

ASPECTE PRIVIND UTILIZAREA CLINICĂ A LAXATIVELOR. FORLAX - UN NOU TIP DE LAXATIV

E. Manolescu*, Smaranda Petrescu*

REZUMAT

Se face o trecere în revistă a principalelor laxative utilizate curent în terapie. Se insistă asupra nocivității preparatelor conținând fenolftaleină ca și a altor laxative de contact și a oleului de parafină. Se arată avantajele utilizării Macrogol 4000 (Forlax), reprezentate de eficacitatea ridicată și lipsa de nocivitate.

Cuvinte cheie: Laxative, Macrogol 4000 (Forlax).

Laxativele reprezintă una dintre cele mai utilizate medicații, mai ales prin automedicație. Statistici americane au arătat că sumele cheltuite anual privind utilizarea laxativelor sunt estimate la peste 150 milioane dolari. Cu toate că majoritatea laxativelor utilizate în mod ocazional nu produc efecte nedorite, folosirea lor cronică poate determina efecte adverse și accidente iatrogene uneori grave, chiar mortale.

În foarte multe țări unele laxative au fost scoase din terapie sau s-a recomandat limitarea utilizării lor datorită riscului iatrogen important. La noi în țară, în mod cu totul inadecvat, se mai folosesc pe scară largă astfel de substanțe, recunoscute pentru riscurile lor. Sunt de menționat în acest sens în special laxativele care acționează prin efecte iritante asupra mucoasei intestinale, denumite și laxative de contact, sau stimulente, cum este spre exemplu fenolftaleina.

Principalele tipuri de laxative în funcție de mecanismul de acțiune

A. Laxative iritante (de contact)

Stimulează peristaltica intestinală prin intermediul terminațiilor nervoase. Acțiunea acestor laxative variază ca intensitate și ca moment al instalării efectelor în funcție de subiect, ca și locul de acțiune (intestin subțire, sau intestin gros). Sunt substanțele cu cele mai multe riscuri în caz de utilizare cronică determinând frecvent pierderi hidrosaline și leziuni intestinale.

1. Derivați de difenilmetan

a. Fenolftaleina intră în compoziția numeroaselor laxative (Ciocolax ș.a.). După administrarea orală se absoarbe (aproximativ 15% este parțial glicuronoconjugată hepatic) și este eliminată prin bilă. Partea nemetabolizată este eliminată pe cale urinară și prin fecale producând o colorație roz în mediu alcalin (alcalinizare cu NaOH). Ciclul enterohepatic este indispensabil acțiunii laxative a fenolftaleinei care pierde o mare parte din eficacitatea sa în caz de icter obstructiv. Posologia uzuală este de 60 - 100

ABSTRACT

Some aspects regarding the clinical use of laxatives. Forlax, a new type of laxative

The main laxatives of current therapeutical use are passed in review. The risks presented by the preparations containing phenolphthalein and by liquid paraffin are underlined. The advantages of Macrogol 4000 (Forlax) represented by its high efficacy and by the absence of therapeutic risks are exposed.

Key words: laxatives, Macrogol 4000 (Forlax).

mg/zi administrată seara la culcare; efectul se produce după 6 - 8 ore de la administrare.

Reacțiile adverse constau în manifestări alergice (erupții cutanate), sindrom Stevens-Johnson, manifestări de tip lupus eritematos. Unele manifestări cutanate pot să persiste timp de luni sau ani după oprirea tratamentului lasând o pigmentație persistentă sau recidivând la reluarea administrării. Există unele dovezi clinice că fenolftaleina ar favoriza apariția de cancere intestinale în cazul utilizării cronice.

b. Bisacodil (Dulcolax) este un compus cu structură similară cu a fenolftaleinei. Absorbit parțial din intestinul subțire este desacetilat și glicuronoconjugat hepatic. Acțiunea se produce în special la nivelul colonului. Este utilizat sub formă de drajeuri a 5 mg în doză de 10 - 15 mg/zi la adult și 5 - 10 mg/zi la copil. Există și forme rectale (supozitoare a 10 mg). Mai bine tolerat față de fenolftaleină, prezintă totuși inconveniente similare.

c. Oxifenisatina. Are efecte similare cu ale bisacodilului. S-a constatat însă că este responsabilă de producerea unor hepatite severe și ciroze cu mecanisme de acțiune încă imprecise. Substanța a fost practic interzisă în terapie.

2. Derivați antrachinonici

Sunt reprezentați de substanțe cu structură glicozidică care intră în compoziția multor laxative. Principiul activ este antrachinona sau derivatul 1,8-hidroxiantrachinona. Au acțiune cu instalare lentă (peste 6 ore) care se explică prin timpul necesar ca substanța să ajungă la nivelul colonului și ca glicozidul să fie hidrolizat de enzimele bacteriene eliberând astfel principiul activ. Practic nu au efecte toxice. Pot fi eliminate prin laptele matern și astfel pot să determine diaree la sugar. În utilizare cronică pot produce o pigmentare a mucoasei colice (melanoză), reversibilă, fără semnificație patologică. Determină o diminuare a absorbției apei și electroliților. Sunt indicate în tratamentul de scurtă durată al constipației cronice rezistente la alte laxative. Pot produce colici abdominale, diaree, deshidratare, pierderi de electroliți, în special potasiu. Urina se poate colora în galben-brun la pH acid și în roșu la pH alcalin. Sunt

* Prof. Dr. Emanoil Manolescu, Dr. Smaranda Petrescu - Catedra de Farmacologie U.M.F. „Carol Davila”, București

contraindicate în inflamații sau obstrucții intestinale, ileus paralytic, suferințe abdominale nediate diagnosticate, colici, greață, vomă. Nu se administrează mai mult de 10 zile în special la vârstnici. Contraindicate la copiii sub 5 ani, gravide, alăptare.

a. Senna produs obținut din frunzele de *Cassia acutifolia* conținând glicozizi (senozizi A și B). Doza este de 10 - 40 mg/zi.

b. Rhamnus frangula (Crușin), sub formă de extract, intră în compoziția produselor Carbocif, Laxatin, Cortelax, Ramnolax, Normoponderol.

c. Cascara sagrada.

d. Dantron.

e. Aloes unul dintre laxativele cele mai iritante. În doze mari și repetate poate produce leziuni renale.

B. Laxative emoliente, lubrefiante

Acționează prin înmuierea conținutului digestiv și favorizarea eliminării.

a. Diocilsulfocianat (Docusat sodic, Sintolax). Are efect prin înmuierea bolului fecal. Acțiunea se produce după 1 - 3 zile de tratament. Acționează ca agent tensioactiv similar cu detergenții anionici. Favorizează penetrarea apei în bolul fecal și emulsionarea grăsimilor. Mărește permeabilitatea mucoasei intestinale. Se administrează oral 50 - 400 mg/zi sau intra-rectal 100 mg/zi. O parte din substanță se elimină pe cale biliară. Cu toate că în general este bine tolerat, s-a demonstrat o toxicitate hepatică in vitro. Acest aspect impune prudență în utilizarea cronică. De asemenea, poate favoriza efecte hepatotoxice prin creșterea absorbției unor substanțe din intestin (fenolfaleină, oxifenisatină, antrachinone).

b. Oleul de parafină. Olei mineral constituit dintr-un amestec de hidrocarburi care nu sunt digerabile și care se absorb foarte puțin. Întârzie absorbția apei la nivelul intestinului și produce astfel înmuierea bolului fecal, la care se asociază și un efect lubrefiant. Doza uzuală este de 15 - 45 ml/zi oral administrat seara la culcare. Cu toate că este considerat ca un laxativ lipsit de nocivitate, unele efecte secundare impun interzicerea sa în tratamente de lungă durată. Substanța este un solvent lipidic care poate să determine modificări în absorbția grăsimilor și în special a vitaminelor A, D și K. Administrat la subiecții vârstnici cu tulburări de deglutiție poate provoca pneumopatii grave de inhalație. Absorbția digestivă, deși foarte redusă, poate determina acumulări în ganglionii mezenterici și în organele sistemului reticuloendotelial. Deși aceste reacții de corp străin sunt fără consecințe clinice imediate ele trebuie luate în considerație pe termen lung și de asemenea pot să preteze la erori de diagnostic.

C. Laxative de volum

Aceste medicamente produc o creștere a volumului conținutului intestinului gros și determină consecutiv o creștere a peristaltismului. Sunt reprezentate de fibre vegetale nedigerabile sau derivați de celuloză și de coloizi hidrofilii, respectiv polizaharide naturale sau semisintetice. Produc și o hidratare a bolului fecal. În plus au și capacitatea de a fixa sărurile biliare în intestinul subțire și eliberarea lor în intestinul gros. Formarea de acizi grași cu lanțuri scurte prin acțiunea enzimelor bacteriene intestinale, contribuie la efectul laxativ ca urmare a măririi osmolarității conținutului intestinal. Efectul laxativ se produce după 1 - 5 zile de tratament.

Aceste medicamente sunt practic lipsite de toxicitate

pentru că nu se absorb. În doze mari pot produce flatulență iar în caz de administrare sub formă uscată (fără ingestie de apă) și în condiții de tulburări de deglutiție se pot produce obstrucții esofagiene. De asemenea pot apărea fenomene obstructive intestinale în caz de ulceratii intestinale sau obstrucții organice.

Aportul de substanțe nedigerabile este în mare măsură asigurat de diverse alimente bogate în celuloză (pâine neagră, legume, fructe ș.a.).

a. Învelișul semințelor de Triticum (tărâțe de grâu) conține fibre provenite din pereții celulari, celuloză, hemiceluloză și lignină. Tărâțele acționează mai ales prin conținutul lor în celuloză. Se administrează ca atare 2 - 4 linguri/zi suspendate în apă sau sub forma unor preparate (Diom-fibra).

Principalele laxative de volum sunt indicate în constipații cronice mai ales la bolnavii care au un regim alimentar cu aport redus de fibre nedigerabile.

b. Mucilagii din Carrageen (Galcorin) acționează prin creșterea volumului și prin lubrefiere. Doza este de 3 - 6 lingurițe granule/zi. Poate produce uneori senzație de balonare abdominală.

c. Ispaghula (semințele de Psylla) (Mucofalk) este învelișul semințelor de *Plantago ovata*. În prezența apei formează un mucilag care favorizează peristaltica. Efectul maxim apare după 3 - 4 zile. Are și efecte hipocolesterolemizante. Poate produce manifestări de hipersensibilizare (rinită, urticarie, bronhospasm) după ingestie sau inhalare. Se administrează oral sub formă de granule (1 linguriță = 5 g.) odată/zi.

d. Metilceluloza și carboximetilceluloza sunt polizaharide de semisinteză; acționează similar cu fibrele vegetale 0,5 - 2 g de 2-3 ori/zi.

e. Agarul este un polizaharid obținut din alge marine care în prezența apei formează un mucilagiu. 4 - 6 g/zi.

D. Laxative osmotice

Sunt substanțe care administrate oral nu se absorb din intestin sau se absorb într-o proporție foarte redusă. Rețin în lumenul intestinal un echivalent osmotic de apă care duce la distensia tubului digestiv, respectiv la creșterea peristaltismului. Dozele mari au efect purgativ cu evacuarea de scaune lichide. În doze mici au efect laxativ. Sunt reprezentate de laxativele saline, lactuloză și de macrogol 4000 (Forlax).

1. Laxativele saline sunt folosite în special ca purgative cu acțiune rapidă și intensă. Soluțiile concentrate pot produce fenomene iritative intestinale (greață, vomă, colici) și deshidratare în cazul utilizării repetate. Este posibilă absorbția unor cantități mici care pot, în anumite cazuri, să producă fenomene sistemice nedorite: deprimare centrală prin Mg în caz de insuficiență renală, hipernatremie dezavantajoasă în insuficiența cardiacă, hipertensiune arterială.

a. Sulfatul de magneziu (sare amară) are acțiune purgativă intensă la doze de 15-20 g și laxativă la 5 g. Este contraindicat la bolnavii cu insuficiență renală.

b. Sulfatul de sodiu (sare Glauber) are efecte similare cu sulfatul de magneziu. Contraindicat la bolnavii cu hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă.

c. Hidroxidul de magneziu și oxidul de magneziu au acțiune laxativă la doza de 2 - 4 g.

d. Citratul de sodiu are efecte laxative modeste.

e. Fosfatul disodic - laxativ la doze de 4-8 g.

f. **Tartratul de sodiu și potasiu** - laxativ la doza de 10 g.

2. Lactuloza

Este un dizaharid sintetic care nu se absoarbe după administrarea orală. În colon este hidrolizată de bacteriile intestinale și este transformată în acizi grași cu lanț scurt și în acid lactic, care cresc presiunea osmotică și produc acidifierea conținutului. Reacții adverse reduse: diaree în supradozare, balonare abdominală, flatulență.

Lactuloza diminuează flora intestinală producătoare de amoniac fiind de aceea utilizată și în encefalopatie hepatică. Se administrează oral 10 - 30 g ca laxativ și 60 - 100 g (repartizate în 3 prize) în encefalopatie hepatică.

3. Macrogol 4000 (Forlax)

Substanța activă este polietilenglicolul 4000, polimer liniar lung cu greutate moleculară mare. Datorită structurii sale prezintă proprietatea de a reține moleculele de apă prin legături de hidrogen. Administrat pe cale orală determină o creștere a volumului conținutului intestinal, respectiv o creștere a peristaltismului.

Datorită greutatei moleculare mari substanța nu se absoarbe din tractul digestiv; de asemenea nu suferă transformări în intestin eliminându-se ca atare.

Este bine tolerat de mucoasa digestivă, nu produce fenomene iritative. Nu influențează nivelul electroliților din sânge și din fecale. Chiar în tratamente de durată, administrat zilnic (în medie timp de 17 luni și până la 29 de luni) nu s-au constatat tulburări ale funcțiilor digestive, în special privind absorbția. Nu produce balonări, nu influențează funcțiile cardiace, renale, hepatice. Nu are restricții la bolnavii hipertensivi, la cei cu insuficiența renală, la cei în vârstă, la diabetici.

Ca urmare a acestor caracteristici macrogol 4000 (Forlax) reprezintă o medicație superioară atât prin eficacitate cât și prin absența reacțiilor adverse. Sub acest aspect medicamentul poate înlocui unele laxative depășite terapeutic și mai ales fenolftaleina. De asemenea, poate înlocui oleul de parafină care, deși considerat ca lipsit de nocivitate poate produce, în administrare prelungită o serie de inconveniente (tulburări de absorbție, depozitare în ganglionii limfatici). Ca și alte laxative macrogolul este contraindicat în colopatii organice inflamatorii (rectolită ulcerohemoragică, boala Crohn ș.a.) sindroame ocluzive sau subocuzive, dureri abdominale de cauză necunoscută.

În cazul unor doze excesive poate produce diaree care încetează însă spontan după 24 - 48 ore de la întreruperea tratamentului. Rareori sunt posibile dureri abdominale în special la persoane care prezintă tulburări funcționale intestinale.

În general macrogolul nu influențează semnificativ absorbția intestinală a altor medicamente. Totuși este recomandabil ca administrarea laxativului să se facă la un interval de cel puțin 2 ore de la administrarea altor medicamente.

Produsul este condiționat sub formă de pulbere în plicuri a 10 g. Pulberea se administrează sub formă de soluție într-un pahar cu apă. Doza uzuală este de 10 - 20 g. (1-2 plicuri) pe zi. Efectul maxim apare la 24 - 48 de ore de la administrare.

În doze mari, macrogolul 4000 este utilizat în scopul evacuării rapide a intestinului în vederea explorărilor endoscopice, radiologice sau în chirurgie colică. În acest

scop se folosește produsul Fortrans care conține pe un pachet: Macrogol 4000 64 g, Sulfat de sodiu anhidru 5,7 g, Bicarbonat de sodiu 1,68 g., Clorură de sodiu 1,64 g., Clorură de potasiu 0,75 g. Se dizolvă câte un pachet într-un litru de apă și se administrează în total 3 - 4 litri de soluție în decurs de 7 - 8 ore, ultima administrare fiind la 3 ore înainte de explorare.

Principii de utilizare a laxativelor

Înainte de prescrierea unui laxativ trebuie să ne asigurăm că nu există o cauză organică a constipației (tumori ș.a.).

Corectarea igienei alimentare (dietă bogată în celuloză) ca și o activitate fizică corespunzătoare pot ameliora sau înlătura constipația.

Utilizarea laxativelor trebuie să fie limitată în timp, încercând o corectare a tranzitului intestinal prin alte mijloace.

Este important să se cunoască mecanismele de acțiune și în special reacțiile adverse, mai ales în condiții de utilizare cronică. Sub acest aspect sunt de evitat, în primul rând, laxativele de contact și în special fenolftaleina, ca și oleul de parafină ș.a.

Este de remarcat că din cele 28 de preparate laxative înregistrate la noi în țară 4 conțin fenolftaleină, 3 oleu de parafină, 1 docusat disodic și 4 bisacodil. S-a propus și la noi să se scoată din terapeutică preparatele conținând fenolftaleină. Urmează ca în cursul anului 1998 să se epuizeze preparatele cu fenolftaleină existente iar din 1999 să înceteze producția acestora.

Macrogolul 4000 (Forlax) reprezintă o medicație eficientă și lipsită de reacții adverse chiar în condiții de utilizare prelungită. Medicamentul, pe lângă faptul că este activ în toate situațiile, nu prezintă efecte iritante asupra mucoasei intestinale, nu influențează absorbția intestinală a principiilor alimentare și a medicamentelor, este utilizabil la bolnavii cu hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă, la renali, hepatici, diabetici.

BIBLIOGRAFIE

1. Colin R.: La constipation. *Les dossiers du praticien* no. 68. *Impact Médecine* 1990.
2. Couturier D., Licht H.: A comparative study of the efficacy of Forlax versus lactulose in the treatment of the functional constipation of adult patients. *Abstract Gastro* no 104, January, 1996
3. Denis Ph., Teillet L., Moulias R.L., Hoang C.: Tolérance et efficacité du Forlax; étude comparative versus lactulose au long cours chez des patients souffrant de constipation fonctionnelle. *Arch. Med. Int. Gastroenterol.* 1996. 10 (suppl. 2).
4. Denis Ph., Lerebours E.: Etude de la tolérance au long cours du Forlax chez 16 patients traités en moyenne depuis 17 mois pour une constipation chronique. *Méd. et Chir. Digestives* 196, 25, 5, 1 - 4.
5. Flourié B., Hephén M., Lémann M., Franchisseur C., Maurel M., Rambaud J.C.: Effets digestifs de faibles doses de polyéthylène glycol (PEG) chez le sujet sain. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1994: A. 108.
6. Frat F., Lambert R.: La lactulose. *Gastroenterol.*

Clin. Biol., 1990, 14, 567 - 75.

7. Giroud J.P., Mathé G., Meyniel G.: Pharmacologie Clinique. *Ed. Exp. Sci. Francaise Paris* 1975

8. Hudziak H., Bronowicki J.P., Franck Patricia, Dubos-Bergoin Christiane, Bigard M.A.: Le polyéthylène glycol 4000 à faible dose: effet digestifs. *Gastroenterol. Clin.*

Biol. Juin 20, 418 - 423 1996.

9. Klauser A.G., Müldorfer B.E., Voderholzer W.A., Wenzel G., Müller-Lissner S.A.: Polythylenglycol 4000 for slow transit constipation, *Z. Gastroenterol.* 1995, 33, 5 - 8.

10. Voiosu R., Haidar A., Dragomir P.: Fortrans în pregătirea colică pentru colonoscopie. *Terap. și Toxicol. Clin.* vol. II, Nr. 1, 1998.

CAVITATEA BUCALĂ NOȚIUNI DE FIZIOLOGIE ȘI FIZIOPATOLOGIE

Prof. Dr. Ionescu Ștefan, Dr. Bădiță Daniela
Editura Universitară "Carol Davila"
București, 1998 - 178 pagini

Volumul este structurat pe 10 capitole: cavitatea bucală, dintele, secreția salivară, masticția, deglutiția, simțul gustativ, fonația, sensibilitatea orofacială și durerea dentară, efectele hormonilor asupra structurilor bucale - modificări bucale în discriminii și ablații glandulare, influența dietei asupra structurilor bucale.

Lucrarea este interesantă în primul rând prin cantitatea mare de informații și în al doilea rând prin modul de abordare morfologic-funcțional.

Volumul realizează o integrare a datelor structurale cu cele fiziologice și fiziopatologice.

Prin aceste aspecte este utilă în primul rând studenților ca și medicilor stomatologi sau a celor din alte specialități.

Lucrarea este redactată într-o formă clară sistematizată care permite o lectură ușoară.

Bibliografia cuprinde 120 de titluri din publicații actuale.

REDAȚIA