



Czy wszystkie prokinetyczne środki przeczyszczające są takie same? Perspektywa porównawcza bisakodylu, pikosiarczanu sodu i senesu

Maura Corsetti, Anna Lacerda, Ketu Patel i Alèxia Aran

Zgodnie z ostatnimi wytycznymi AGA i ACG [1] prokinetyczne środki przeczyszczające, takie jak bisakodyl, pikosiarczan sodu i senes są zalecane w leczeniu zaparć, jednak mają one różną siłę zaleceń i pewność dowodów. Wszystkie te preparaty stymulują motorykę jelit, a także wydzielanie wody i elektrolitów oraz skracają czas pasażu jelitowego [2, 3]. Nie można formułować ogólnego stwierdzenia, że ziołowe środki przeczyszczające działają łagodniej od środków syntetycznych [1]. Retrospektywne badanie obserwacyjne wykazało, że bisakodyl może być bezpiecznie stosowany nawet przez dłuższy czas [3]. Długotrwałe stosowanie bisakodylu i pikosiarczanu sodu w trakcie ciąży i karmienia piersią nie powodowało żadnych niepożądanych lub szkodliwych skutków [4].

Naturalne środki przeczyszczające niekoniecznie są bezpieczniejsze

Istnieje ogólne błędne przekonanie, że leki naturalne i ziołowe są lepsze i/lub bezpieczniejsze dla naszego zdrowia w porównaniu z preparatami syntetycznymi. Nie wszystkie produkty naturalne są skuteczne, a dodatkowo niektóre z nich wywołują poważne obawy związane z bezpieczeństwem [5]. Celem niniejszego przeglądu było podsumowanie i porównanie aktualnych dowodów dotyczących trzech prokinetycznych środków przeczyszczających powszechnie stosowanych w praktyce klinicznej: pikosiarczanu sodu i bisakodylu (oba pochodzenia syntetycznego) oraz senesu (pochodzenia naturalnego).

Podobieństwa i różnice w mechanizmie działania prokinetycznych środków przeczyszczających

Zaparcia dotyczą około 14% światowej populacji [2, 3]. Farmakologiczne metody leczenia zaparć obejmują błonnik (np. babka płesznik), środki osmotyczne (np. glikol polietylenowy), środki prokinetyczne (np. bisakodyl, senes, pikosiarczan sodu), środki sekretolityczne (np. linaklotyd) i agonistów serotoniny (np. prukalopryd) [1]. Prokinetyczne środki przeczyszczające można podzielić na dwie kategorie: pochodne difenylometanu (np. bisakodyl i pikosiarczan sodu) oraz antrachinony pochodzenia roślinnego (np. senes, aloes i cascara) [2, 3]. W tym przeglądzie skupimy się na bisakodylu,

pikosiarczanu sodu i senesie, które są powszechnie stosowanymi prokinetycznymi środkami przeczyszczającymi.

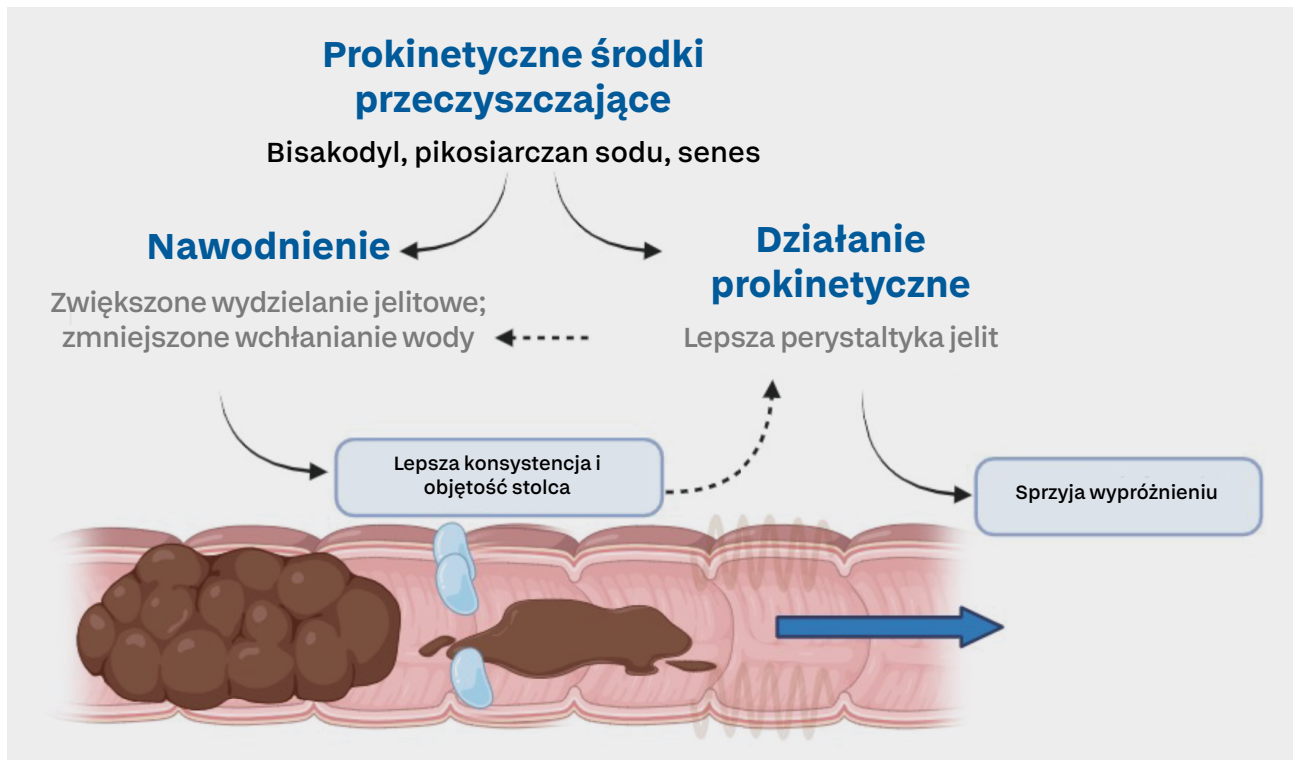
Wykazano, że wszystkie prokinetyczne środki przeczyszczające pobudzają perystaltykę jelit i stymulują wydzielanie wody i elektrolitów w okrężnicy, tym samym skracając czas pasażu jelitowego (**Rys. 1**) [2, 3].

Bisakodyl i pikosiarczan sodu to proleki przekształcane w jelitach w ten sam aktywny metabolit, bis-(p-hydroksyfenylo)-pirydylo-2-metan (BHPM), odpowiedzialny za efekt przeczyszczający. Bisakodyl jest przekształcany do BHPM przez endogenne enzymy błony śluzowej jelita, natomiast przekształcenie pikosiarczanu sodu do BHPM jest skutkiem działania bakterii żyjących w okrężnicy (**Rys. 2**) [2].

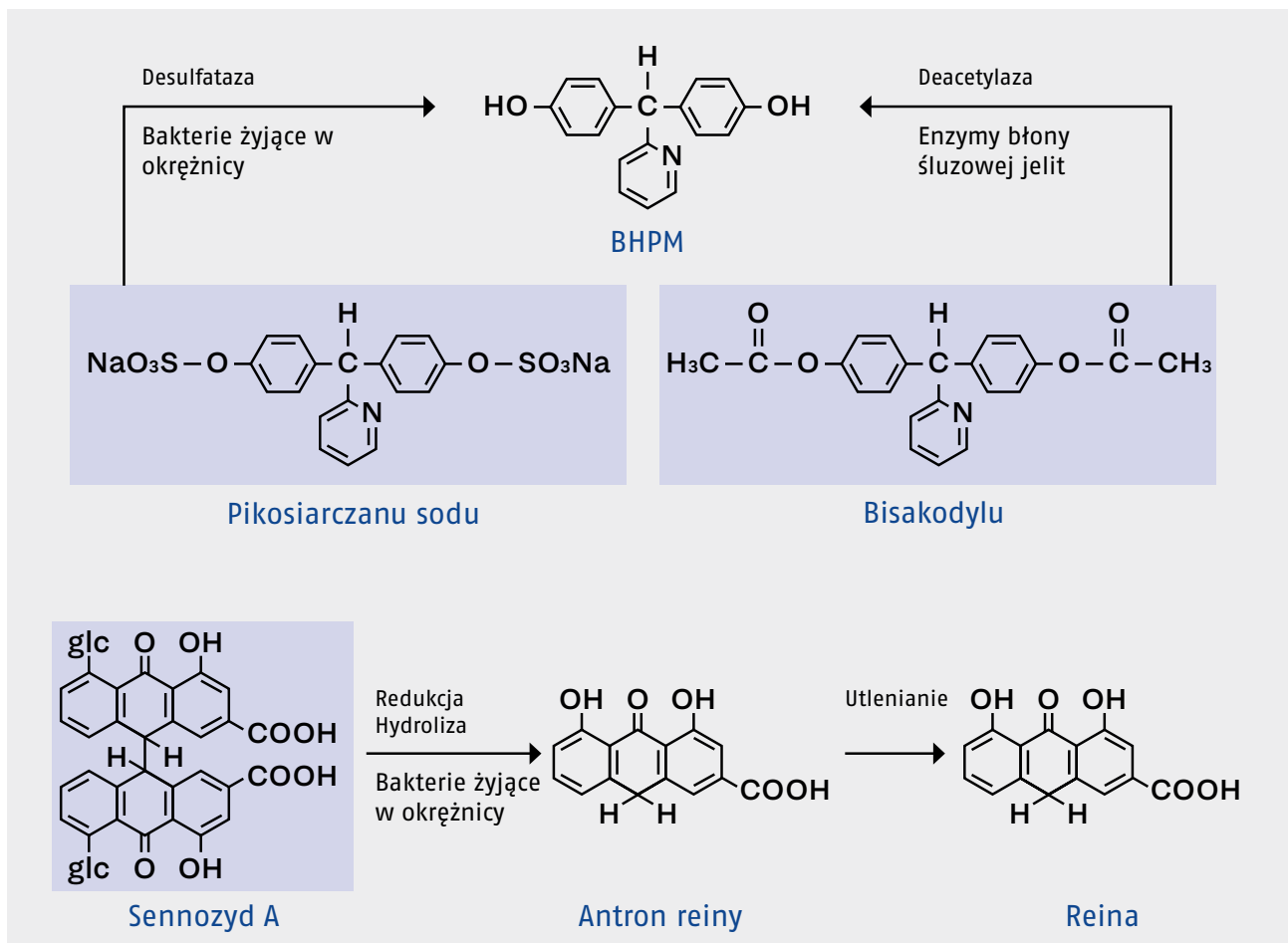
Senes jest pochodną rośliny senesu, zawierającą sennozyd A i B, które są metabolizowane do aktywnych metabolitów antronu reiny i reiny przez bakterie jelitowe (**Rys. 2**) [3]. Dlatego efekt przeczyszczający zarówno pikosiarczanu sodu, jak i senesu zależy od aktywności bakterii. Jeśli mikrobiom jelitowy uległ zmianie – na przykład w wyniku antybiotykoterapii – działanie tych środków przeczyszczających może być osłabione, co sugerowałoby, że bisakodyl ma bardziej spójne działanie [2], chociaż ten pogląd nie został dotychczas potwierdzony.

Evid Self Med 2024;4:240043 | <https://doi.org/10.52778/efsm.24.0043>

Powiązania/korespondencja: Maura Corsetti, NIHR Nottingham BRC, Nottingham University Hospitals NHS Trust and the University of Nottingham, Nottingham (UK) (maura.corsetti@nottingham.ac.uk); Anna Lacerda, Sanofi, Sao Paulo (Brazil); Ketu Patel, Sanofi, Bridgewater, NJ (USA); Alèxia Aran, Sanofi, Barcelona (Spain)



Rys. 1. Mechanizm działania prokinetycznych środków przeczyszczających [2].



Rys. 2. Metabolizm bisakodylu i pikosiarczanu sodu oraz senesu. BHPM = bis-(p-hydroksyfenylo)-pirydylo-2-metan. Na podstawie [6].

Autorzy wytycznych zdecydowanie zalecają stosowanie bisakodylu i pikosiarczanu sodu

Jeśli chodzi o dowody kliniczne, badania dotyczące bisakodylu i pikosiarczanu sodu są prowadzone od lat 50-tych, a od czasu wprowadzenia dobrej praktyki klinicznej przeprowadzono trzy duże badania kliniczne [2]. Opierając się na dowodach z badań, AGA i ACG opublikowały niedawno wytyczne praktyki klinicznej dotyczące farmakologicznego leczenia przewlekłych zaparć idiopatycznych, w których zarówno bisakodyl, jak i pikosiarczan sodu zostały sklasyfikowane jako silnie zalecane w leczeniu krótkoterminowym (codzienne stosowanie przez maksymalnie 4 tygodnie) lub jako leki stosowane doraźnie. Jest to oznaczenie najwyższej siły zaleceń i jakości dowodów wśród różnych środków przeczyszczających uwzględnionych w wytycznych AGA i ACG [1]. Ponadto fakt, że bisakodyl i pikosiarczan sodu są zalecane jako leki stosowane doraźnie w badaniach klinicznych nad nowymi związkami, sugeruje, że nie ma wątpliwości co do ich skuteczności [2]. W opublikowanych randomizowanych badaniach kontrolowanych początkowa dawka dobowa wynosiła 10 mg doustnie zarówno w przypadku pikosiarczanu sodu, jak i bisakodylu, co pozwalało na zmniejszenie dawki w trakcie leczenia. Po zmniejszeniu dawki odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z lekiem (biegunka lub ból brzucha), znacznie się zmniejszył, co sugeruje, że leczenie było lepiej tolerowane, gdy pacjenci stosowali zindywidualizowaną dawkę [2, 3]. Ponadto zgodnie z wytycznymi AGA i ACG leczenie należy rozpocząć od niższej dawki, którą należy zwiększać w miarę tolerancji i potrzeb, co jest zgodne z wcześniejszymi ustaleniami dotyczącymi skuteczniejszego leczenia zaparć [2, 3]. Pacjenci niekiedy chcą stosować naturalne środki przeczyszczające, takie jak senes, ponieważ są przekonani, że naturalny środek przeczyszczający będzie łagodniejszy

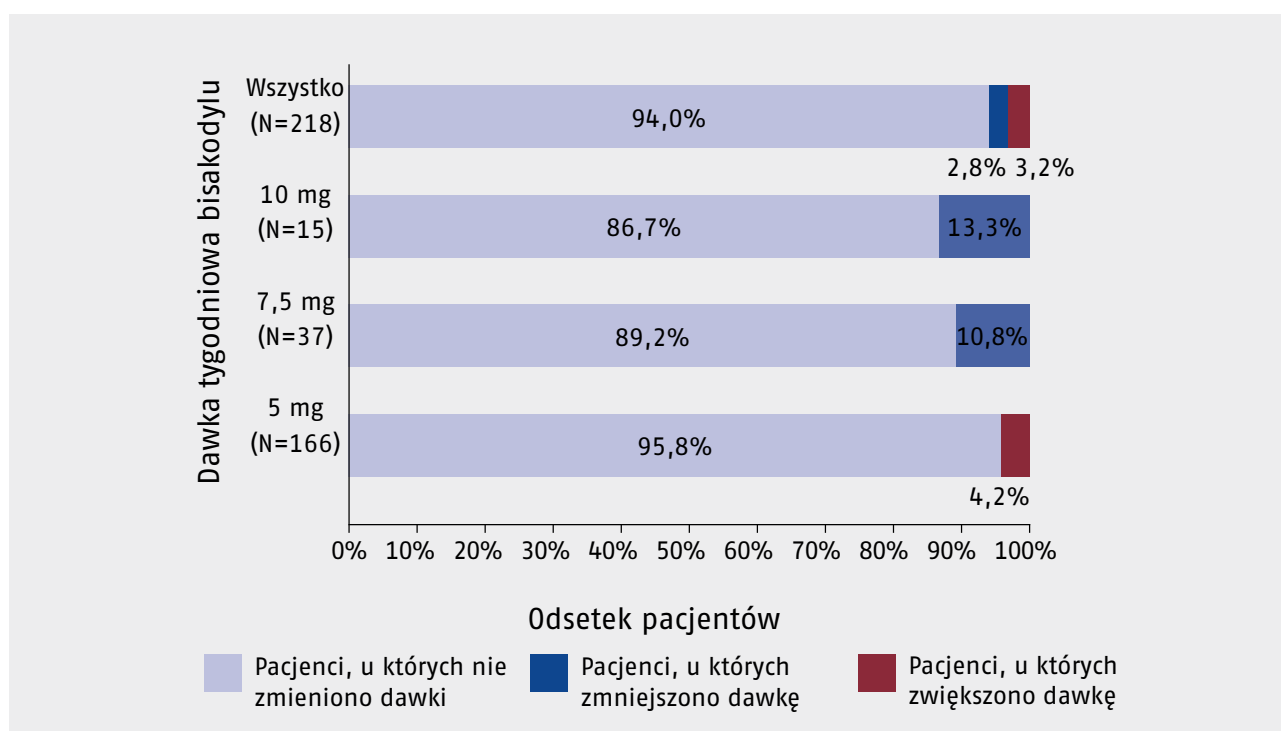
i lepiej tolerowany. Jednakże w literaturze brakuje dużych, randomizowanych, kontrolowanych badań dotyczących senesu [2]. Niedawno przeprowadzony przegląd systematyczny i metaanaliza nie pozwoliły stwierdzić, że suplementacja senesem daje lepsze wyniki niż placebo pod względem poprawy objawów u osób cierpiących na zaparcia [7]. Ponadto w ramach wytycznych AGA i ACG senesowi przyznano warunkową siłę zaleceń i niską jakość dowodów [1]. Autorzy wytycznych podkreślają fakt, że w dostępnych badaniach zastosowano wyższe dawki w porównaniu do powszechnie stosowanych (1 g dziennie vs. 6–17 mg dziennie), co sugeruje, że konieczne są dalsze badania [1, 7].

W związku z tym na podstawie dostępnych dowodów i międzynarodowych wytycznych można stwierdzić, że zgromadzono bardziej solidne dane dotyczące stosowania bisakodylu i pikosiarczanu sodu w leczeniu przewlekłych zaparć idiopatycznych – stąd wyższy poziom rekomendacji tych substancji.

Względy bezpieczeństwa przy stosowaniu do 28 dni i długotrwałym

W przeciwieństwie do glikolu polietylenowego i nowszych zatwierdzonych leków dostępne dowody dotyczące długotrwałego stosowania bisakodylu, pikosiarczanu sodu i senesu są ograniczone [3]. Niemniej stale podnoszone są obawy dotyczące uzależnienia, przyzwyczajenia/tolerancji lub uszkodzenia jelit. Opierają się one na bezpodstawnych założeniach i doświadczeniach z innymi środkami przeczyszczającymi i mogą zostać obalone przez ostatnie badania dotyczące bisakodylu [2].

Z farmakologicznego punktu widzenia aktywny metabolit BHPM (bisakodylu i pikosiarczanu sodu) nie jest wchłaniany i



Rys. 3. Odsetek pacjentów, u których zmieniono dawkę w okresie obserwacji w kohorcie długoterminowej. Na podstawie [3].

nie może przekroczyć bariery krew-mózg, a zatem nie może powodować uzależnienia jakiegokolwiek rodzaju, niezależnie od czasu stosowania [2, 3, 8].

Biorąc pod uwagę fakt, że informacje na temat długotrwałego stosowania są ograniczone, ostatnie retrospektywne badanie obserwacyjne może pomóc w uzupełnieniu danych klinicznych [3]. W badaniu tym autorzy oceniali zmiany w dawkowaniu bisakodylu podczas ciągłego stosowania przez co najmniej 28 dni.

Przez cały okres obserwacji 94,0% pacjentów przyjmowało początkową dawkę bisakodylu. Tylko siedmiu pacjentów (4,2%) przyjmujących bisakodyl w dawce 5 mg zwiększyło dawkę, podczas gdy czterech pacjentów (10,8%) w grupie 7,5 mg i dwóch pacjentów (13,3%) w grupie 10 mg zmniejszyło dawkę w tym okresie (Rys. 3). Wyniki te sugerują, że bisakodyl może być przepisywany w stabilnej dawce i – zgodnie z wcześniejszymi badaniami – nie ma dowodów wskazujących na potencjalne przyzwyczajenie [3].

Jeśli chodzi o senes, przegląd systematyczny wykazał, że dwie trzecie osób cierpiących na przewlekłe zaparcia przerwało leczenie senesem z powodu niewystarczającego złagodzenia objawów jelitowych i skutków ubocznych. Dwa analizowane badania obejmowały 254 uczestników przyjmujących od 15 mg do 1 g senesu dziennie [7].

Bezpieczeństwo stosowania w okresie ciąży i karmienia piersią

Bisakodyl i pikosiarczan sodu są stosowane w leczeniu zaparć odpowiednio od lat 50-tych i 60-tych ubiegłego wieku. Nie przeprowadzono odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań wśród kobiet w ciąży. Jednak w ciągu ostatnich 70 lat nie było dowodów na niepożądane lub szkodliwe skutki w czasie ciąży [2].

Badanie z udziałem ośmiu matek karmiących piersią wykazało, że żadna substancja czynna nie była wydzielana do mleka matki nawet po wielokrotnym podaniu bisakodylu [2]. Na podstawie bazy danych Embryotox można stwierdzić, że podczas terapii bisakodylem możliwe jest karmienie piersią bez ograniczeń [9].

Ocena stosowania pikosiarczanu sodu w czasie ciąży i karmienia piersią jest taka sama, jak w przypadku bisakodylu [10]. Istnieją jednak powody, dla których senesu nie należy stosować u kobiet w ciąży – chemicznie porównywalne substancje wykazały słabe działanie genotoksyczne u zwierząt [1].

Podsumowanie

Naturalne albo syntetyczne pochodzenie leków nie jest bezwarunkowym synonimem większego bezpieczeństwa lub skuteczności. Ostatecznie produkty syntetyczne i naturalne nadal są lekami, których skuteczność i bezpieczeństwo muszą zostać udowodnione w ramach badań klinicznych. Najnowsze wytyczne AGA i ACG zalecają stosowanie naturalnych i syntetycznych prokinetycznych środków przeczyszczających w leczeniu przewlekłych zaparć idiopatycznych, ale przyznają

im różne poziomy siły zaleceń i jakości dowodów. Autorzy krytykują brak danych z badań oraz fakt, że w dostępnych badaniach stosowano niezwykle wysokie dawki.

Bisakodyl i pikosiarczan sodu to miejscowo działające środki przeczyszczające, które wpływają na wydzielanie i motorykę jelit. Są uważane za standardowe metody leczenia zaparć. Leczenie należy rozpocząć od niskiej dawki i zwiększać ją w razie potrzeby. Ponieważ przewlekłe zaparcia idiopatyczne często występują przez długi czas, potrzebne jest bezpieczna metoda leczenia o odpowiedniej skuteczności klinicznej. Dostępne badania wskazują, że długotrwałe przyjmowanie bisakodylu nie prowadzi do przyzwyczajenia lub uzależnienia.

Literatura

1. Chang L, Chey WD, et al. American Gastroenterological Association-American College of Gastroenterology clinical practice guideline: Pharmacological management of chronic idiopathic constipation. *Gastroenterology*. 2023;164(7):1086–1106. doi: 10.1053/j.gastro.2023.03.214. PMID: 37211380.
2. Corsetti M, Landes S, et al. Bisacodyl: A review of pharmacology and clinical evidence to guide use in clinical practice in patients with constipation. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(10):e14123. doi: 10.1111/nmo.14123. Epub 2021 Mar 9. PMID: 33751780; PMCID: PMC8596401.
3. Bouchoucha M, Amand C, et al. A retrospective real-world observational study assessing the evolution of bisacodyl prescriptions in patients with constipation during long-term treatment. *Drugs Real World Outcomes* 2023;10:249–261. <https://doi.org/10.1007/s40801-023-00354-6>
4. Friedrich C, Richter E, et al. Absence of excretion of the active moiety of bisacodyl and sodium picosulfate into human breast milk: an open-label, parallel-group, multiple-dose study in healthy lactating women. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2011;26(5):458–64. doi: 10.2133/dmpk.dmpk-11-rg-007. Epub 2011 Jun 21. PMID: 21697613.
5. National Institute of Health (NIH). Natural doesn't necessarily mean safer, or better. <https://www.nccih.nih.gov/health/know-science/natural-doesnt-mean-better> (Zugriff 24.10.2023).
6. Le J, Ji H, et al. Pharmacology, toxicology, and metabolism of senoside A, a medicinal plant-derived natural compound. *Front Pharmacol*. 2021;12:714586. doi: 10.3389/fphar.2021.714586 (Fig. 5: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34764866/#&gid=article-figures&pid=figure-5-uid-4>).
7. van der Schoot A, Creedon A, et al. The effect of food, vitamin, or mineral supplements on chronic constipation in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurogastroenterol Motil*. 2023;35:e14613. doi: 10.1111/nmo.14613. Epub ahead of print. PMID: 37243443.
8. SMPC. Dulcolax Adult 5 mg Gastro-resistant Tablets. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/361/smhc> (access 28.09.2023).
9. Embryotox: Bisacodyl. <https://www.embryotox.de/medizin/medikament/bisacodyl/> (access 28.09.2023).
10. Embryotox: Natriumpicosulfat. <https://www.embryotox.de/medizin/medikament/natriumpicosulfat/> (access 28.09.2023).

*Embryotox to Centrum Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii i Doradztwa w zakresie Embriotoksykologii przy Charité-Universitätsmedizin in Berlinie. Jest ono finansowane przez niemieckie Federalne Ministerstwo Zdrowia. Od 1988 r. jest źródłem niezależnych informacji na temat bezpieczeństwa leków w czasie ciąży i karmienia piersią.

Konflikt interesów: K. Patel, A. Aran i A. Lacerda są pracownikami Sanofi.

Oświadczenie o konflikcie interesów: Opracowanie medyczne zostało sfinansowane przez firmę Sanofi.

Podziękowania: Autorzy dziękują dr Pauli Fontanilli za krytyczną recenzję treści naukowej tego manuskryptu i wsparcie w procesie tworzenia rycin.

Information regarding manuscript

Submitted on: 08.02.2024

Accepted on: 23.07.2024

Published on: 15.09.2024