

# Застосування лактулози у лікуванні печінкової енцефалопатії: зниження вмісту аміаку, проносний ефект, корекція дисбіозу

Ураження печінки призводить до підвищення вмісту в крові близько 20 різноманітних речовин, що потенційно здатні викликати дисфункцію мозку – так звану печінкову енцефалопатію. Поняття «печінкова енцефалопатія» включає спектр зворотних нейропсихічних розладів, що проявляються у пацієнтів із хворобами печінки та/або портосистемними шунтами. Печінкова енцефалопатія (ПЕ) розвивається у 30-45% хворих на цироз печінки (S. Elwir, R.S. Rahimi, 2018), A. Das та співавт. (2001) наводять ще вищі показники – 20-80%. Ведення пацієнтів із ПЕ ускладнюється частими рецидивами цього стану після одужання, а також більш вираженим погіршенням когнітивних здібностей при кожному новому епізоді (T. Gurta et al., 2017).

## Роль аміаку в патогенезі ПЕ

Найбільш значущою з хімічних сполук, що беруть участь у патогенезі ПЕ, є аміак ( $\text{NH}_3$ ). Важливість гіперамоніємії як провідного фактора виникнення ПЕ підтверджується даними цілої низки клінічних та експериментальних досліджень. Гомеостаз аміаку є поліорганичним процесом, у якому беруть участь печінка, головний мозок, нирки, м'язи та травна система. Нейропатологічний вплив надлишкової кількості  $\text{NH}_3$  тісно пов'язаний із системним запаленням та ендотоксемією (E.V. Tapper et al., 2015). Хронічна гіперамоніємія індукуює так зване нейрозапалення, аналогічне тому, що виникає при інших хворобах (цукровому діабеті, шизофренії, хворобі Альцгеймера) та супроводжується гальмуванням передачі імпульсу між нейронами (L. Taogo-Gonzales et al., 2018).

Аміак утворюється в кишечнику під дією бактерій, а також при розщепленні білків їжі. При ПЕ рівень аміаку в артеріальній крові підвищений у 90% хворих, що має велике диференційно-діагностичне значення. У нормі рівень аміаку регулюється печінкою, тому концентрація цієї речовини у системі портальної вени є в 5-10 разів вищою, ніж у периферичній крові. Оскільки у разі печінкової недостатності кліренс аміаку знижується, ця речовина з артеріальною кров'ю потрапляє до головного мозку. Наявність портальної гіпертензії також збільшує імовірність скидання насиченої аміаком крові у системний кровообіг (T. Gerber, H. Schomerus, 2000; E.V. Tapper et al., 2015; E.F. Wijdicks, 2016). У мозку  $\text{NH}_3$  проходить через гематоенцефалічний бар'єр та метаболізується в астроцитах до глутаміну. У свою чергу, накопичення глутаміну створює осмотичний градієнт, що викликає набухання астроцитів і формування реактивних форм кисню з розвитком окисного стресу та набряку мозку (E.V. Tapper et al., 2015; E.F. Wijdicks, 2016). Крім того, аміак зв'язується з рецепторами  $\gamma$ -аміномасляної кислоти на астроцитах, що веде до активації секреції так званих нейростероїдів, які також беруть участь у розвитку ПЕ (T. Gerber, H. Schomerus, 2000). Ще один аспект нейротоксичної дії аміаку полягає у збільшенні потенціалу спокою мембран нейронів та інактивації нейрональних pomp, що виштовхують з клітини хлориди. Ці процеси супроводжуються гальмуванням проведення імпульсу по аксонах і сповільненням деполіризації (J.C. Szerb, R.F. Butterworth, 1992). Із підвищенням рівня аміаку пов'язують також зниження рівня регіонарного метаболізму глюкози та підвищення активності NO-синтази – одного з основних ферментів окисного стресу.

Привертає увагу, що супутній гастрит, асоційований з *Helicobacter pylori*, збільшує частоту та ускладнює перебіг ПЕ. Це може бути обумовлено додатковим продукуванням аміаку гелікобактером, а також розповсюдженням вживанням пацієнтами з цим захворюванням інгібіторів протонної помпи, що викликають надмірний ріст мікроорганізмів і бактерійну транслокацію, знижуючи рН верхніх відділів травної системи (A. Trifan et al., 2017; J. Thogens et al., 1996). Іншими несприятливими чинниками при ПЕ є погіршення моторики тонкої кишки та надмірний бактерійний ріст у кишечнику.

Клінічна симптоматика ПЕ є дуже багатогранною: від мінімальних змін поведінки чи порушень сну до загрозливих для життя станів, зокрема печінкової коми. У хворих із патологією печінки нерідко виявляють синдром хронічної втоми, розлади уваги та пам'яті, апатію, порушення моторних функцій тощо (L. Taogo-Gonzales et al., 2018). ПЕ також супроводжується дисфункцією емоційної сфери, що полягає у погіршенні самопочуття за власною оцінкою пацієнта, зниженні екстраверсії та вищій частоті тривожних і депресивних станів, ніж у загальній популяції (R. Greinert et al., 2018). Вираженість клінічних проявів ПЕ у більшості випадків корелює з рівнем аміаку в сироватці крові та тканинах головного мозку. Таким чином, аміак є неврологічним токсином, що відіграє ключову роль у патогенезі ПЕ.

## Сучасні діагностичні

### та терапевтичні підходи до пацієнтів з ПЕ

Під час встановлення діагнозу та вибору стратегії лікування пацієнту, у якого наявні скарги як гастроентерологічного, так і неврологічного профілю, слід дати відповідь на два питання: чи є у цього хворого ПЕ і чи може ПЕ лежати в основі виявлених порушень. При вивченні анамнезу особливу увагу слід звернути на перенесені раніше чи наявні на даний момент хвороби печінки. Потрібно також уточнити, чи не хворів пацієнт на вірусний гепатит і чи не застосовував потенційно гепатотоксичні фармацевтичні препарати. Варто зазначити, що медикаментозні ураження печінки становлять близько 10% усіх побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням лікарських засобів.

Оскільки провідною ланкою патогенезу ПЕ є дія аміаку кишкового походження, сучасні терапевтичні підходи передбачають зниження продукування  $\text{NH}_3$  бактеріями та зменшення абсорбції азотовмісних речовин зі шлунково-кишкового тракту. Відомо, що близько 50% аміаку в кишечнику продукується кишковою флорою, тому очищення кишечника є швидким і дієвим шляхом видалення з організму аміакогенних речовин. Як фармакотерапію першої лінії нині розглядають невсмоктувані дисахариди (лактuloзу), які застосовують із цією метою з 1966 р. (American Association for the Study of Liver Diseases, European Association for the Study of the Liver, 2014; L.L. Gluud et al., 2016). До 70-х рр. XX ст. для лікування хронічної портосистемної енцефалопатії призначали дієту зі значним обмеженням білка, агресивні проносні засоби та антибактерійні засоби широкого спектра дії – неоміцин, метронідазол, ванкоміцин (P.V. Phongsamran et al., 2010). Така стратегія характеризувалася великою кількістю побічних явищ, у тому числі нейро-, нефро- та ототоксичних, тому інноваційне впровадження лактулози в терапію ПЕ спричинило своєрідну революцію в гепатології (S.G. Elkington, 1970).

Кокранівський огляд L.L. Gluud та співавт. (2016), що включав 38 рандомізованих контрольованих досліджень (n=1828) дав змогу виявити, що застосування невсмоктуваних дисахаридів веде до зменшення смертності, а також до дворазового зниження частоти ПЕ та інших ускладнень хвороб печінки (печінкової недостатності, гепаторенального синдрому, кровотечі з варикозно розширених вен) порівняно з плацебо. Автори також відзначили сприятливий вплив цих засобів на якість життя та малу кількість побічних явищ незначної тяжкості.

## Лактулоза – основа корекції гіперамоніємії

Лактулоза є синтетичним похідним лактози, що складається з однієї молекули галактози та однієї молекули фруктози. Цей дисахарид не перетворюється ферментами травного тракту, що дає йому змогу потрапляти в товстий кишечник у незміненному вигляді. Далі мікрофлора товстої кишки перетворює лактулозу на кілька низькомолекулярних кислот (молочну, мурашину й оцтову). Ці кислоти підвищують осмотичний тиск, зумовлюючи посилене надходження води до кишечника з подальшою проносною дією. Прискорення пасажу калових мас зменшує час контакту слизової оболонки кишечника з багатьма азот речовинами, що знижує частку всмоктуваного аміаку (M.Y. Morgan, 2016). Крім того, вищезазначені сполуки закислюють середовище товстої кишки, яке стає більш сприятливим для корисних мікроорганізмів (біфідо- та лактобактерій) і ворожим для флори, що продукує уреазу (P.V. Mortensen, 1992). Важливо, що зниження рН калових мас призводить до зменшення абсорбції аміаку, оскільки в окисненій іонізованій формі амонію ( $\text{NH}_4^+$ ) ця речовина не проходить через стінку кишечника (S. Elwir, R.S. Rahimi, 2018). Додатковими позитивними ефектами лактулози є нормалізація моторики тонкої кишки та проносний вплив, що сприяє видаленню азотовмісних сполук із просвіту травного тракту (T. Gerber, H. Schomerus,

2000). Згідно з результатами клінічних досліджень, лактулоза значно підвищує когнітивні здібності хворих із ПЕ та покращує якість їх життя (P. Sharma, B.C. Sharma, 2013). У метааналізі Q. Cao та співавт. (2018) за участю 1132 пацієнтів з мінімальною ПЕ (початкова зворотна форма) показано, що лактулоза більш ефективно покращує результати тесту сполучення цифр, ніж пробіотичні препарати (пробіотики, 8-й тиждень лікування: зменшення часу виконання тесту на 3,93 с; лактулоза, 4-й тиждень лікування: зниження на 6,7 с).

У наш час особливу увагу приділяють мікробіоті кишечнику та її впливу на патогенез різних хвороб: розладів травлення та функції печінки, ожиріння, цукрового діабету, артеріальної гіпертензії (A.N. Sarangi et al., 2017). Природні коменсали кишечнику виконують кілька важливих фізіологічних функцій, серед яких – розщеплення складних вуглеводів, синтез вітаміну K, модуляція локальної та системної імунної відповіді (I. Sekirov et al., 2010). Печінка відіграє стратегічну роль бар'єра між кишечником і системним кровообігом, діючи як фільтр, що не пропускає мікроорганізми та шкідливі продукти їх життєдіяльності у кров (B. Gao et al., 2008). Втрата цієї функції у пацієнтів з цирозом може призводити до розвитку таких ускладнень, як спонтанний бактерійний перитоніт, сепсис і гепаторенальний синдром (A. Goel et al., 2014). A.N. Sarangi та співавт. (2017) встановили, що бактерійний склад вмісту кишечнику у пацієнтів із цирозом і здорових осіб контрольної групи відрізняється. Оскільки показано, що модуляція мікробіоти кишечнику за допомогою антимікробних та пробіотичних засобів здатна покращувати клінічний стан пацієнтів з ПЕ, можна зробити висновок, що кишкові бактерії беруть участь у розвитку цього ускладнення (N.M. Bass et al., 2010; S. Saab et al., 2016). Включення лактулози у комплексне лікування ПЕ забезпечує біфідогенний ефект, зростання кількості лактобацил і покращення метаболізму в товстій кишці (O. Riggio et al., 1990).

Слід зазначити, що застосування лактулози запобігає рецидивам ПЕ (вторинна профілактика). За даними дослідження M.L. Volk та співавт. (2012), застосування лактулози дозволяє на 22% зменшити кількість повторних госпіталізацій з приводу енцефалопатії впродовж першого місяця після стаціонарного лікування.

Таким чином, ПЕ є складним континуумом неврологічної та психіатричної дисфункції (V. Khungar, F. Poordad, 2012), формуванню якого, однак, можна запобігти. Засобом першої лінії для лікування, а також первинної та вторинної профілактики ПЕ є лактулоза – невсмоктуваний дисахарид, що чинить низку сприятливих впливів на кишечник, знижуючи рівень головного нейротоксичного агента ПЕ – аміаку.

## Нормолакт – сучасний препарат лактулози

Препарат Нормолакт (ПАТ НВЦ «Борщівський ХФЗ») в 1 мл містить 670 мг лактулози. Застосування Нормолакту забезпечує зниження рівня аміаку в крові шляхом посилення виведення азотовмісних сполук (як осмотичний проносний засіб), закислення кишкового середовища, активації біфідо-флори на тлі пригнічення життєдіяльності мікроорганізмів, що виробляють уреазу, а також зменшення продукування та абсорбції аміаку. Важливо, що Нормолакт практично не всмоктується в кишечнику. Дози 40-75 мл повністю метаболізуються бактерійною флорою; у разі вживання вищих доз засіб виводиться в незміненному вигляді. При лікуванні ПЕ дозу препарату Нормолакт слід титрувати до 2-4 спорожнювань кишечника щоденно (H. Vilstrup et al., 2014; E.F. Wijdicks, 2016). J.S. Bajaj та співавт. (2010) вказують, що важливим є дотримання призначеного режиму прийому лактулози, оскільки недостатній комплаєнс збільшує ризик госпіталізації з приводу ПЕ. Слід також контролювати водний баланс у пацієнта з метою уникнення значної дегідратації. Загалом застосування Нормолакту знижує ризик розвитку ПЕ та інших ускладнень цирозу печінки, а також забезпечує вторинну профілактику цих станів. Нормолакт є ефективним і безпечним засобом для купірування епізодів ПЕ та зменшення подальшого ризику її рецидиву, що підтверджено у багатьох клінічних дослідженнях препаратів лактулози.

Підготувала Лариса Стрільчук

# НОРМОЛАКТ

Відчуй легкість

Lactulose

- **Нормалізація роботи кишечника**
- **Біфідогенна активність: сприяє росту біфідо- та лактобактерій, пригнічує протеолітичну мікрофлору**
- **М'який проносний ефект**
- **Детоксикуюча дія**
- **Не викликає звикання**
- **Безпечний з перших днів життя**



Вікова група	Початкова добова доза, мл	Підтримуюча добова доза, мл
Діти віком до 1 року	5	5
Діти віком від 1 до 6 років	5–10	5–10
Діти віком від 7 до 14 років	15	10–15
Дорослі та діти віком від 14 років	15–45	15–30

\* Для дітей віком до 1 року препарат відмірюють відповідно до шкали, позначеної на мірній ложці. Всю добову дозу краще приймати в один прийом вранці під час їди. Можливо змішування із фруктовими та овочевими соками або харчовими сумішами.

**НОРМОЛАКТ** Сироп.

**Фармакотерапевтична група:** Код АТС А06А D11. Осмотичні проносні засоби. Лактулоза. **Склад:** 1 мл препарату містить 670 мг лактулози. Показання для застосування: запори; стани, що потребують полегшення дефекації: портосистемна печінкова енцефалопатія. **Протипоказання:** підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату; непереносимість галактози, недостатність лактази, синдром глюкозо-галактозної мальабсорбції; гострий біль в абдомінальній ділянці невідомого походження; нудота, блювання; шлунково-кишкова непрохідність/стеноз кишечника; ректальні кровотечі; тяжке зневоднення. **Побічні ефекти.** Нормолакт зазвичай добре переноситься, але інколи під час лікування (переважно на початку) можуть виникнути: метеоризм; нудота; блювання; діарея (якщо дози надто високі).

**Категорія відпуску.** Без рецепта. Р/п. Моз. України № UA/6468/01/01 від 04.07.2017р.

**Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування.**

**Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.**

®

Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»,  
03134 Україна, м. Київ, вул. Миру, 17.  
Тел.: (044) 205-41-23, (044) 497-71-40

Фасування із форми «in bulk»  
фірми-виробника «Fresenius Kabi  
Austria GmbH», Австрія

БХФЗ  bсpp  
www.bcpp.com.ua