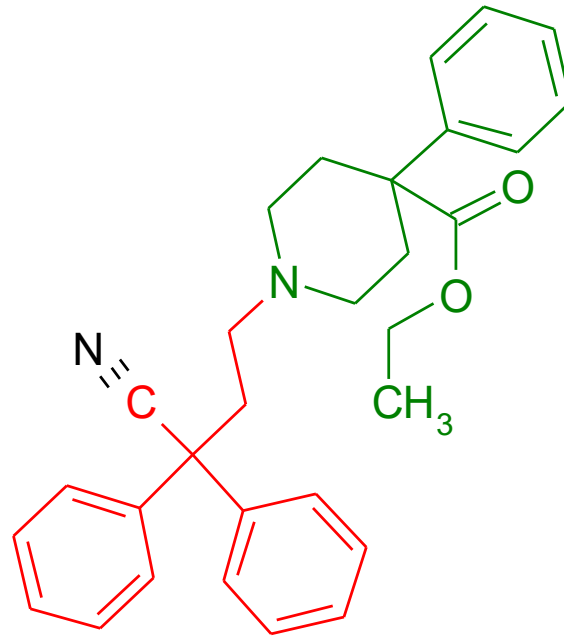
•MÚ: interakce s opioidními receptory ve střevě (předp.  $\sigma, \delta$  - přír. agonista enkefalin)

## Látky tlumící peristaltiku

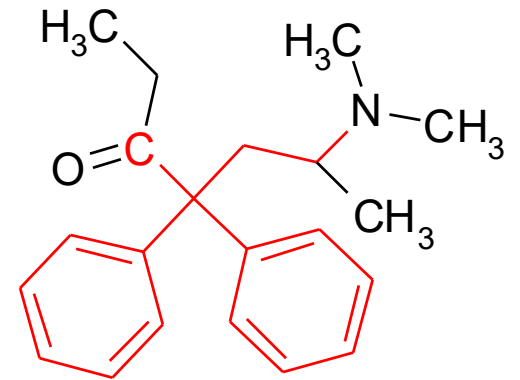
Srovnání struktury difenoxylátu, methadonu a pethidinu



pethidin



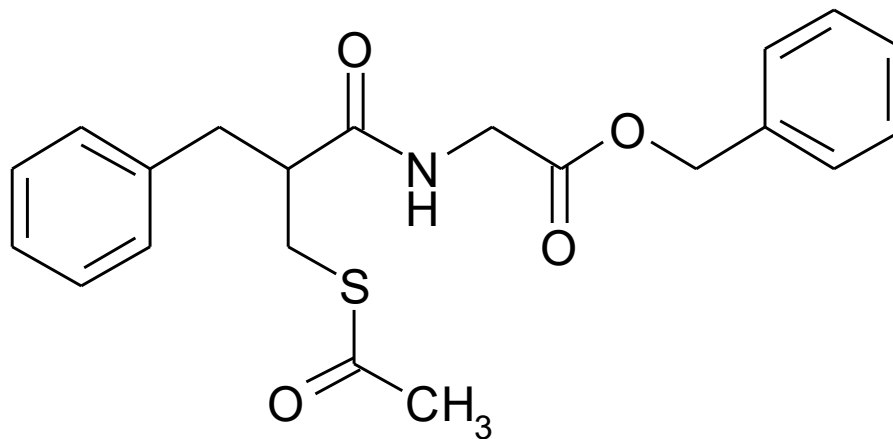
difenoxylát



methadon

## Látky tlumící peristaltiku

Inhibitor enkefalinasy, tj. nepřímý agonista  $\sigma$ -,  $\delta$ -receptorů



**racekadotril**  
syn. **acetorfan**  
Hidrasec® cps.