

Laxativa
= látky užívané k terapii obstipace (zácpy)

© doc. PharmDr. Oldřich Farsa Ph.D.
Ústav chemických léčiv, FaF MU Brno
2021

Rozdělení laxativ podle mechanismu (a místa) účinku

- 1) Osmoticky působící laxativa (špatně vstřebatelné soli, oligosacharidy, cukerné alkoholy)
- 2) Deriváty triarylmethanu
- 3) Látky ↓ resorpci 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 K^+ (důležitý pro motilitu střev)

1. Osmoticky působící laxativa

- způsobují osmotické nahromadění vody v tlustém střevě

Špatně vstřebatelné anorganické soli

MgSO₄·7 H₂O „hořká sůl“

Sennagran[®] gra (+ laxativní drogy)

Na₂SO₄·10 H₂O „Glauberova sůl“

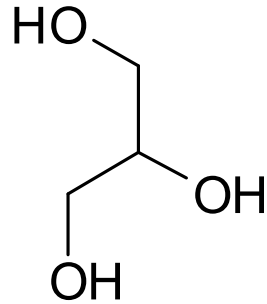
Fortrans[®] plv.

- též *magistraliter* přípravky a minerální vody

1. Osmoticky působící laxativa – pokračování

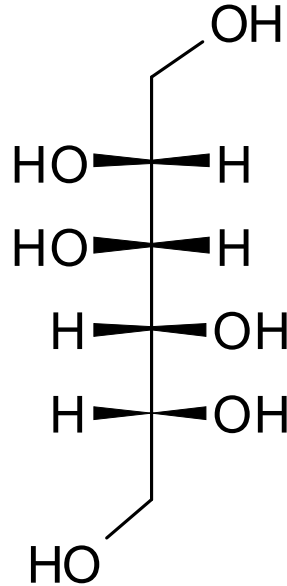
Cukerné alkoholy

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

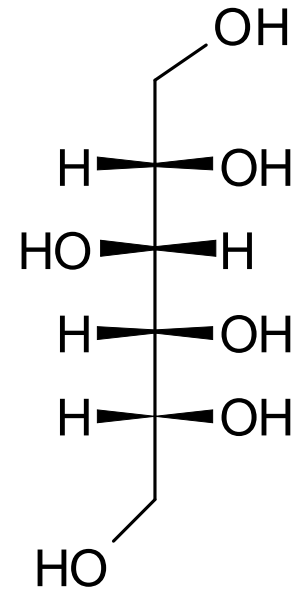


glycerol

Suppositoria glycerini



D-mannitol



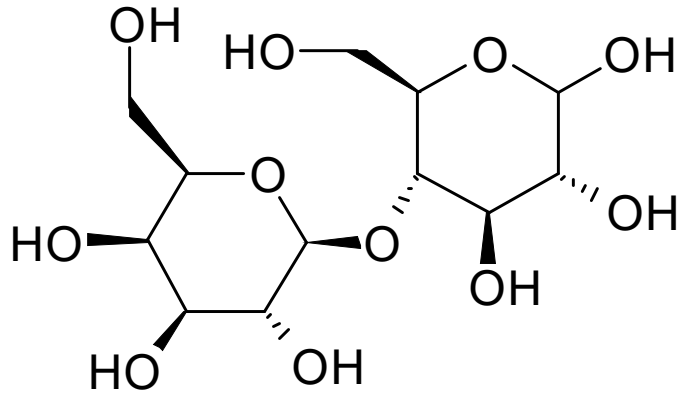
D-sorbitol

syn. **D-glucitol**

Yal[®] sol.

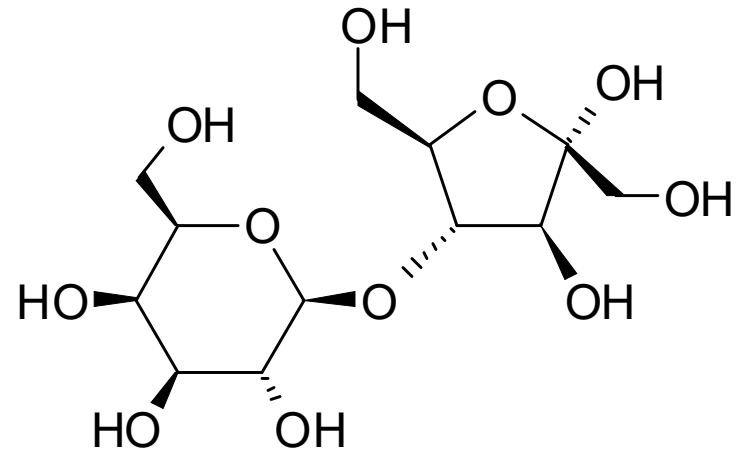
1. Osmoticky působící laxativa – pokračování

Oligosacharidy



laktosa

4-O- β -D-galaktopyranosyl-D-glukosa



laktulosa

4-O- β -D-galaktopyranosyl-D-fruktosa

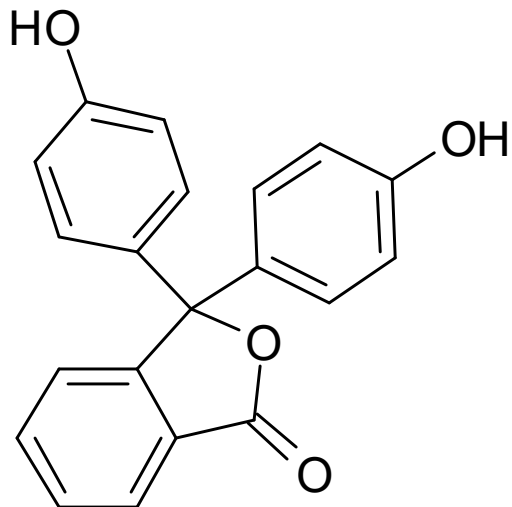
- nevstřebává se, člověk nemá enzym pro štěpení

- chronická obstipace

Duplalac[®] sir.

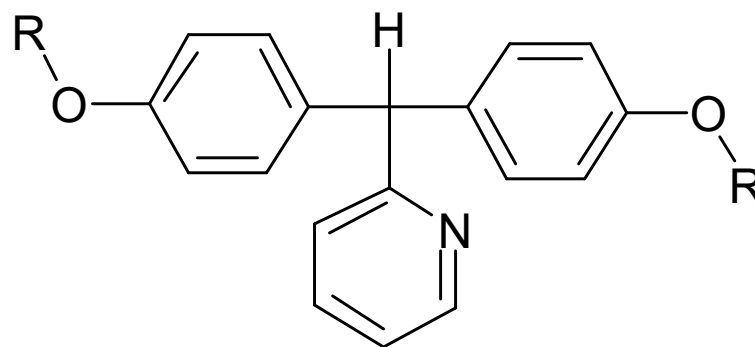
2. Deriváty triarylmethanu

- předpokládáno přímé působení na Auerbachův myenterický plexus



fenolftalein

Confetto falqui® (+ *Pruni fructus*
jako zdroj K⁺)



R = -COCH₃

bisakodyl

Fenolax® tbl. obd.

R = -SO₃Na

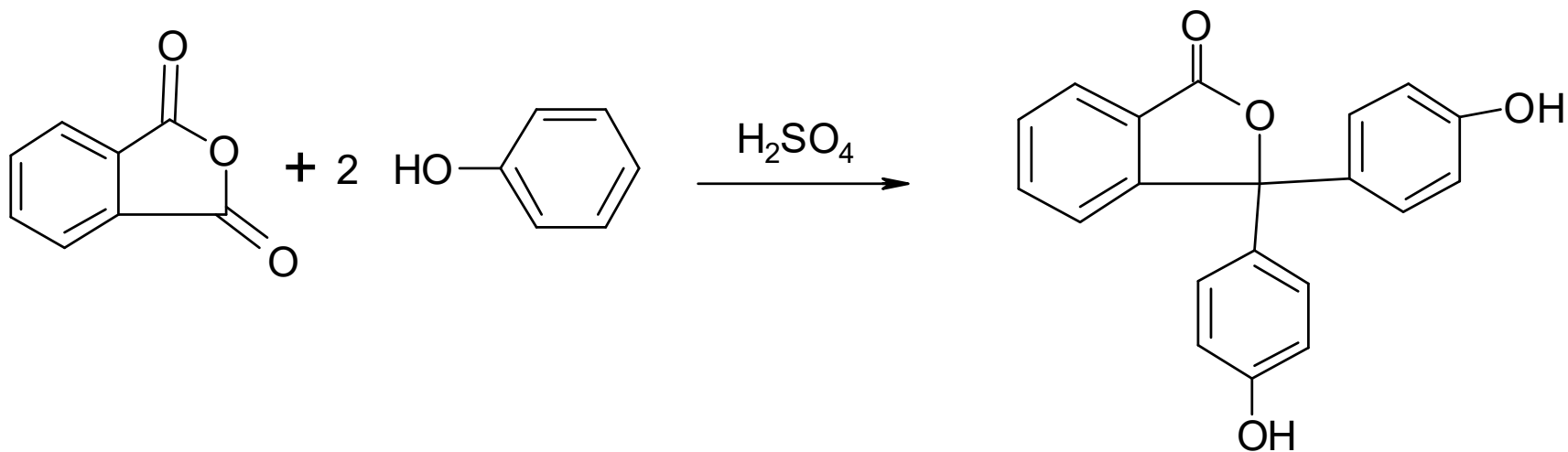
pikosulfát (pikosíran) sodný

Darmol® past.

- rychleji účinný

- obě látky jsou proléčiva; účinný je volný difenol

Syntéza fenolftaleinu

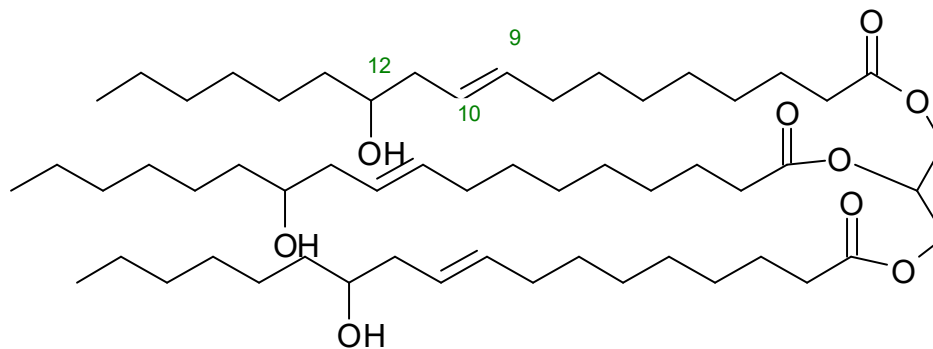


3,3-bis(4-hydroxyfenyl)benzo[c]furan-1(3H)-on

fenolftalein

3. Látky ↓ resorpci Na⁺ v tlustém střevě

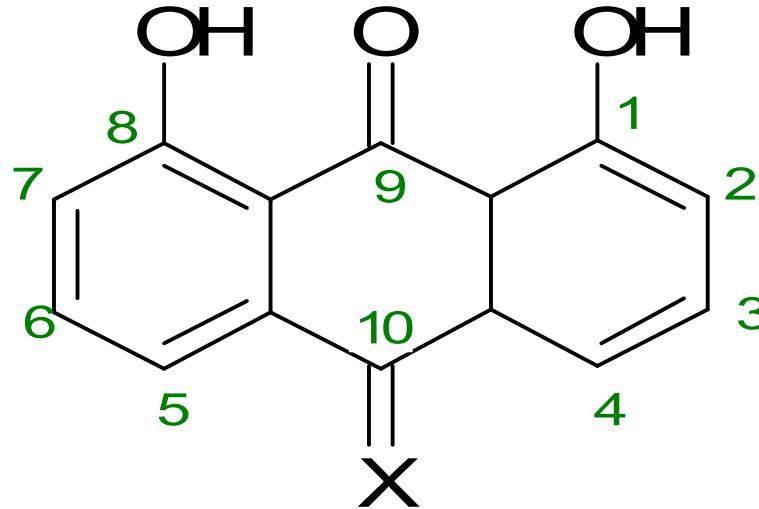
Ricinový olej



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

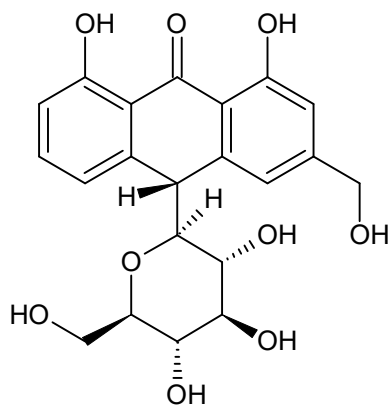
Anthraglykosidy

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

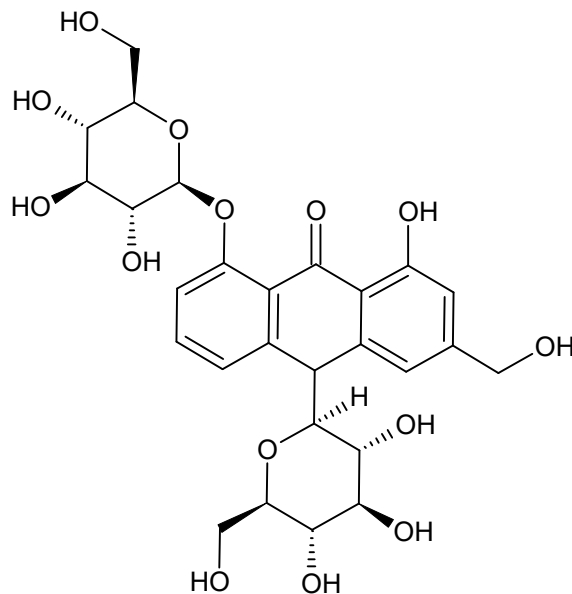


- $X = H_2$ **1,8-dihydroxyanthron** = 1,8-dihydroxy-4a,10-dihydro-9aH-anthracen-9-on
- spojením dvou molekul v polohách 10, 10' vznikají tetrahydrodianthrony
- $X = O$ **1,8-dihydroxyanthrachinon** = 1,8-dihydroxy-4a,9a-dihydroanthrachinon
- pro účinek nezbytné -OH nejméně v polohách 1 a 8

Deriváty 1,8-dihydroxyanthronu

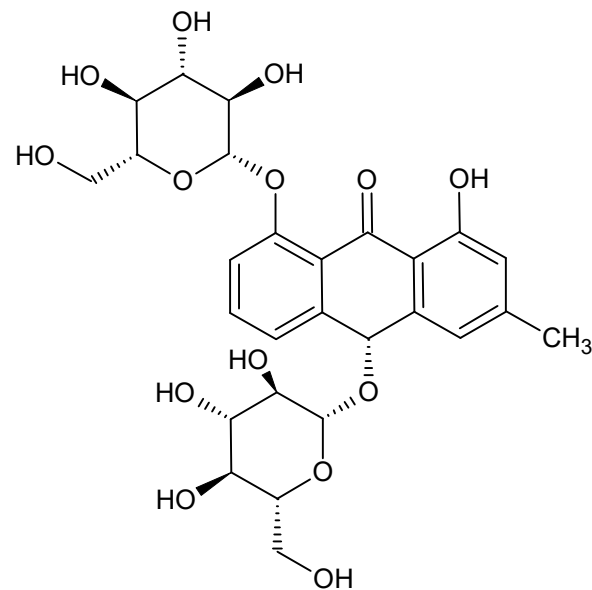


aloin
C-C glykosid



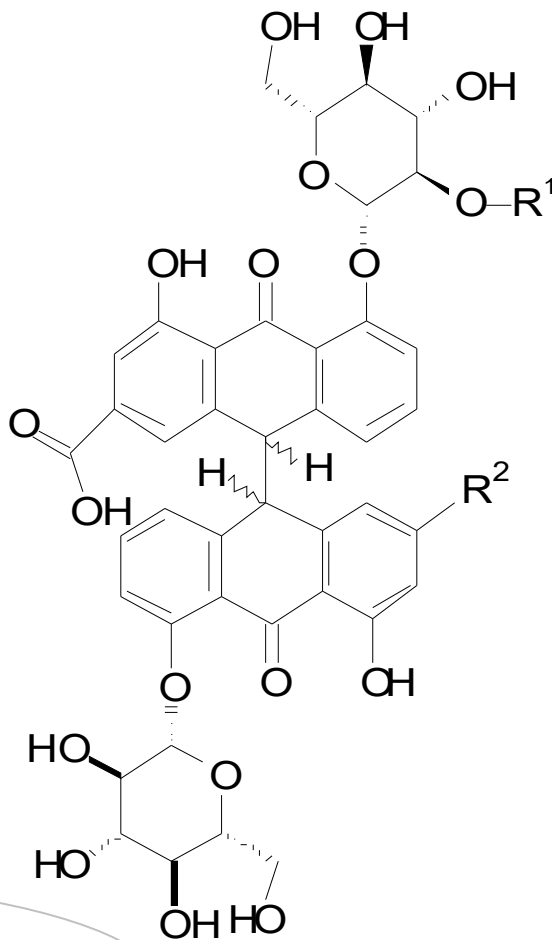
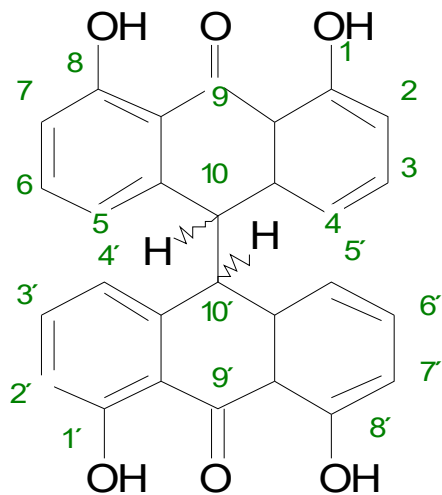
kaskarosid D

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



R¹= H, R²= COOH, 10R, 10'R

sennosid A

Tiasen[®] drg. (A+B)

R¹= H, R²= COOH, 10R, 10'S

sennosid B

R¹= H, R²= CH₂OH, 10R, 10

'R

X-Prep[®] sol.

sennosid C

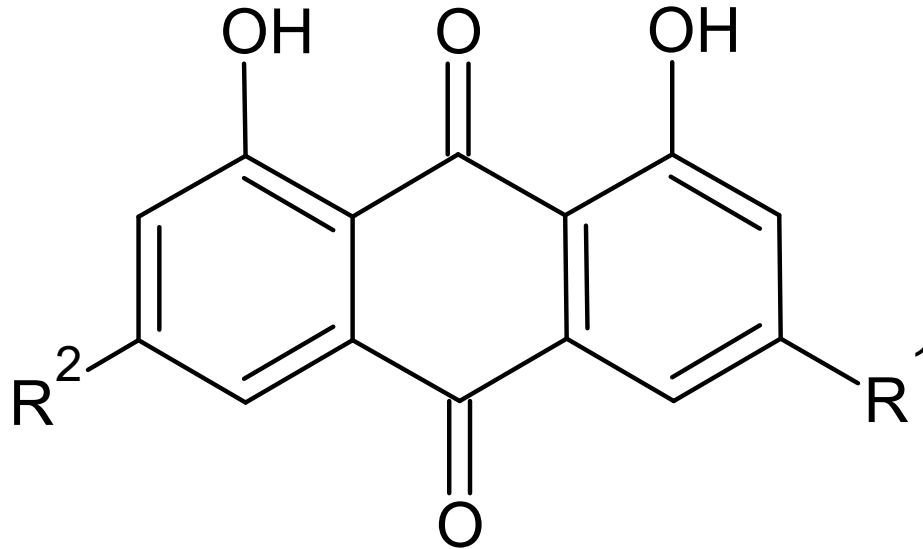
R¹= OCCOOH, R²= COOH,
10R, 10'R

sennosid E



Deriváty 1,8-dihydroxyanthrachinonu

- aglykony, cukernou složkou zpravidla glukosa vázaná přes fenolický hydroxyl



R¹

H

OH

H

H

R²

CH₃

chrysofanol

CH₃

frangulaemodin

Abdomilon[®], Cholagol[®]

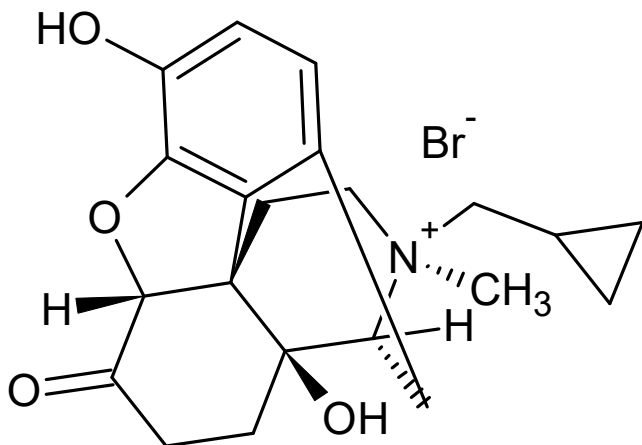
CH₂OH

aloemodin

COOH

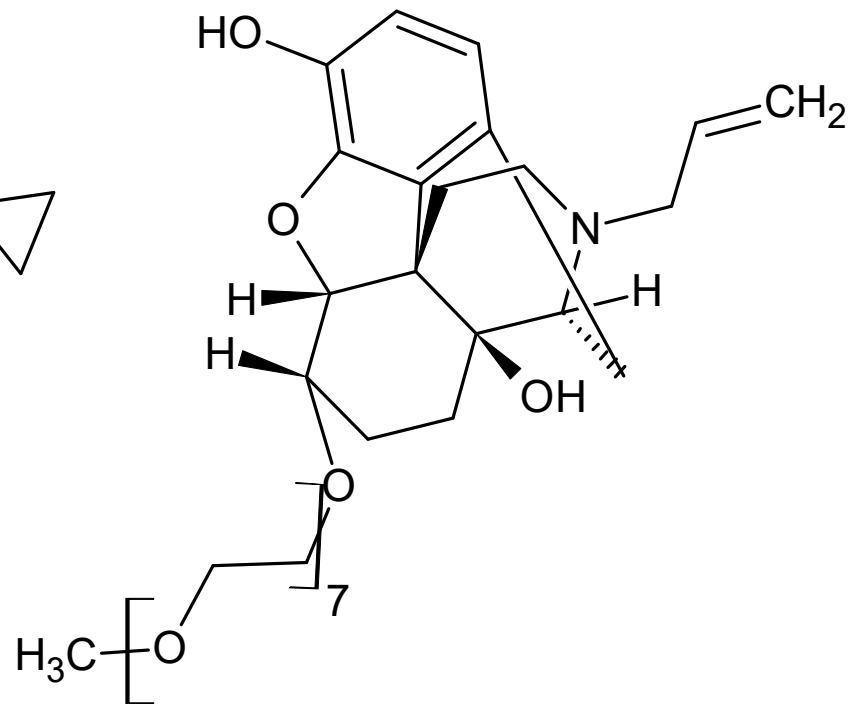
rhein

4. Periferní antagonisté opioidních receptorů



methylnaltrexonium-bromid

Relistor ® inj.

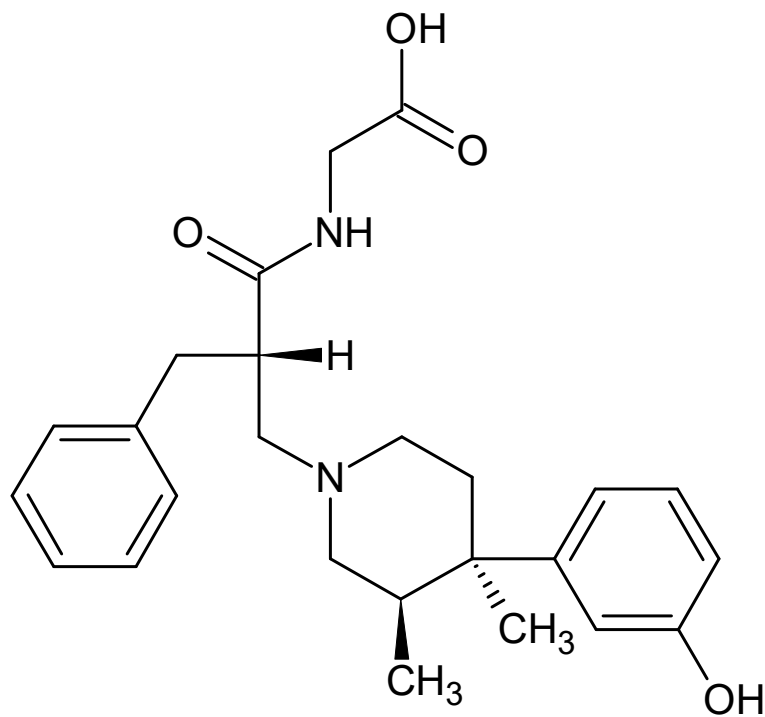


naloxegol

Moventig ® tbl.

- antagonizují vazbu opioidů na periferní μ -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

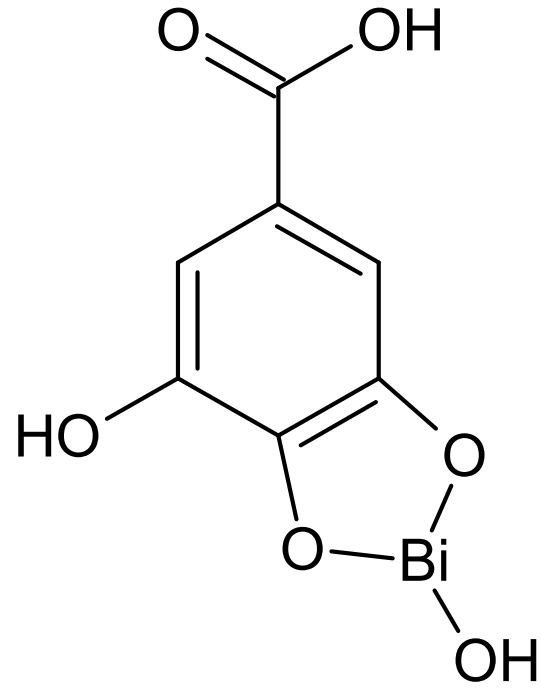


hexahydroxohlinitan hořečnatý

- velký povrch
- těž účinné antacidum

Gastrogel® tbl.

Tri-Om® gel

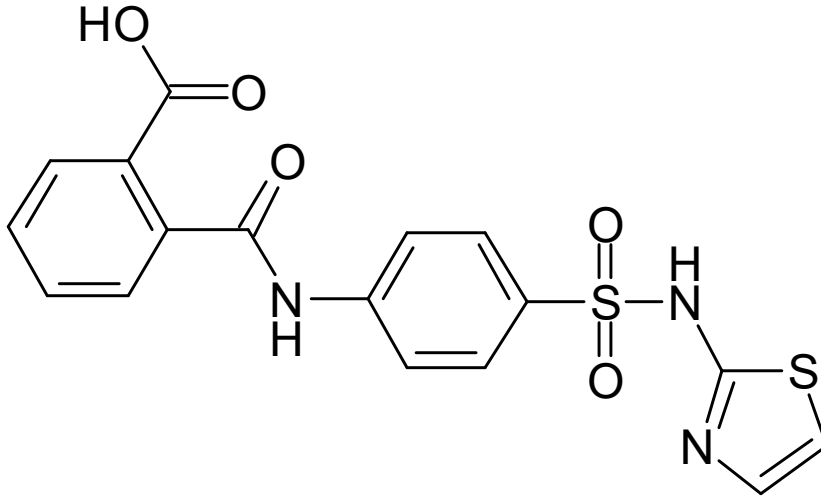


subgalát bismutitý

- i antibakt. působení

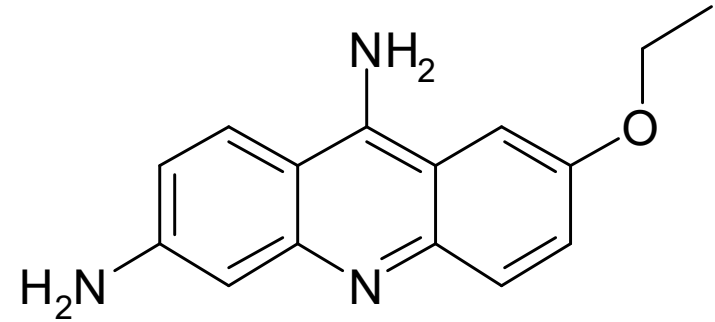
Carbocit® (+ *Carbo adsorbens*)

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



ftalylsulfathiazol

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

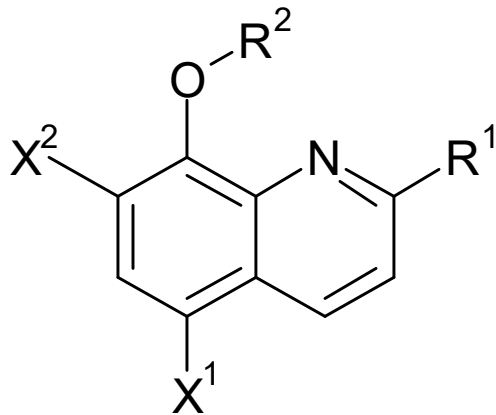


ethakridin

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

„Střevní desinficiencia“ – pokračování

Deriváty 5,7-dihalogenchinolin-8-olu

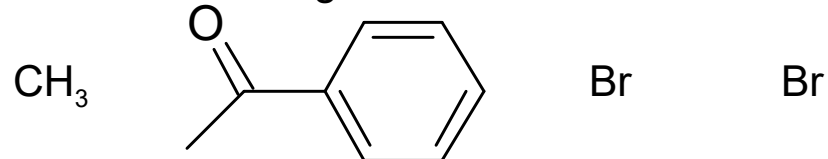


R ¹	R ²	X ¹	X ²
H	H	Cl	Cl

kloroxin (CZ, SK)

Endiaron[®] tbl. obd., též substance pro *ms* přípravu

- děti: nad 40 kg



broxaldin (D...)

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

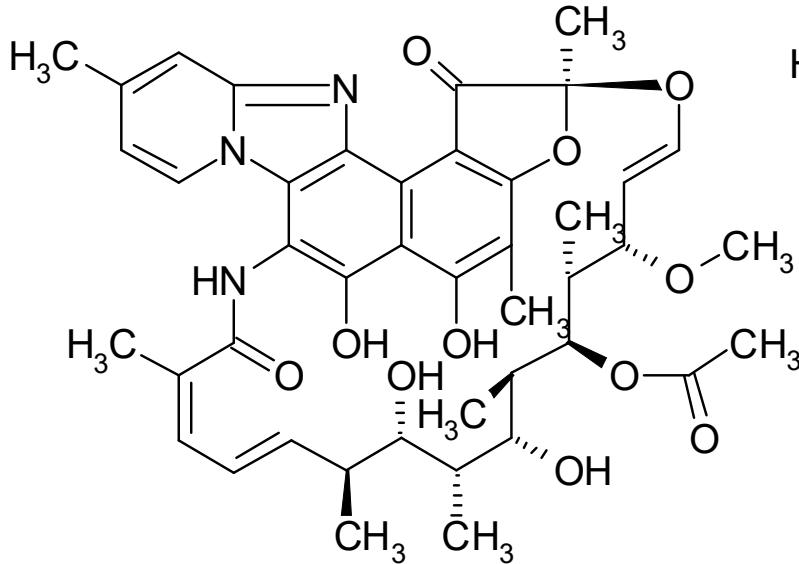
kliočinol (USA)

- myelooptické neuropatie

- účinky bakteriostatické, fungistatické, antiprotozoární
- MÚ: tvorba chelátů s Me²⁺ důležitými pro mikroorganismy

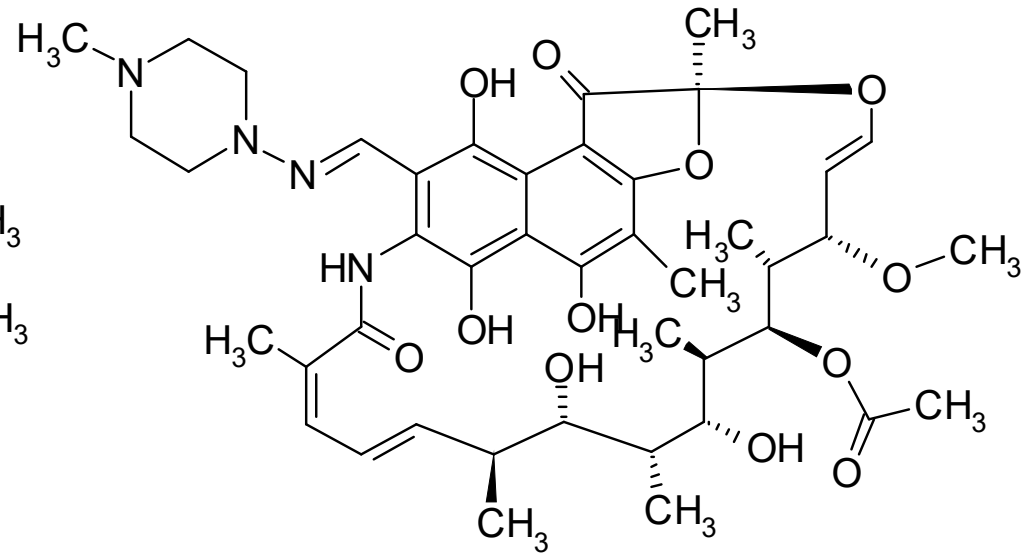
„Střevní desinficiencia“ – pokračování

Rifaximin – nevstřebalé ansamycinové antibiotikum



rifaximin

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



rifampicin

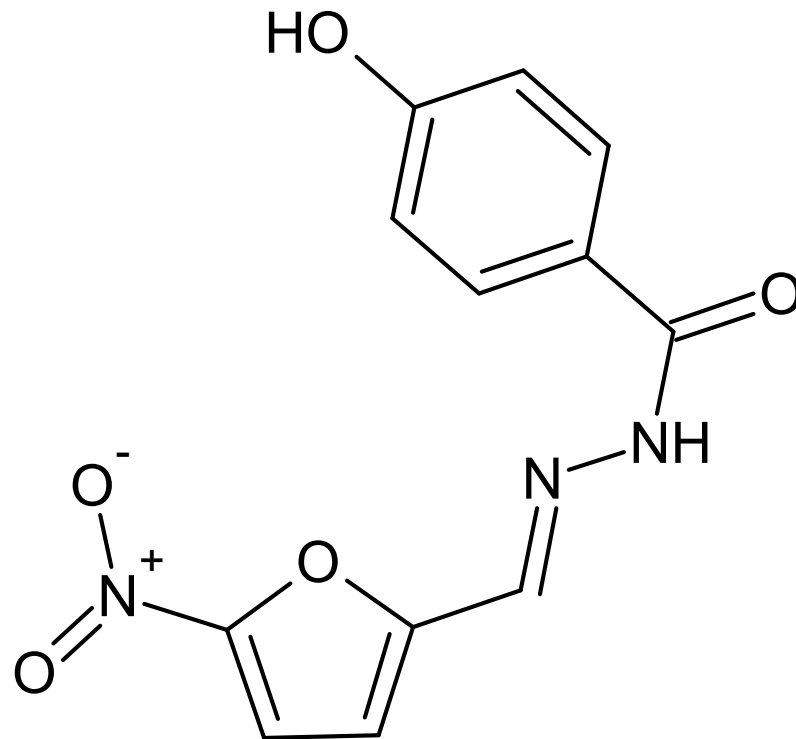
- ATB pro léčbu TBC

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

„Střevní desinficiencia“ –

pokračování

Nitrofurany



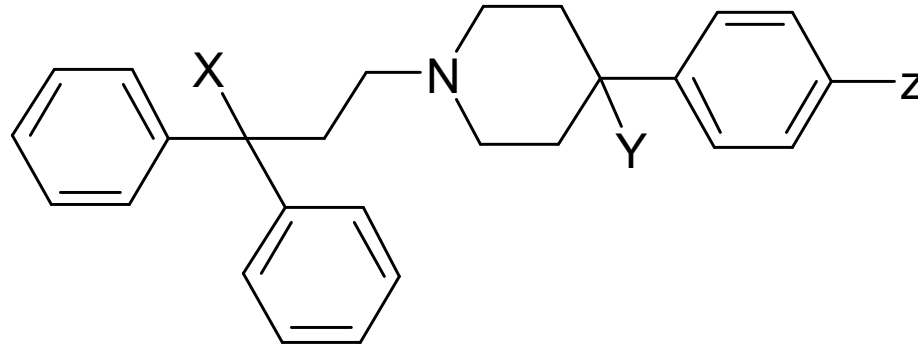
nifuroxazid

Ercefuryl ® cps.

- i u dětí pod 12 let a 40 kg

Látky tlumící peristaltiku

(též „antipropulziva“)



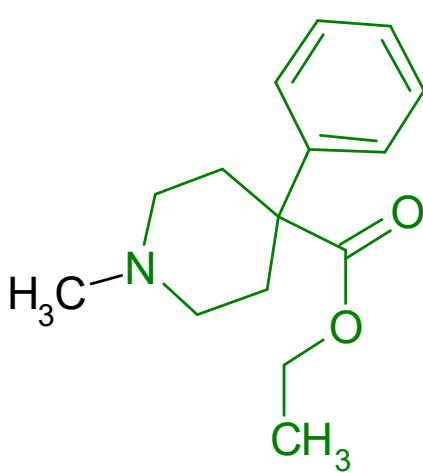
X	Y	Z		
-CN	-COOEt	H	difenoxylát	Reasec® tbl. (+ atropin)
-CN	-COOH	H	difenoxin	
-CON(CH ₃) ₂	-OH		loperamid	Imodium® cps.

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

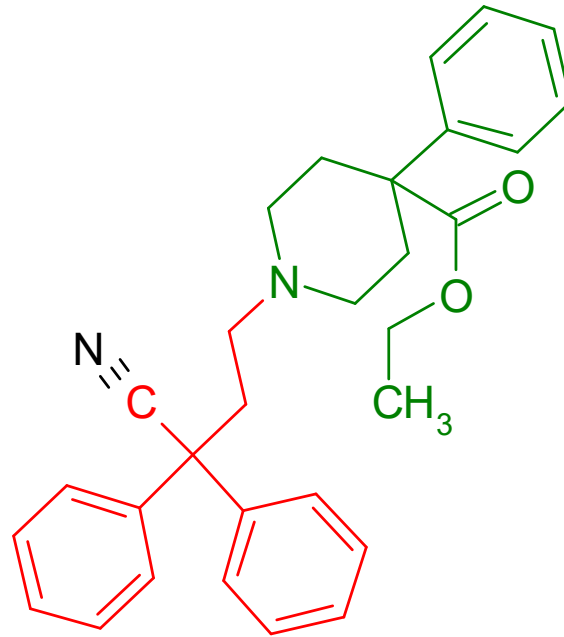
•MÚ: interakce s opioidními receptory ve střevě (předp. σ, δ - přir. agonista enkefalin)

Látky tlumící peristaltiku

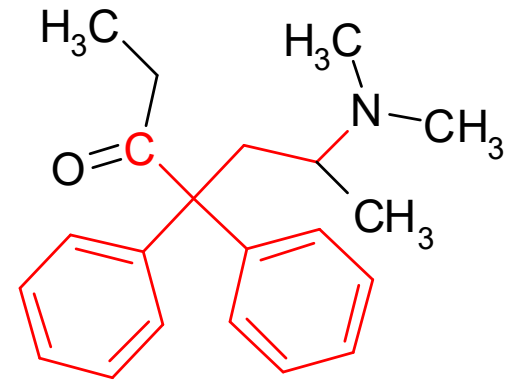
Srovnání struktury difenoxylátu, methadonu a pethidinu



pethidin



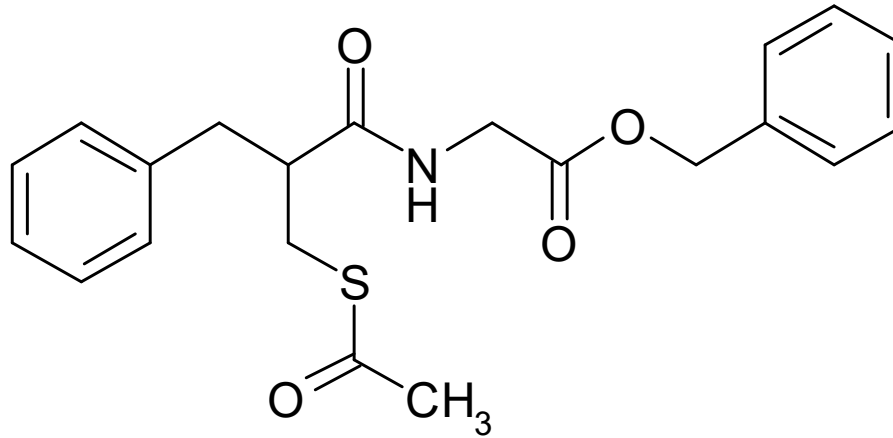
difenoxylát



methadon

Látky tlumící peristaltiku

Inhibitor enkefalinasy, tj. nepřímý agonista σ -, δ -receptorů



racekadotril

syn. **acetořan**

- prolečivo thiořanu
 - inhibitor enkefalinasy
 - lečba akutního průjmu u kojenců, dětí i dospělých
- Hidrasec® cps.; granule pro p.o. suspenzi