

# Stimulační laxativa v léčbě chronické zácpy

Jiří Slíva

Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha

Laxativa jsou běžně využívanou skupinou léčivých přípravků, jejichž podání ve většině případů není vázáno na lékařský předpis. V souvislosti s užíváním kontaktních laxativ je často zmiňováno riziko poškození nervových pletení střeva. Článek pojednává o bezpečnosti této podskupiny laxativ v běžné klinické praxi s odkazem na dosud publikovaná relevantní data.

**Klíčová slova:** bisakodyl, laxativa, pikosíran sodný, nežádoucí účinky.

## Stimulant laxatives in the chronic constipation treatment

Laxatives are commonly used drugs, mostly available as over-the-counter preparations. However, the association between use of so called contact laxatives and their detrimental effect on myenteral plexus is relatively frequently mentioned. Thus, this article deals their safety in common clinical praxis considering so far published relevant data.

**Key words:** bisacodyl, laxatives, natrium picosulfate, adverse effects.

Prakt. lékař. 2012; 8(1): 38–39

Chronická zácpa, obvykle definovaná jako dlouhodobě obtížná evakuace stolice v intervalu delším nežli 3 dny a o objemu menším než 80 g, je v naší populaci poměrně častým jevem. Příčiny tohoto stavu jsou značně heterogenní, přičemž jejich rozbor přesahuje rámec tohoto textu. Mezi sekundárními příčinami významnou úlohu sehrávají mimo jiné endokrinopatie, elektrolytové dysbalance, věk nad 65 let či medikace (antidepresiva, antipsychotika, antiparkinsonika, vinka alkaloidy, železo, verapamil, opioidy, parasymptolytika, antacida s obsahem hliníku či kalcia aj.). Prevalence chronické zácpy v naší populaci dosahuje až 20%.

Dlouhodobě účinná a současně bezpečná léčba zácpy, bez ohledu na její etiologii, je zcela klíčovou. Z lékové skupiny laxativ se již po mnoho let uplatňují stimulační (syn. kontaktní) laxativa. Jejich užívání je však zmiňováno v kontextu s možným rizikem poškození myenterických nervových pletení, protože jsou obvykle doporučována až jako laxativa třetí volby po selhání účinku objemových, osmotických (syn. salinických) či změkčujících laxativ. V rámci farmakoterapie pro úplnost připomeňme i význam podávání prokinetik, parasymptomimetik (inhibitory acetylcholinesterázy), probiotik, prebiotik, eubiotik, klyzmat, prukalopridu či nejnověji methylnaltrexonu v případě opioidy indukované obstipace.

Z kontaktních laxativ jsou v hromadně vyráběných přípravcích v České republice dostupné pouze sennové glykosidy, pikosíran sodný a bisakodyl (AISLP, v. 2012. 1). V následujícím textu budou shrnuty nejvýznamnější klinické studie se zaměřením na hodnocení nejenom účinnosti této skupiny léčiv, ale v první řadě na bezpeč-

nost, a to především s přihlédnutím k výše uvedenému riziku poškození nervových pletení.

Tento potenciálně závažný nežádoucí účinek je zmiňován již od 60. let minulého století, tedy krátce poté, co byl do klinické praxe uveden difenylmetanový derivát bisakodyl disponující nejenom prokinetickým, ale i antisekretorickým mechanismem účinku. Upozorňováno bylo především na riziko neuropatie při dlouhodobém podávání charakterizované úbytkem neuronů ve zmiňované nervové pletení (1). Užití antraxinoidních derivátů (tj. senna, kaskara, aloe aj.) bylo mimo jiné spojováno s rizikem melanózy střeva, tj. hnědavé pigmentace střevní sliznice způsobené hromaděním lipofuscinu v přítomných makrofázích. Třebaže se původně předpokládalo, že jde o prekancerózu (2), později byl tento možný vztah vyvrácen (3). Na sklonku 90. let bylo při podávání kontaktních laxativ (senna, bisakodyl, fenolfalein a kasantranol) poukázáno na mizení haustrace střeva, což naznačuje možné poškození neuronů (4). V pozdějších studiích se však již vztah mezi rizikem neuropatie a užíváním kontaktních laxativ nepodařilo prokázat; doporučeno je ovšem vyhýbání se dantronu (v ČR není registrován) z důvodu hepatotoxicity (5). Riziko neuropatie není překvapivě zmiňováno ani ve všeobecně uznávané databázi léčivých látek, Micromedex, a to u bisakodylu, pikosíranu sodného ani u senny. Aktuálně jsme svědky v odborné literatuře množících se důkazů o bezpečnosti těchto léčiv (6).

## Recentní klinické zkušenosti

V rámci 1měsíční randomizované, dvojité zaslepené a placebem kontrolované klinické studie (n = 367) vedlo podávání bisakodylu oproti

placebu ke zvýšené evakuaci střeva, které bylo provázeno signifikantním zlepšením kvality života, přičemž léčba byla obecně velmi dobře snášena (7). Prakticky k identickým závěrům dospěli autoři obdobně uspořádané klinické studie provedené s pikosulfátem sodným (n = 367) (8). Pozorovaná příznivá klinická odpověď potvrzuje mj. výsledky dřívější studie porovnávající účinnost obou těchto laxativ navzájem. V souboru 144 osob s chronickou zácpou byla zjištěna srovnatelná účinnost, a to bez signifikantního ovlivnění sérové hladiny elektrolytů či významného výskytu jiných nežádoucích účinků (9). Negativní ovlivnění elektrolytů bylo v předchozí studii s bisakodylem zcela srovnatelné s placebem (10).

Na stimulační laxativa je často nahlíženo jako na látky s vyšším účinkem ve srovnání s ostatními laxativy, a jsou tedy doporučována obvykle až po objemových či osmotických laxativech. V dosud publikované literatuře bohužel scházely rozsáhlejší relevantní komparativní studie. K dispozici však jsou poměrně jednoznačná data o vyšší účinnosti kombinace stimulačních a objemových laxativ ve srovnání s laxativy osmotickými (11). Z hlediska terapeutické účinnosti laxativ je zcela zásadní recentní metaanalýza studií zabývajících se léčbou chronické obstipace. Selhání léčby je zde popisováno shodnou měrou u osmotických i stimulačních laxativ, přičemž obecně výskyt nežádoucích účinků je popisován jako poměrně vzácný napříč hodnocenými laxativy (12).

Ačkoliv se nepotvrzuje vztah mezi snížením střevní pasáže při dlouhodobém užívání stimulačních laxativ, nelze při jejich užívání opomenout možnou abdominální bolest či křeče v břiše jakožto potenciální nežádoucí účinek,

kteřé však obvykle nemají charakter závažného nežádoucího účinku (13).

## Závěr

Na základě výše uvedených závěrů relevantních klinických studií je zřejmé, že negativní bezpečnostní profil kontaktních laxativ je přeceňován, alespoň co se týká difenylmetanových derivátů. Dle poskytnutých důkazů můžeme nyní hovořit o bezpečnosti dlouhodobého užívání stimulačních laxativ přinejmenším v časovém horizontu 4 týdnů, i přesto je však dle aktuálního SPC doporučeno užívání pouze po dobu dvou týdnů (14). Pro bezpečnost svědčí i možnost užití u kojících žen dle aktuálních údajů v SPC obou látek. Léčba chronické zácpy je však komplexní a vždy by jejím základem měla být nefarmakologická opatření, jako je zvýšení pohybu, vyšší podíl nevstřebatelné vlákniny ve stravě, dostatek tekutin, nácvik defekačního reflexu apod.

## Literatura

1. Smith B. Effect of irritant purgatives on the myenteric plexus in man and the mouse. *Gut* 1968; 9: 139–143.
2. Siegers CP, von Hertzberg-Lottin E, Otte M, Schneider B. Anthranoid laxative abuse – a risk for colorectal cancer? *Gut* 1993; 34: 1099–1101.
3. Nusko G, Schneider B, Schneider I, Wittekind C, Hahn EG. Anthranoid laxative use is not a risk factor for colorectal neoplasia: results of a prospective case control study. *Gut* 2000; 46: 651–655.
4. Joo JS, Ehrenpreis ED, Gonzalez L, et al. Alterations in colonic anatomy induced by chronic stimulant laxatives: the cathartic colon revisited. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26: 283–286.
5. Xing JH, Soffer EE. Adverse effects of laxatives. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1201–1209.
6. Muller-Lissner SA, Kamm MA, Scarpignato C, Wald A. Myths and misconceptions about chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 232–242.
7. Mueller-Lissner S, Kamm MA, Wald A, et al. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 897–903.
8. Kamm MA, Mueller-Lissner S, Wald A, Richter E, Swallow R, Gessner U. Oral bisacodyl is effective and well-tolerated in patients with chronic constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 577–583.
9. Kienzle-Horn S, Vix JM, Schuijt C, Peil H, Jordan CC, Kamm MA. Comparison of bisacodyl and sodium picosulphate in the treatment of chronic constipation. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 691–699.
10. Kienzle-Horn S, Vix JM, Schuijt C, Peil H, Jordan CC, Kamm MA. Efficacy and safety of bisacodyl in the acute treatment of constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1479–1488.
11. Mihaylov S, Stark C, McColl E, et al. Stepped treatment of older adults on laxatives. The STOOL trial. *Health Technol Assess* 2008; 12: iii-139.
12. Ford AC, Suares NC. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2011; 60: 209–218.
13. Tack J, Muller-Lissner S, Stanghellini V, et al. Diagnosis and treatment of chronic constipation—a European perspective. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 697–710.
14. Brenner DM. Stimulant Laxatives for the Treatment of Chronic Constipation: Is It Time To Change The Paradigm? *Gastroenterology* 2012; In print.

Článek přijat redakcí: 9. 1. 2012  
Článek přijat k publikaci: 18. 1. 2012

### MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK  
Ruská 87, 100 00 Praha 10  
jiri.sliva@lf3.cuni.cz

