

LÁTKY OVPLYVŇUJÚCE MOTILITU GIT

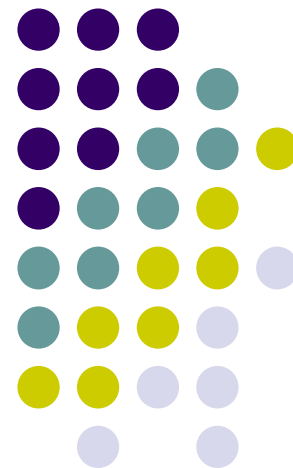
Ladislav Mirossay

Univerzita P. J. Šafárika

Lekárska fakulta

Ústav farmakológie

Košice



LAXANCIÁ



Obstipácia je symptóm!

- **Kongenitálna**
- **Získaná**
 - endokrinné poruchy
 - choroby NS
 - choroby hrubého čreva
 - účinky liečiv a toxínov





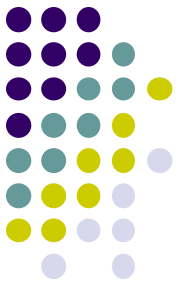
Mechanizmy laxatívneho účinku

- **Retencia tekutiny v obsahu čreva**
 - ↑↑ objem a mení konzistenciu
 - uľahčuje pasáž
- **Priame / nepriame ↓ absorpcie vody a NaCl**
- **↑↑ črevnej motility**
 - ↓ absorpciu solí a vody
 - skracuje pasáž



Vláknina a objemové laxancia

Celé zrná, otruby, ovocie, zelenina



- **Pôsobia zväčšovaním objemu črevného obsahu:**

- *vláknité polysacharidy* (celulóza)
- *polysacharidovú matrix* (pektíny, hemicelulózy)
- *ligníny, kutín, vosky, glykoproteíny,*



- **KI:**

- **intestinálna obštrukcia** (preexistujúce GI ochorenie, stenóza, ulcerácie, adhézie)
- **dextrózu** nedávať diabetikom



Salinické a osmotické laxatíva



- *Soli Mg^{2+} , sulfátové, fosfátové a tartarátové soli Na^+ a K^+*
- *Disacharid **laktulóza**, sorbitol a manitol*
- *Glycerín, polyetylénglykol*
- **sú slabo a pomaly absorbovatel'né \Rightarrow osmotické vlastnosti**
- **soli Mg^{2+} \Rightarrow stimulácia sekrécie cholecystokinínu \Rightarrow stimulácia intestinálnej sekrécie a motility**
- **salinické laxatíva sú vhodné pre vyprázdnenie čreva pred chirurgickými, radiologickými a kolonoskopickými výkonmi**

Laktulóza

Osmoticky účinné laxatívum



- **Syntetický disacharid**

(tvorený D-galaktózou & fruktózou)

- podporuje rast bifidobaktérií & laktobacilov (kým *Clostridium* & *E. coli* sú potláčané)
- metabolizuje sa v hrubom čreve (bakteriálnymi enzýmami na kyselinu mliečnu & octovú, metán, H^+ → ↓ hodnoty pH & ↑ osmotický tlak → stimuluje peristaltiku → ↑ obsah vody v stolici)

- Pri **chronickej zápche**

- Pri **portosystémovej encefalopatii** (poruchy CNS sprevádzajúce hepatopátiie)

NÚ:

- **Veľmi časté** ($\geq 1/10$):
 - flatulencia, abdominálna bolesť
- **Časté** ($\geq 1/100 < 1/10$):
 - nausea & vracanie
 - hnačka (pri vysokých dávkach)

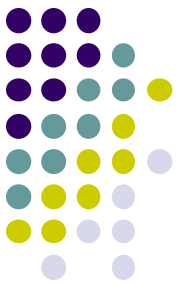
Dokuzát sodný

Aniónová zvlhčujúca látka



- **Pôsobí ako:**
 - **zmäkčovač stolice** (znižovaním povrchovej tenzie & umožnením penetrácie vody & solí do nahromadenej tvrdej, suchej stolice)
 - **má tiež stimulačnú aktivitu**
 - **klinický efekt sa prejavuje v GIT** (sú nejaké dôkazy absorpcie & exkrécie do žlče)
- Na prevenciu & liečbu **chronickej obštipácie:**
 - **na zmäkčenie a zvlhčenie stolice & uľahčenie defekácie** (v prítomnosti hemoroidov & análnych fisúr, preventívne pri tvrdej, suchej stolici)
- Ako **pomocná látka pri abdominálnych rádiologických procedúrach**
- **Zriedkavé NÚ:** hnačka, nausea, abdominálne krče alebo začervenanie kože

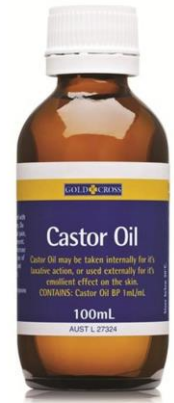
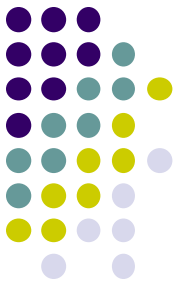
Stimulačné laxancia



- Stimulácia motility:
 - ↑↑ akumulácia vody a elektrolytov
 - ↑↑ syntéza PG a cAMP (zvýšená sekrécia vody a elektrolytov)
- **Deriváty difenylmetánu** (*fenolftaleín, bisakodyl*):
 - deficit vody a elektrolytov (predávkovanie)
 - poškodenie enterocyty (zápalová odpoveď čreva)
 - gastroenteropátia so stratou bielkovín
- **Antrachinóny** (*dantrón a deriváty v senne, rebarbore, aloe*):
 - prehnaný laxatívny účinok a abdominálne bolesti
 - abnormálna farba moča, nefritída (vysoké dávky)
 - melanotická pigmentácia sliznice čreva (melanosis coli)
 - **nie je doporučované chronické používanie!**

Surfaktantové laxancia

Poloxaméry, dehydrocholát, ricínový olej



- Sú anionické surfaktanty
- Primárne menia konzistenciu a hydratáciu stolice
- ↑↑ sekréciu vody a elektrolytov
- **Minerálny olej:**
 - je zmesou alifatických hydrokarbónov z ropy
 - olej je nestráviteľný a absorbuje sa len minimálne
 - chronické používanie môže viesť k malabsorpcii v tuku rozpustných vitamínov a liečiv

Hnačka



- **Príčiny hnačky** (nadmerná strata tekutiny a elektrolytov črevom):
 - infekcia/zápal
 - osmotické zmeny/malabsorpcia
 - sekrečné zmeny
- Akútny nástup sa často lieči **spontánne**
- Terapia hnačky je väčšinou **nešpecifická**
- Orálna alebo parenterálna **náhrada tekutín a elektrolytov** je nevyhnutná a často **život zachraňujúca**



ANTIDIAROIKÁ



Opioidy

- *Difenoxylát*
- *Loperamid*

Neopioidné látky

- *Bizmut subsalicylát*
- *Oktreotide*
- *Kaolín & pektín*
- *Mesalazín*
- *Sulfasalazín*



Opioidy

Difenoxylát, loperamid, ópiová tinktúra



- CNS \Rightarrow slabý prienik (málo centrálnych účinkov)
- Vplyv na μ - a δ -receptory v GIT
- Menia motilitu, sekréciu, spomaľujú pasáž črevom
- **Loperamid** \Rightarrow je 40 – 50x účinnejší ako morfín (na μ -receptoroch v GIT)
- podávaný samostatne alebo v kombinácii s chemoterapeutikami (*trimetoprim, trimetoprim-sulfametoxazol, fluorochinolón*)
- Opioidy sú účinné v terapii stredne silnej až silnej hnačky!

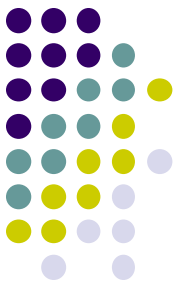
Opioidy

NÚ & KI



- ***Difenoxylát a loperamid*** ⇒ podobné NÚ ako iné opioidy
 - obstipácia, toxické megacolon (zneužívanie alebo vysoké dávky)
 - ***difenoxylát*** môže vyvolať CNS účinky (vysoké dávky)
- **KI:**
 - chronická ulceratívna kolitída alebo akútna bacilárna / amébová dyzentéria
 - možná potenciácia ulceračného procesu v čreve (provokácia rozvoja toxického megacolon)

Iné antidiaroidiká



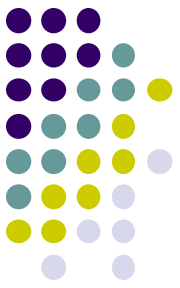
- **Bizmut subsalicylát**
 - mierna až stredne ťažká „cestovateľská“ hnačka (infekčná)
 - adsorpcia bakteriálnych toxínov soľami **bizmutu**
 - lokálny protizápalový účinok **salicylanu**
- **Oktreotid** (syntetický analóg **somatostatínu**)
 - terapia symptómov pri tumoroch GIT (karcinoid, VIPóm, glukagonóm, gastrinóm, inzulinóm)
 - hnačka refraktérna na inú terapiu (napr. s AIDS-súvisiaca)
 - rôzne poruchy motility
 - GI krvácanie

Kaolín



- **Hydratovaný alumínium silikát:**
 - je silne nerozpustný & je neabsorbovateľný
 - adsorbuje toxické látky v GIT
 - neznižuje počet defekácií ani neredukuje množstvo stratenej tekutiny
 - zlepšuje konzistenciu stolice do 24 - 48 hodín
- Antidiaroidiká obsahujúce **kaolín** sú používané v liečbe enteritídy, cholery & dyzentérie
- Nemôžu byť použité v monoterapii infekčných hnačiek

Pektín



- **Stimuluje rast epiteliálnych bb v hrubom čreve** (tým potláča hnačku):
 - prídavným predpokladaným mechanizmom – pôsobenie peptických oligosacharidov na **črevnú mikroflóru**
 - jeho podávanie je účinné ako banány (pri liečbe perzistujúcej hnačky u detí)
- ***Pektín & banány:***
 - redukujú objem stolice
 - zlepšujú jej kvalitu
 - znižujú množstvo p.o. náhrady tekutín &
 - i.v. infúzií potrebných pre hydratáciu
 - skracujú trvanie ochorenia

Mesalazín & sulfasalazín



Mesalazín (5-aminosalicylová kyselina) – je protizápalový liek na liečbu:

- zápalových ochorení čreva, vrátane:
 - ❖ ulceratívnej kolitídy
 - ❖ zápalov rekta
 - ❖ udržiavanie remisie pri Crohnovej chorobe

- Je aktívnou molekulou **sulfasalazínu**
- NÚ sú primárne GI, môžu byť aj bolesti hlavy
- Mnoho iných z dôvodov **myelosupresie & rôznych zriedkavých NÚ** po p.o. liečbe

Mebeverín

Syntetické spazmolytikum



- **Muskulotropné spazmolytikum:**
 - priamy účinok na hladké svalstvo GIT
 - bez ovplyvnenia normálnej črevnej motility
 - viaceré mechanizmy prispievajú k lokálnemu účinku v GIT
- **Symptomatická** liečba **syndrómu dráždivého čreva (IBS) & iných stavov** (bežne zaradených do tejto skupiny):
 - chronicky dráždivé črevo
 - spastická obstipácia
 - zápal sliznice čreva
 - spastická kolitída

(symptómy týchto stavov napr. kolikovitá abdominálna bolesť & kŕče, trvajúca, nešpecifická hnačka & flatulencia)

Alosetron

Antagonista 5-HT₃ receptorov



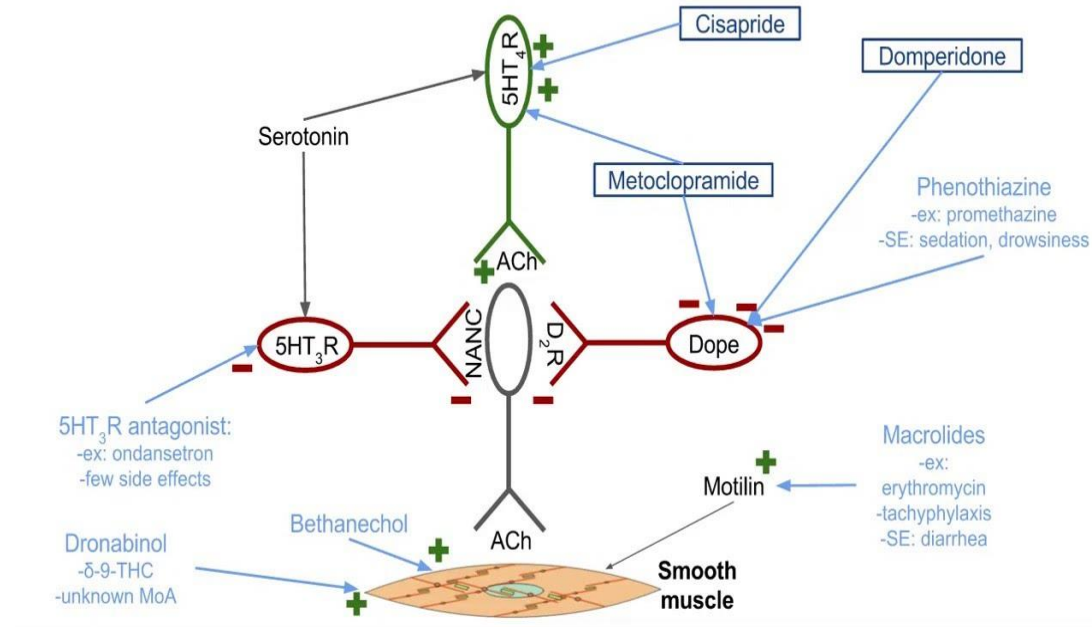
- Selektívny antagonist 5-HT₃ receptorov
 - ↓ aktiváciu neselektívnych kationových kanálov (čoho výsledkom je modulácia enterického nervového systému)
 - plazmatické koncentrácie sú ovplyvnené pohlavím (o 27% nižšie u mužov)
- Indikácie:
 - **len pre ženy** s ťažkým IBS, s predominujúcou hnačkou, ktoré dostatočne neodpovedajú na konvenčnú liečbu
 - liečba má byť **hned' prerušená** pri pacientkách, u ktorých sa vyvinula **obstipácia alebo symptómy ischemickej kolitídy**

PROKINETICKÉ LÁTKY



powered by
Screencastify Lite

ANTIEMETICS and PROKINETICS



- Priamy M₂-agonizmus (*betanechol*)
- ↓ AChE (*neostigmín*)
- Blokáda inhibičných presynaptických D₂-receptorov (*metoklopramid*)
- Agonisty excitačných presynaptických 5-HT₄-receptorov (*cisaprid*)

- Agonisty excitačných motilínových receptorov (*erytromycín*)

Metoklopramid

Mechanizmus účinku

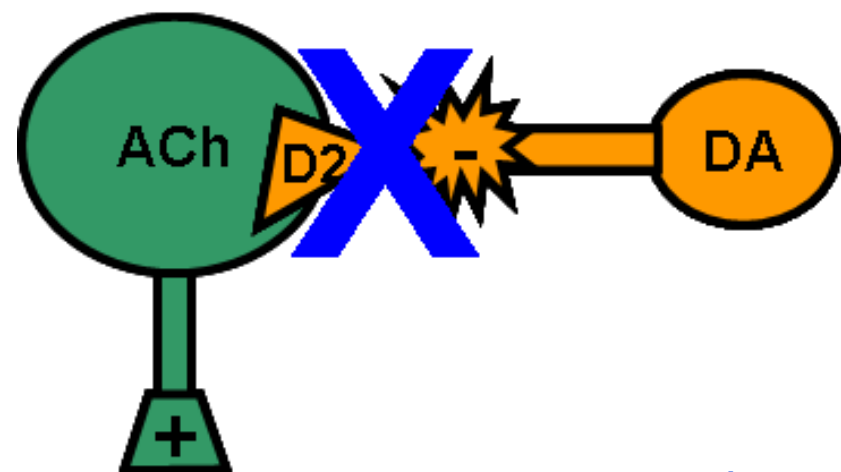


- ↓ relaxáciu hladkých svalov žalúdka vyvolanú dopamínom → tým ↑ cholinergickú odpoveď GI hladkého svalstva

- Urýchľuje tranzit črevom & vyprázdňovanie žalúdka

(↑ fázickej aktivity antra):

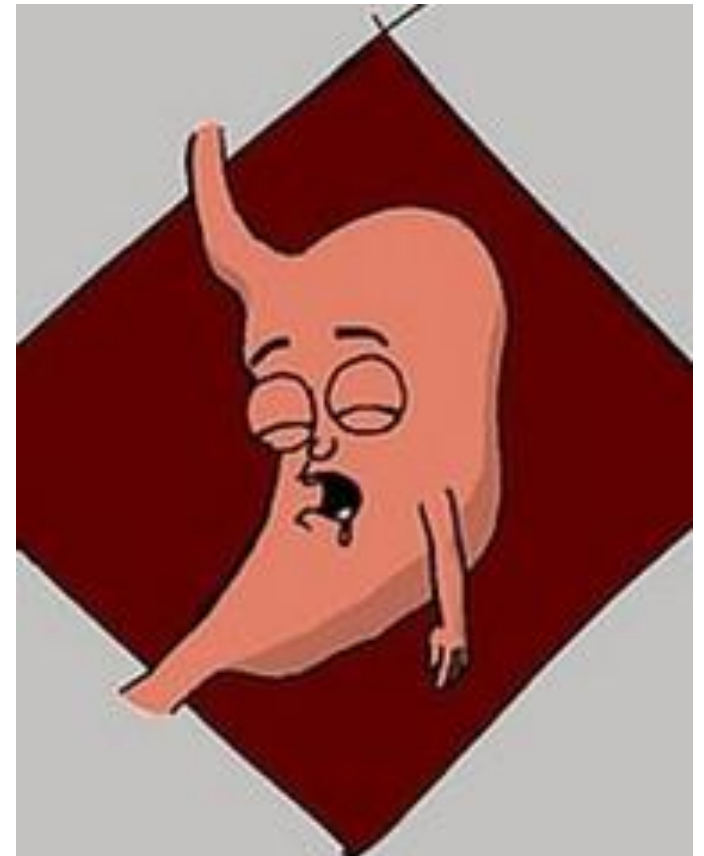
- to je spojené s relaxáciou hornej časti tenkého čreva (výsledkom je lepšia koordinácia medzi telom & antrom žalúdka & hornou časťou tenkého čreva)



Klinické využitie prokinetík



- ↑↑ vyprázdňovanie žalúdka
- ↑↑ tonus dolného sfinktera esofágu
- Majú antiemetickú aktivitu (*metoklopramid*)
- Zlepšujú koordináciu gastroduodenálnych kontrakcií (*napr. migréna*)



Prokinetiká NÚ



- **Cholinergické agonisty**

majú rôzne M- NÚ:

- ↑↑ GI sekrécia, kŕče, salivácia, potenie, močenie, slzenie, defekácia

- **Antagonisty D-receptorov:**

- dystónia
- Parkinsonský syndróm
- hyperprolaktinémia (gynekomastia, galaktorea)

CHOLINERGIC CRISIS



Simetikon

Antiflatulačná látka



- **Pôsobí:**
 - zmenou povrchového napätia plynových bublín
 - **extrémne inertný** (nie je farmakologicky aktívny)
 - **neabsorbuje sa po p.o.**
 - minimálne NÚ: nausea & obstipácia
- **Dospelí** (4 tabl. = 500 mg/24 h)
 - symptomatické odstránenie flatulencie, bolesti z nadúvania, abdominálnej distenzie
- **Deti** (20 - 40 mg)
 - potláčanie **kolikovitých bolestí alebo nadúvania** (nahltaný vzduch)



EX-LAX

REG. U. S. PAT. OFF.

THE CHOCOLATED
LAXATIVE

*for relief
of constipation*

6 tablets
10¢