

Нормолакт: багаторічний досвід ефективності та безпеки

Напівсинтетичний дисахарид лактулоза (поєднання галактози та фруктози) використовується в клінічній практиці понад 50 років. Лактулоза схвалена Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) для терапії закрепів і широко застосовується в лікуванні всіх категорій пацієнтів, у тому числі осіб похилого віку, дітей та вагітних (Sanders J., 1978; Signorelli P. et al., 1996; Dupont C., 2004).

У дослідженнях за участю осіб із закрепом та добровольців із нормальною частотою дефекації доведено, що лактулоза статистично достовірно збільшує вагу, об'єм і вміст рідини у фекаліях, одночасно підвищуючи частоту випорожнень. Ці проносні ефекти є дозозалежними (Bass P., Dennis S., 1981). Окрім закрепів, показанням до застосування лактулози є печінкова енцефалопатія (ПЕ) в осіб із цирозом печінки (Sharma P. et al., 2013).

Лікування закрепів

Закреп – поширений розлад шлунково-кишкового тракту, що значно погіршує якість життя пацієнтів (Zhou Yu et al., 2015). Перелік причин закрепу є досить широким і включає вживання недостатньої кількості харчових волокон та рідини, гормональні розлади (гіпотиреоз, високий рівень естрогенів і прогестерону), стрес, низьку фізичну активність, уживання деяких медикаментів (наркотичні знеболювальні засоби, антидепресанти, препарати заліза) (Murray F.E., Bliss C.M., 1991; Schiller L.R., 2001). Симптоми закрепу можуть включати малу частоту дефекацій, тверді та сухі випорожнення, відчуття неповного спорожнення кишечника, аноректальну обструкцію чи потребу в застосуванні мануальних маневрів для здійснення акту дефекації (Higgins P.D., Johanson J.F., 2004).

За механізмом дії лактулоза належить до осмотичних проносних засобів. Розпад лактулози на коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК), метан і водень зумовлює швидке значне збільшення об'єму внутрішньокішкового вмісту. Так, із 7 г лактулози утворюється 1 л водню (Bongaerts G. et al., 2005). Велика кількість газів активує перистальтику товстого кишечника та пришвидшує переміщення рідини в нижні його відділи. Збільшення вмісту рідини сприяє розм'якшенню випорожнень і полегшує їх відходження, покращує моторну функцію кишечника та загалом зменшує час транзиту фекалій (Schumann C., 2002; Sahota S.S. et al., 1982; Portalatin M., Winstead N., 2012).

Важливо, що лактулоза може застосовуватися в різних категоріях пацієнтів, у тому числі в педіатричного та гериатричного контингенту, вагітних, породіль і пацієнтів із тяжкими соматичними захворюваннями. У ході подвійного сліпого плацебо-контрольованого рандомізованого дослідження J.I. Van der Spoel та співавт. (2007) вивчали застосування проносних засобів в осіб із поліорганною недостатністю. Автори встановили, що прийом лактулози 1 раз на добу протягом 3 днів спричиняв збільшення частоти дефекації в 69% учасників групи лактулози та в 31% – групи плацебо.

Лактулоза є високоєфективним і безпечним засобом, у зв'язку з чим широко застосовується для лікування закрепів у породіль (Huang P. et al., 2016). Частота закрепів протягом перших 3 міс після пологів становить близько 24% (Bradley C.S. et al., 2007). У породіль закрепи часто супроводжуються боєм або розпиранням у животі, головними болями, безсонням, дратівливістю, втратою апетиту, в тяжких випадках – гемороем, пролапсом прямої кишки тощо. Ці чинники негативно впливають на відновлення матері після пологів і лактопоез. Якщо не провести лікування післяпологового закрепу, він може перерейти у хронічну форму, в тому числі з порушенням функції м'язів тазового дна. Як представник осмотичних проносних засобів лактулоза не всмоктується в кишечнику, тому залишається в харчовій грудці та не виявляється в грудному молоці. Дослідження за участю 4806 породіль показало, що після прийому лактулози значно пом'якшується консистенція випорожнень і полегшується дефекація. Через 1 тиждень прийому лактулози в понад 60% учасниць дослідження встановилася нормальна консистенція випорожнень, час дефекації скоротився з 10 до 5 хв. Через 2 тижні після припинення лікування близько 90% учасниць дослідження не відзначали жодних труднощів із дефекацією (Zhou Y. et al., 2015).

Слід зауважити, що тривале застосування лактулози не супроводжується несприятливими наслідками, передусім погіршенням всмоктування нутрієнтів (De Preter V.

et al., 2006). Це дає змогу призначати лактулозу при хронічних закрепах.

Пребіотична активність

Поняття пребіотиків виникло в середині 1990-х рр. й одразу викликало інтерес як науковців, так і практичних лікарів. Наявна доказова база підтверджує вагому роль пребіотиків у зниженні ймовірності виникнення та зменшенні тяжкості перебігу гастроінтестинальних інфекційних процесів, у тому числі діареї, запальних захворювань кишечника, виразкового коліту, а також функціональних розладів травного тракту (синдром подразненого кишечника). Крім того, пребіотики покращують біодоступність мінералів; стимулюють відчуття насичення, сприяючи зниженню маси тіла; протидіють гіперхолестеринемії (Brownawell A.M. et al., 2012; Pandey K.R. et al., 2015).

За визначенням, пребіотики – це компоненти харчових продуктів, які не перетравлюються та не розщеплюються в шлунку чи тонкому кишечнику, а натомість ферментуються його мікробіотою, що зумовлює селективну стимуляцію росту певних кишкових бактерій та, відповідно, потенційні переваги для організму (Gibson G.R. et al., 2004). Лактулоза разом з інуліном та іншими олігосахаридами є пребіотиками, основною мішенню дії яких є представники родів *Lactobacillus* та *Bifidobacterium* (Gibson G.R. et al., 2004; Slavin J., 2013). Оскільки лактулоза не всмоктується в тонкому кишечнику (Hoffmann K. et al., 1964), вона досягає товстої кишки, де збагачує пул нутрієнтів, доступний для мікроорганізмів, що її населяють. Як уже було сказано, далі представники мікробіоти кишечника ферментують лактулозу до КЛЖК і газів (Мао В. et al., 2014), що пояснює її проносні властивості.

Уже понад 50 років лактулозу розглядають як так званий біфідус-фактор, оскільки вона підвищує вміст біфідобактерій у фекаліях (Petueli F. et al., 1957). Аналогічний ефект лактулоза чинить і стосовно лактобацил (Ballongue J. et al., 1997; Tayebi-Khosroshahi H. et al., 2016). Гальмування росту кишкових патогенів під дією лактулози показано в багатьох дослідженнях як *in vitro*, так і *in vivo*. Зокрема, лактулоза запобігає росту сальмонел і виділенню з фекаліями шигел (Hoffmann K., 1975; Levine M.M., Hornick R.B., 1975).

Цікаво, що застосування пребіотиків класу похідних лактози, в тому числі лактулози, в поєднанні з пробіотиками знижує ризик розвитку діареї різного генезу (діарея мандрівників, осмотична діарея, рецидивуюча діарея, асоційована з інфекцією *Clostridium difficile*). Також ці препарати зменшують ймовірність розвитку запальних захворювань кишечника (хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт), раку товстого кишечника, гострої та хронічної ПЕ, остеопорозу, гіперглікемії, гіперхолестеринемії й навіть респіраторних інфекцій та алергій (Nath A. et al., 2018).

Механізмами зниження ризику діареї за умови прийому лактулози в поєднанні з пробіотиками є синтез протимікробних речовин (КЛЖК, бактеріюцини, муцин, колаген, фібронектин тощо), покращення бар'єрної функції слизової оболонки кишечника за рахунок потовщення слизового шару, укріплення міжклітинних тісних зв'язків і модифікація поверхневих білків клітин (De Vrese M., Marteau P.R., 2007; Cencic A., Chingwaru W., 2010); механізмами зменшення ризику розвитку виразкового коліту та хвороби Крона – укріплення бар'єра колоноцитів, зменшення окисного стресу й імунотимізація (Damaskos D., Kolios G., 2008; Guarner F., 2007).

Роль КЛЖК у кишечнику

У ході анаеробної ферментації лактулоза розкладається бактеріями до молочної кислоти та КЛЖК (оцтової, пропанової та масляної кислот). У результаті формується кислий рН, який протидіє колонізації кишечника цілою низкою небезпечних патогенів (Fooks L.J. et al., 1999). Окрім того, коли ці органічні кислоти проникають крізь клітинні мембрани патогенів, вони дисоціюють та знижують

рН цитоплазми останніх, що чинить бактерицидну дію (Diez-Gonzalez F., Russell J.B., 1997).

Один із найважливіших продуктів розпаду лактулози – масляна кислота – чинить низку сприятливих впливів на стан кишечника. Зокрема, ця речовина посилює ріст епітеліальних клітин і синтез муцину, що зменшує адгезію бактерій до поверхні слизової оболонки кишечника (Jung T.H. et al., 2015); укріплює міжклітинні щільні контакти колоноцитів, зменшуючи проникність кишкової стінки (Scheppach W., 1994; Peng L. et al., 2009); виступає джерелом енергії для колоноцитів (Scheppach W., 1994; Wong J.M. et al., 2006); пригнічує синтез прозапальних цитокінів та медіаторів (Vinolo M.A. et al., 2011); гальмує катаболізм пуринів і, відповідно, зменшує утворення та накопичення сечової кислоти й реактивних форм кисню (Hamer H.M. et al., 2009); протидіє росту пухлинних клітин (Donohoe D.R. et al., 2012; Comalada M. et al., 2006).

Завдяки активації дендритних клітин і макрофагів КЛЖК здатні впливати на імунну відповідь (Kurita-Ochiai T. et al., 1995; Millard A.L. et al., 2002). Окрім того, ці кислоти запобігають формуванню злоякісних новоутворень, зменшуючи ушкодження ДНК, гальмуючи ріст ракових клітин товстого кишечника за рахунок пригнічення активності гістонової деацетилази та посилюючи їх апоптоз (Donohoe D.R. et al., 2012; Marchetti C. et al., 1997; Pool-Zobel B.L. et al., 1993; Hague A. et al., 1995).

Печінкова енцефалопатія

ПЕ включає низку нейропсихіатричних порушень – від субклінічної дисфункції мозку до коми – й може бути наслідком гострої печінкової недостатності, портосистемного шунтування крові без фонового гепатоцелюлярного захворювання, цирозу печінки з портальною гіпертензією (Seyan A.S. et al., 2010; McPhail M.J. et al., 2010). У найтяжчих випадках ПЕ може призводити до смерті (Bustamante J. et al., 1999).

Концепція осі «кишечник – мозок», що з давніх часів застосовується в східній медицині, нині знаходить нові підтвердження. Модуляція мікробіоти кишечника, в тому числі за допомогою лактулози, чинить сприятливий вплив на перебіг патологічних станів центральної нервової системи: ПЕ, депресій, розладів аутистичного спектра (Bischoff S.C., 2011). Лактулоза знижує ризик ПЕ внаслідок зменшення гіперамоніємії, зниження транслокації патогенів у тонкому кишечнику, гальмування синтезу прозапальних інтерлейкінів і протидії запаленню (Nath A. et al., 2018).

А. Watanabe та співавт. (1997) призначали пацієнтам із цирозом печінки лактулозу в дозі 45 мл/добу протягом 8 тиж; у контрольній групі лактулоза не застосовувалася. Ознаки ПЕ за психометричними тестами зникли в половині учасників групи лактулози й лише в 15% осіб контрольної групи. У відкритому рандомізованому контрольованому дослідженні В.С. Sharma та співавт. (2009) 140 пацієнтів було рандомізовано в групи лактулози (30–60 мл/добу, розділених на 2–3 прийоми) та іншого лікування. Через 1–2 міс спостереження клінічно виражена ПЕ розвинулася в 19,6% пацієнтів групи лактулози та 46,8% – групи інших препаратів, що підтверджує протидію лактулози ураженню головного мозку за умов аміачної інтоксикації.

Вітчизняний препарат лактулози Нормолакт (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ») протягом тривалого часу широко використовується на амбулаторному та стаціонарному етапах лікування закрепів і ПЕ. Пребіотична активність лактулози та широкий спектр сприятливих властивостей її метаболітів – КЛЖК – роблять її більш ніж проносним засобом. Нормолакт нормалізує фізіологічний ритм кишечника, пом'якшуючи випорожнення та полегшуючи дефекацію; протидіє гіперамоніємії та пов'язаній із нею портосистемній ПЕ; сприяє зниженню концентрації холестерину; створює оптимальні передумови для росту біфідо- та лактобактерій – корисної мікрофлори кишечника; бере участь у запобіганні розвитку низки хвороб травного тракту (інфекційні та запальні захворювання, пухлини). Масштабна доказова база лактулози (понад 50 років застосування) та клінічний досвід використання препарату Нормолакт доводять переваги цього засобу – високу ефективність на тлі відмінного профілю безпеки.

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. **Противпоказання:** 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  БСРР
www.bcpp.com.ua