

## Medikamentell behandling av diaré / obstipasjon



FRM2041-04.05.06, A. Rustan

### Fysiologi

Motorisk aktivitet i tarmen (segmentering og peristaltikk) blander innholdet og transporterer det i retning endetarmen. Normalt er passasjetiden gjennom mage-tarmkanalen 2-3 dager, derav bare 3-5 timer i tynntarmen. Hos obstiperte personer kan den totale passasjetiden være økt til flere uker.

Endret aktivitet i det autonome nervesystem påvirker peristaltikken som i stor grad reguleres av det enteriske nervesystem (ENS). Økt kolinerg (parasympatisk) og redusert adrenerg (sympatisk) aktivitet øker tarmperistaltikken.

I tillegg til mat og drikke, tilføres tynntarmen daglig ca. sju liter væske fra sekretoriske kjertler. Det meste reabsorberes. Ca. 750 ml når frem til tykktarmen, mens kun 100 - 150 ml blir igjen i fekalia. En moderat forstyrrelse i tykktarmens evne til å gjenoppsuge væske kan resultere i diaré. Tykktarmen (kolon) er lagringsstedet for fekalit materiale, mens rektum normalt er tom.

### Patofysiologi mage-tarm - oversikt

- Ulcus ("magesår")
  - + *Helicobacter pylori*
- Oppkast
  - Brekningscenter (medulla oblongata)
- Pankreatitt
  - Bukspyttkjertelbetennelse
- Lever-gallestein
  - Utfelling av kolesterol, gallepigmenter, gulsott
- Malabsorpsjonstilstander
- Inflammatoriske (autoimmune) tarmsykdommer
- Diaré
  - Økt væskemengde i tarmlumen
  - Bakterier m.m.: f.eks. kolera
- Forstoppelse (obstipasjon)
  - Nedsatt motilitet i tykktarmen



## Hva er diaré?

Diaré er tynne hyppige avføringer i store mengder (over 200 gram pr. døgn). Diaré kan oppstå plutselig, og er da normalt av kort varighet. De fleste mennesker opplever episoder med diaré, og det skyldes oftest virus eller bakterier, eller at man har spist noe man ikke tåler. Diaré kan også være kronisk (varighet mer enn to til tre uker).

På globalt plan dør hvert minutt syv barn på grunn av diaré og det medfølgende væsketap. Det skyldes især urent drikkevann og dårlig ernæringstilstand.

## Årsaker til diaré

- **Mage-tarm infeksjon**
  - Infeksiøse agens, toksiner (virus, bakterier)
  - Eks. amøbe-dysenteri, salmonella, kolera, tyfoid enterotoksinproduserende E. coli osv.)
- **Matforgiftning**
- **Antibiotikabehandling**
- **Matvareintoleranse**
- **Nervøsitet og stress**
  - Eks. irritabel tykktarm
- **Kronisk diaré (> 3 uker)**
  - Eks. inflammatoriske tarmsykdommer m. fl.

## Tarmsykdommer assosiert med diaré

- **Malabsorpsjonstilstander**
  - **Laktoseintoleranse:** laktose (disakkarid i melk), mangel på laktase, osmotisk effekt, diaré, magesmerter, gassdannelse (flatulens).
  - **Glutenintoleranse (Cøliaki):** gluten er protein fra hvete og rug, ødelegger tarmepitelstruktur (enteropati, spesielt jejunum). Behandles kostmessig.
- **Inflammatoriske (autoimmune) tarmsykdommer**
  - samlebetegnelse på ulcerøs colitt (UC) og Morbus Crohn (Mbc). Dette er to nær beslektede sykdommer som manifesterer seg ved kroniske betennelser i mage-tarm kanalen. Antiinflammatoriske og immunmodulerende legemidler.

## Behandling av diaré

- **Opprettholde væske- og elektrolyttbalansen (NaCl, glukose)**
- **Antiinfektiva**
- **Ikke-antimikrobielle antidiarroika**
  - Peristaltikkhemmere
  - Adsorbenter
  - Agens som modifierer væske og elektrolytt-transport

## Medikamentell behandling av diaré

- Legemidler mot diaré (antidiarroika)
  - Peristaltikkhemmere
  - Tarmadsorbsjonsmidler
  - Elektrolytter med karbohydrater

## Legemidler mot diaré (antidiarroika)

- Peristaltikkhemmere
  - mu og delta opioide reseptorer i ENS/glatt muskel --> redusert peristaltikk og sekresjon i tarmen
  - Loperamid
    - Opioid agonist, ingen sentral effekt, + antisekretorisk effekt enterohepatisk resirkulering
    - Eks. Imodium®, Loperamid®, Travello®, Primodium®
    - Bivirkninger: Kvalme, brekninger, magekramper, tretthet, obstipasjon
  - Opiumstinktur, kodein (bivirkning)
- Tarmadsorbsjonsmidler
  - Medisinsk kull
  - Vismut mikstur
- Elektrolytter med karbohydrater
  - Gem®
- Vannbindende midler
  - Johannesbrødmel - Arobon®
  - Diverse cerealfibre (linfrø, loppfrø mm.)



## Obstipasjon (forstoppelse)

Obstipasjon er en tilstand med sjeldne, uregelmessige, besværlige og ofte smertefulle avføringer, ofte kombinert med uvelhet. Forverres forstoppelsen av en hard fekal masse i endetarmen, foreligger impaksjon (kan gi forstoppelses-diaré).

## Vanlige årsaker til obstipasjon

- Lifestyle and dietary modification, eg inadequate fibre and fluid intake, and low levels of physical activity
- Medications, eg antihypertensives, neuroleptics, opiate analgesics, anticholinergic drugs
- Metabolic and endocrine disorders and conditions, eg diabetes, pregnancy
- Neurological disorder, eg multiple sclerosis and Parkinson's disease
- Colorectal disorders, eg irritable bowel syndrome
- Psychological disorders, eg depression and anxiety

## Behandling av obstipasjon

### ■ Laksantia/avføringsmidler - grupper

- Volumøkende midler
- Osmotisk virkende midler
- Bløtgjørende midler
- Kontaktlaksantia
- Stikkpiller, klyster

## Volumøkende (romoppfyllende) midler

- Ikke-nedbrytbare polysakkarider (fiber) - løselige eller ikke-løselige
- Holder igjen vann ⇒ økt tarmperistaltikk
  - Sent innsettende effekt (flere dager)
  - Bivirkninger: oppblåsthet, flatulens, kramper
- Ispaghula (loppefrø)
  - Loppefrø, Lunelax®, Vi-Siblin®
- Linfrø, hvetekli

## Advantages and disadvantages of the first-line laxatives currently available

Laxative	Advantages	Disadvantages
Bulk-forming	Long-term use in patients with normal gut motility and uncomplicated constipation	Slow onset of action (48-72 hours), not for acute relief Risk of mechanical obstruction (acute oesophageal obstruction, intestinal obstruction, possible faecal impaction) Excessive gas formation, abdominal bloating, cramping Dose escalation, excessive fluid intake, between 2 and 4 doses, not to be taken immediately before going to bed Unpleasant taste Psyllium-containing laxatives can cause life-threatening anaphylaxis, asthma and other allergic reactions

## Osmotisk virkende (vannbindende) midler

- Polyetylglykol (PEG)-baserte laksativer
    - PEG 4000 eller PEG 3350
    - med eller uten elektrolytter
    - 1-4% av PEG absorberes og utskilles uendret i urin
  - Kunstige disakkarider
    - laktulose, laktitol
  - Salt (mineral) preparater
    - magnesium eller natrium
  - Dårlig absorberbare midler, økt væske pga. osmose ⇒ ↓ passasjetid (tynntarm) ⇒ ↑↑↑ volum (kolon) ⇒ ↑ trykk
- Bivirkninger: Krampe, diaré, elektrolytt ubalanse

- **PEG kombinert med mineralsalter**
  - Laxabon®, Klean-Prep®, Movicol®, Forlax®
- **Laktulose**
  - Duphalac®, Laktulose®, Levolac®
- **Laktitol**
  - Importal®
- **Natriumfosfat**
  - Phosphoral®
- **(Magnesiumoksid, magnesiumsulfat)**
  - "Engelsk salt"

### Advantages and disadvantages of the first-line laxatives currently available

Laxative	Advantages	Disadvantages
<i>PEG-based osmotic laxatives</i>	Long-term efficacy and safety, absorption close to negligible, not metabolized; efficacy independent of colonic microflora	Salty taste of PEG + electrolytes
	Daily dose in one intake, can be mixed with liquids or food; no caloric load	

### Advantages and disadvantages of the first-line laxatives currently available

Laxative	Advantages	Disadvantages
<i>Saline osmotic laxatives</i>	Fast onset of action	Unsuitable in long term Dehydration can result from diarrhoea Magnesium-containing laxatives can cause hypermagnesaemia, which can be fatal Sodium phosphate can cause acute and severe hyperphosphataemia, especially in the elderly

### Bløtgjørende midler

- Flytende parafin
- Parafinemulsjon Apotek mikst.
- Tran
- Papaya

### Kontaktlaksantia (sekretorisk og/eller motorisk stimulerende laksantia)

- antranoider, difenylmetan derivater, ricinolsyre
- virker raskt (avføring om morgenen når perparatet tas om kvelden)
- kronisk bruk kan føre til væske og elektrolyttforstyrrelser
- kolon atoni og toleranse
- skal benyttes med forsiktighet under graviditet - senna kan utskilles i brystmelk

- Bisakodyl
  - Dulcolax®, Toilax®
- Sennaglykosider
  - Agiolax®, Pursennid®, Senokot®, X-prep®
- Natriumpikosulfat
  - Laxoberal®
- Ricinusolje (lakserolje)
- Kombinasjoner av kontaktlaksantia
  - OFA urtete, OFA avførende urter
- Sennaglykosider, kombinasjoner
  - Hamburgerte

### Advantages and disadvantages of the first-line laxatives currently available

Laxative	Advantages	Disadvantages
Stimulants	Fast onset of action	Abdominal pain and cramping, electrolyte imbalances, potential hepatotoxicity, pseudomelanosis coli, cathartic colon, colonic atony, possible link to malignant tumours of colon Long-term use limited to 3 days per week Limit use to constipation refractory to other first-line laxatives Not advised in pregnancy

### Motilitetsregulerende midler

- Metoklopramid - Afipran®, Primperan®
  - Antiemetika + aktiverer kolinerge nerver
- Cisaprid - Prepulsid®
  - Stimulerer acetylkolin frigjøring i myenterisk plexus (ENS) (via serotoninreseptor)

## Klystermidler

- Bisakodyl
  - **Toilax®**
- Glycerol
  - Olje-glycerol rektalvæske (Apothek)
- Natriumdioktylsulfosuksinat
  - **Klyx®**
- Natriumlaurylsulfat, inkl. kombinasjoner
  - **Microlax®**

## Konklusjon

- PEG-løsninger er effektive og trygge (også i svangerskap)
- Laktulose gir mye gass, kanskje ikke bra ved divertikler ("utposninger" i tarm)
- Mg-forbindelser er billig og velprøvd
- Bløtgjørende midler bra ved f.eks. analfissur
- Tømming nedenfra (med klyster) ofte indisert som primærbehandling hos pasienter med "forstenet" avføring distalt
- God tømming er ofte god behandling av blødning (fra divertikler)
- Havregrynsgrøt, kultura & tran (& papaya)

## Midler mot flatulens (luftplager)

- Gassansamling i mage-tarm
- Silikonpolymerer
  - **Ceolat®, Minifom®, Siloxan®**
  - Absorberes ikke
- 3-måneders kolikk
- Ingen kjente bivirkninger