

Лактулоза в сучасній медицині

Лікування закрепів, печінкової енцефалопатії, гіперхолестеринемії тощо

Лактулоза – синтетичний дисахарид, що складається з фруктози та галактози. У шлунково-кишковому тракті (ШКТ) людини немає ферментів, здатних гідролізувати лактулозу, тобто розкласти її на всмоктувані частини. У зв'язку з цим більша частина лактулози, що надходить перорально, досягає нижніх відділів ШКТ, де бактерії перетворюють її на коротколанцюгові органічні кислоти (молочну, оцтову тощо), таким чином знижуючи рН (Т. Gerber, Н. Schomerus, 2000). Закислення кишечника веде до зростання кількості кисломолочних бактерій на тлі зменшення числа бактероїдів і кишкових паличок (Н. Huchzermeyer, С. Schumann, 1997). Показано, що лактулоза чинить пробіотичні ефекти та сприятливий вплив при запальних захворюваннях кишечника. Показання до призначення лактулози, зокрема й у складі комплексної терапії, включають закрепи, різноманітні ураження печінки, в тому числі медикаментозні, печінкову енцефалопатію, гіперхолестеринемію, профілактику формування холестеринових жовчних каменів тощо.

Закрепи різного генезу

Закреп – поширена проблема серед людей будь-якої статі та віку, хоча частота подібних станів нарастає з віком і під час вагітності. Більшість людей мають короткочасні епізоди затримки дефекації, наприклад, у післяопераційний період, тоді як в інших закреп може набувати форми хронічного захворювання, що істотно погіршує якість життя. Чинниками, що сприяють розвитку закрепу, є дієта, бідна на харчові волокна, сидячий спосіб життя, побічна дія деяких лікарських засобів, недостатнє вживання рідини (А. Bardsley, 2017). Лактулоза є одним з найбільш часто призначуваних ефективних і безпечних засобів для лікування закрепів будь-якого генезу.

Хронічний закреп – одна з найчастіших скарг з боку ШКТ у пацієнтів із цукровим діабетом. Для відновлення функцій кишечника у таких хворих переважно застосовується лактулоза, якій властивий додатковий сприятливий пробіотичний ефект і тривала проносна дія – впродовж 6-7 днів після припинення лікування (V.G. Prasad, Р. Abraham, 2017). Лактулоза також є ефективним засобом для лікування післяпологових закрепів. Призначення 15 мл лактулози 1 р/добу з подальшим введенням у підтримуючих дозах 5-15 мл одноразово залежно від частоти дефекації сприяє швидкому усуненню закрепу та не викликає небажаних побічних явищ (Р. Huang et al., 2016).

Ураження печінки різного походження

Метотрексат є відомим протизапальним, антипроліферативним та імуносупресивним агентом. Лікування метотрексатом призначають у разі злоякісних пухлин і деяких хронічних запальних захворювань, зокрема псоріазу та ревматоїдного артриту (А.С. Holliday et al., 2013; С.А. Bangert, М.І. Costner, 2007). Однак метотрексат спричиняє низку серйозних побічних ефектів, головним із яких є гепатотоксичність. Високі дози метотрексату здатні зумовити стеатоз, гіпертрофію зірчастих клітин, анізонуклеоз і фіброз печінки (L. Genestier et al., 2000). Зниження гепатотоксичності метотрексату значно покращує самопочуття пацієнта й успішність лікування (G. Sener et al., 2006). Дослідження в експериментах В. Taskin та співавт. (2017) показали, що призначення метотрексату супроводжується зростанням вмісту фактора некрозу пухлин – основного показника системної запальної відповіді, тоді як застосування лактулози знижує концентрацію цієї речовини. Крім того, лактулоза зменшує кількість маломовного діальдегіду – маркера окисного стресу. Таким чином, антиоксидантний вплив і пригнічення запалення під дією лактулози забезпечують швидше відновлення печінки після хімічного ураження. Автори відзначили також антифібротичний ефект цього препарату. Лактулоза запобігає всмоктуванню ендотоксинів у кишечнику, знижуючи загальну інтоксикацію та зменшуючи ушкодження печінки (R. Hue, 1991).

Н. Fujimori та співавт. (2017) описали випадок ураження печінки внаслідок еритропоетичної протопорфірії. У хворого віком 21 рік вже протягом 3 років виникали напади болю у животі та періодична жовтяниця. Під час гістологічного дослідження печінки цього пацієнта виявлено аморфні відкладення коричневого кольору в синусоїдальному просторі та значний перипортальний фіброз без ознак гепатиту. Підвищений рівень протопорфірину в сироватці крові та фекаліях і наявність генетичної мутації гена ферохелатази дали змогу встановити правильний діагноз. Для лікування застосовували циметидин і лактулозу. Повторна біопсія через 1,5 року показала істотне зменшення перипортального фіброзу та протопорфіринових відкладень. Автори зробили висновок, що лактулоза пригнічує всмоктування протопорфірину та забезпечує клінічне і гістологічне покращення стану печінки.

Печінкова енцефалопатія

Цироз печінки тільки у США зумовлює більше 36 тис. смертей щорічно (J. Xu et al., 2016). Печінкова енцефалопатія (ПЕ) є одним з найтяжчих ускладнень цирозу, яке значно погіршує якість життя хворих (J.S. Bajaj et al., 2011; S. Elwir, R. Rahimi, 2017). Крім того, розвиток ПЕ

пов'язаний зі зростанням смертності (J. Bustamante et al., 1999). Головну роль у розвитку енцефалопатії при хворобах печінки відіграє аміак (NH_3) – найнебезпечніший азотовмісний токсин кишкового пошкодження, що виробляється бактеріями у процесі метаболізму сечовини (Т. Gerber, Н. Schomerus, 2000; E.B. Tapper et al., 2015). Здорова печінка перетворює аміак на глютамін і запобігає потраплянню першого у системний кровообіг. За ушкодження печінки рівень аміаку в крові зростає, оскільки повноцінне перетворення не відбувається (Р. Ferenci, 2017). Крім того, портальна гіпертензія призводить до скидання насиченої аміаком крові з портальної системи прямо у системну циркуляцію без попередньої детоксикації (Т. Gerber, Н. Schomerus, 2000; E.B. Tapper et al., 2015; E.F. Wijdicks, 2016).

Поняття «печінкова енцефалопатія» включає широкий спектр зворотних нейропсихіатричних порушень: погіршення уваги, пам'яті та психомоторних функцій; зміни особистості (апатія, дратівливість); порушення сну; порушення свідомості (ступор, кома); астерикс (Р. Amodio et al., 2004; М. McCrea et al., 1996; J. Wiltfang et al., 1998; S. Montagnese et al., 2014; K. Weissenborn, 1998; J.S. Bajaj et al., 2011).

Лактулозу вперше було використано для лікування ПЕ у 1966 р., та вона і досі залишається базовим засобом для терапії подібних станів. Важливо, що лактулоза є не тільки осмотичним проносним препаратом, а й пребіотиком – засобом, що індукує ріст та активність мікроорганізмів-коменсалів (М.У. Morgan, 2016). У 2014 р. Європейська та Американська асоціації з вивчення печінки (EASL та AASLD) опублікували керівництво, у яких рекомендували застосовувати лактулозу як препарат вибору при ПЕ, а також для вторинної профілактики такого стану (Н. Vilstrup et al., 2014).

Сприятлива дія лактулози при ПЕ відображає здатність цієї речовини знижувати вироблення та всмоктування амонію, що реалізується чотирма шляхами (М.У. Morgan, 2016):

- проносна дія: метаболізм цього невсмоктуваного дисахариду у товстій кишці призводить до зростання інтралюмінального утворення газів, збільшення інтралюмінальної осмоляльності та зниження рН, що загалом зменшує час ороєкального транзиту. Крім того, безпосередня проносна дія лактулози забезпечує видалення азотовмісних речовин із ШКТ (Т. Gerber, Н. Schomerus, 2000);
- сприятлива дія на кишкову мікробіоту: цироз асоціюється з дисбіозом і змінами мікробного складу товстої кишки (N. Qin et al., 2014), тоді як невсмоктувані дисахариди (лактюлоза) чинять сприятливий вплив на кишковий мікробний склад (O. Riggio et al., 1990; J.S. Bajaj et al., 2012). Введення лактулози закислює середовище кишечника та запобігає росту бактерій, що продукують NH_3 . Крім того, кисле середовище також зумовлює окиснення NH_3 до амонію (NH_4^+), який не всмоктується, відповідно, знижуючи аміачне навантаження;
- захоплення амонію бактеріями: зміни інтралюмінального рН призводять до потрапляння іонів амонію з кровотоку у товсту кишку. У її просвіті амоній захоплюють бактерії, що застосовують цю речовину як джерело азоту для синтезу білків (F.L. Weber et al., 1987);
- зниження продуктування амонію в кишечнику: лактулоза пригнічує активність глютамінізи та перешкоджає захопленню глютаміну клітинами тонкої кишки, запобігаючи його подальшому перетворенню на амоній (P.A. van Leeuwen et al., 1988).

Згідно з оглядом Кокранівської бази даних (2016), призначення лактулози хворим з ПЕ забезпечує суттєві переваги порівняно з плацебо чи відсутністю втручання, зменшуючи кількість повторних госпіталізацій. Той самий огляд показав, що у хворих, які застосовували лактулозу, відзначалась нижча частота розвитку ускладнень хвороб печінки, в тому числі печінкової недостатності, гепаторенального синдрому, кровотеч із варикозно розширених вен (L.L. Gluud et al., 2016). Дозування лактулози при ПЕ слід розпочинати з 25 мл сиропу через кожні 1-2 год до досягнення щонайменше 2 дефекацій із виділенням

м'якого калу. Згодом дозування титрують до підтримки 2-3 випорожнень щодня (Н.О. Conn, 1993).

Крім лікування лактулозу призначають для підтримки ремісії після ПЕ та первинної профілактики енцефалопатії. У дослідженні Р. Sharma та співавт. (2012) спостереження за пацієнтами з цирозом печінки впродовж 12 міс показало, що ПЕ виникла в 11% хворих, яким призначали лактулозу, та 28% пацієнтів, які приймали плацебо. Застосування лактулози ефективне і для вторинної профілактики ПЕ (А. Liu et al., 2017). В.С. Sharma та співавт. (2009) продемонстрували, що після корекції ПЕ в групі хворих, які приймали лактулозу, повторний розвиток енцефалопатії відзначено у 19,6% пацієнтів, а в групі плацебо – у 46,8%. Виражені ефекти лактулози як засобу вторинної профілактики проявляються через 4 міс лікування. Примітно, що лікування лактулозою здатне усувати пов'язані з ПЕ порушення сну та значно покращувати якість життя (J. Singh et al., 2017).

Інші види патології (гіперхолестеринемія, жовчнокам'яна хвороба, пухлини ШКТ, хвороби нирок)

Лактулоза є не лише проносним препаратом, а й ефективним засобом для корекції гіперхолестеринемії, профілактики формування холестеринових жовчних каменів і запобігання розвитку колоректальних аденом і карцином. Механізми цих ефектів полягають у зміні обміну жирів і жовчних кислот. Крім того, є повідомлення про покращення толерантності до глюкози під впливом цієї речовини. Лактулоза зменшує кількість патогенних бактерій, стимулює розвиток біфідус-флори; знижує продукування та всмоктування ендотоксинів. Цей подвійний механізм дії – активація корисної флори та гальмування розвитку патогенної – є запорукою успішного застосування лактулози як при інфекційних, так і при ідіопатичних запальних захворюваннях кишечника (Н. Huchzermeyer, С. Schumann, 1997).

В експерименті на тваринах було показано, що вживання лактулози супроводжується меншою частотою формування холестеринових жовчних каменів, ніж у контрольній групі. Крім того, автори відзначили зниження сироваткової концентрації холестерину в групі лактулози (O.D. Rotstein et al., 1981). Патогенетичною основою утворення холестеринових жовчних каменів є надлишкова секреція холестерину печінкою та хронічна суперсатурація жовчі. На розвиток жовчнокам'яної хвороби впливають також інші несприятливі фактори: погіршення моторики та скоротливості жовчного міхура, розвиток стазу жовчі; біохімічні порушення у міхуровій жовчі (надлишкова кількість білка, дезоксихолевої кислоти, швидка кристалізація холестерину); повільний тонко- та товстокишковий транзит. Призначення лактулози прискорює цей транзит із відповідним зменшенням утворення дезоксихолатів і зниженням насичення жовчі холестерином (G.P. VanBerge-Henegouwen et al., 1997). Вищезазнані ефекти, в свою чергу, зменшують імовірність формування жовчних каменів холестеринового походження.

Хронічні хвороби нирок – важлива проблема громадського здоров'я, поширеність термінальних стадій цих хвороб постійно зростає (National Kidney Foundation, 2002). У 1971 р. для лікування уремії у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю вперше було застосовано лактулозу. Призначення лактулози забезпечує сталу детоксикацію на тлі хорошої переносності та відсутності значних побічних явищ (С.-J. Lin et al., 2016).

Нормолакт – нагійний і дієвий препарат лактулози

Препарат лактулози Нормолакт (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ») призначають із метою регуляції фізіологічного ритму кишечника (у разі закрепів, у тому числі при цукровому діабеті та після пологів); при станах, що потребують полегшення дефекації (геморой, післяопераційні стани); для лікування та профілактики ПЕ. Хоча сьогодні це і не представлено у переліку показань, Нормолакт може чинити сприятливу дію при гострих кишкових інфекціях, жовчнокам'яній хворобі, гіперхолестеринемії.

Ефектами Нормолакту є нормалізація добового ритму випорожнень, регуляція їх кількості й об'єму, створення оптимальних умов для росту біфідобактерій, пригнічення розмноження патогенних мікроорганізмів, активація захоплення токсичних іонів амонію бактеріями товстої кишки. Така дія Нормолакту обґрунтовує його призначення при широкому спектрі патологічних станів ШКТ і нирок, а також у разі гіперхолестеринемії – провідного фактора ризику розвитку кардіоваскулярних захворювань.

Підготувала **Лариса Стрільчук**



НОРМОЛАКТ

Відчуй легкість

Lactulose

- Нормалізація роботи кишечника
- Біфідогенна активність: сприяє зростанню 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 старше 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