



# Лактулоза: аргументы и факты

К.м.н. Ю.О. ШУЛЬПЕКОВА

*Лактулоза (4-О-бета-D-галактопиранозил-D-фруктоза) – синтетический дисахарид, состоящий из остатков молекул галактозы и фруктозы. Лактулоза представляет собой стереоизомер лактозы. Лекарственные препараты на основе лактулозы выпускаются в форме сиропа или таблеток. Показания к назначению препаратов лактулозы включают: лечение острого или хронического запора, необходимость достичь мягкой консистенции стула (при болезненных процессах, необходимости хирургического вмешательства на толстой кишке и/или в области анального отверстия, в послеоперационном периоде); лечение и профилактику печеночной энцефалопатии; гипераммониемию различного происхождения. Лактулоза также применяется для проведения водородного дыхательного теста с целью выявления избыточного бактериального роста в тонкой кишке и оценки моторики. Изучению эффекта и переносимости лактулозы при различных заболеваниях посвящена обширная серия работ отечественных и зарубежных авторов. В их ряду заметное место занимают исследования препарата Нормазе (сироп лактулозы, Dr. Reddy's), который широко применяется в России.*

## **Лактулоза в лечении запора**

Одна из важнейших сфер применения лактулозы – лечение острого и хронического запора различной этиологии у пациентов всех возрастных категорий, включая новорожденных и пациентов старческого возраста. Лактулоза может назначаться в виде монотерапии, а также совместно со слабительными на основе пищевых волокон, полиэтиленгликоля, одновременно с короткими курсами стимулирующих слабительных. У взрослых для лечения запора рекомендуется начальная доза лактулозы 15–30 мл на ночь (при

систематическом приеме – утром), с последующим изменением, исходя из частоты и консистенции стула [1].

По данным опросов и анализа медицинской документации, хроническим запором страдает примерно четверть населения развитых стран. Немалую долю случаев составляет первичный, или идиопатический, запор, связанный с неправильным образом жизни или функциональными расстройствами [2]. В лечении запора немедикаментозные методы оказываются эффективными далеко не у всех пациентов; возникает необходи-

мость назначения слабительных препаратов [2].

В систематическом обзоре D. Ramkumar и S.S. Rao (2003) и обзоре J. Johanson (2007) дан анализ рандомизированных исследований (за период 1966–2006 гг.), в которых оценивались эффективность и безопасность различных слабительных препаратов в лечении хронического запора у взрослых. Наиболее убедительные данные по эффективности, соответствующие уровням рекомендаций А и В, получены в отношении полиэтиленгликоля (ПЭГ), лактулозы, псиллиума и тегасерода [2, 3].

В систематическом обзоре лекарственных препаратов для лечения запора у взрослых, рекомендованных FDA (Food and Drug Administration), подчеркивается, что, несмотря на некоторые методологические недостатки проведенных клинических исследований, эффективность лактулозы не вызывает сомнений (уровень рекомендаций В), хотя несколько уступает по выраженности действия препаратам ПЭГ и пищевых волокон в сочетании с препаратами сенны [4].

Эксперты – авторы рекомендаций по лечению хронического запора – считают, что при синдроме раздраженного кишечника с запором лактулоза наиболее эффективна в случаях, когда боль в животе существенно уменьшается после дефекации. В связи с недостаточным объемом исследований по безопасности лактулозы при синдроме раздраженного кишечника с запором дисахарид более целесообраз-



но назначать как альтернативу ПЭГ – при неэффективности или непереносимости последнего [1]. Лактулоза эффективна в лечении запора, развивающегося при частом игнорировании позывов на дефекацию (у детей и взрослых), так как при систематическом приеме дисахарида формируются отчетливые и настойчивые позывы. Лечение начинают с назначения низкой дозы, с постепенным повышением на протяжении нескольких недель до достижения эффекта, когда пациент не может игнорировать позывы на дефекацию. Эффект сохраняется в течение нескольких недель и даже месяцев после отмены препарата. Пищевые волокна и лактулоза проявляют свойства пребиотиков и служат источниками выработки короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в толстой кишке. Сходство и «естественность» действия слабительных этих двух классов послужили основой для организации сравнительных исследований. В рандомизированном открытом исследовании в параллельных группах, в котором участвовали 124 пациента с хроническим идиопатическим запором, проводилось сравнение эффективности псиллиума и лактулозы. Продолжительность лечения составила 4 недели. Оба слабительных средства показали сходное положительное влияние на частоту стула, его консистенцию, общие симптомы; оказались равно эффективными в уменьшении боли в животе и необходимости натуживания. Пациенты отметили более приятные вкусовые качества лактулозы [5]. Сходное по замыслу и продолжительности исследование Н. Quaа и соавт. было построено как перекрестное с минимальным периодом «отмывки» в 1 неделю. Число участников составило 50. Авторы публикации подчеркивают более отчетливый и предсказуемый эффект лактулозы: на фоне ее приема средняя частота стула составила 7,3 раза в неделю (95% ДИ (доверительный интервал): 5,7–8,9), тогда как при приеме пищевых волокон – 5,5 раза в неделю (95% ДИ: 4,4–6,5);  $p = 0,001$ . Консистенция

каловых масс по условной шкале составила 3,4 (95% ДИ: 3,1–3,7) и 2,9 (95% ДИ: 2,5–3,3) балла соответственно;  $p = 0,018$ . Подобные результаты показала шкала для оценки затруднения при дефекации. Достоверных различий в переносимости препаратов не выявлено, хотя на фоне приема лактулозы нежелательные явления регистрировались несколько чаще. Итоговая шкала оценки эффективности пациентами при лечении лактулозой составила 6,2 балла (95% ДИ: 5,5–7,0), при лечении пищевыми волокнами – 4,8 (95% ДИ: 4,0–5,9);  $p = 0,017$ . Из 39 пациентов, завершивших ис-

следование, отдали предпочтение лактулозе 24 (61,5%), пищевым волокнам – 14 (35,9%) [6]. Французские исследователи сравнивали различные режимы назначения лактулозы при хроническом идиопатическом запоре: 20 г в сутки в один или два приема. Исследование организовано как многоцентровое двойное слепое с перекрестным дизайном (2 режима приема, по 3 недели каждый). Общее число участников составило 121. Результаты показали, что число дефекаций в неделю ( $7,29 \pm 3,20$  против  $7,08 \pm 3,03$ ), консистенция стула, облегчение при дефекации, частота и выраженность

# NB

Организм человека не способен к расщеплению и всасыванию лактулозы: в щеточной каемке энтероцитов отсутствуют соответствующие ферменты и транспортные белки. Таким образом, практически все количество принятого дисахарида поступает в толстую кишку. В просвете толстой кишки лактулоза расщепляется сахаролитическими микробами, главным образом бифидумбактериями, в меньшей степени – лактобациллами (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bifidus*). Продукты микробного метаболизма лактулозы – короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК): молочная, пропионовая, масляная, уксусная и в небольшом количестве – муравьиная. Эти органические кислоты полностью не абсорбируются из просвета толстой кишки кишечника и снижают pH ее содержимого до 5,5–5,0 [42].

Лактулоза и КЖК обладают достаточно высокой осмолярностью, что способствует повышению содержания воды в каловых массах, увеличению их объема и более мягкой консистенции. В реализации слабительного большое значение имеет также повышенное образование водорода и углекислого газа в процессе переработки дисахарида микроорганизмами толстой кишки. Раздражение механорецепторов толстой кишки стимулирует моторику. Самостоятельным прокинетическим действием обладают и некоторые КЖК. По всей вероятности, оно опосредовано воздействием на хеморецепторы, нервное сплетение кишечника, а также связано с прямой стимуляцией гладкомышечных клеток [43, 44]. Масляная кислота – основной источник энергии и стимулятор дифференцировки колоноцитов; она необходима для предотвращения развития колита [45].

Сочетание осмотического и прокинетического эффектов обеспечивает слабительное действие лактулозы, которое выражено индивидуально и достаточно легко регулируется благодаря широкому «терапевтическому окну». При эпизодическом приеме послабляющее действие лактулозы проявляется через 24–48 часов (это время, необходимое для пассажа лактулозы в толстую кишку). При систематическом приеме эффект проявляется раньше – уже через 2–4 часа.

Уникальным свойством лактулозы служит ее способность связывать и выводить из организма ионы аммония. Осмотическое действие сопровождается диффузией аммиака из крови в кишечник. При кислых значениях pH в кишечнике из аммиака ( $\text{NH}_3$ ) образуются ионы аммония ( $\text{NH}_4^+$ ), которые не всасываются в кровь и выводятся с калом. Таким образом, содержание аммиака в плазме заметно снижается. Важно, что выведение связанных ионов аммония осуществляется при развитии слабительного эффекта лактулозы.

Благодаря снижению pH на фоне применения лактулозы улучшается всасывание фосфатов и солей кальция.



Лактулоза эффективна в лечении запора, развивающегося при частом игнорировании позывов на дефекацию (у детей и взрослых), так как при систематическом приеме дисахарида формируются отчетливые и настойчивые позывы. Лечение начинают с назначения низкой дозы, с постепенным повышением на протяжении нескольких недель до достижения эффекта, когда пациент не может игнорировать позывы на дефекацию. Эффект сохраняется в течение нескольких недель и даже месяцев после отмены препарата.

побочных эффектов не имели существенных различий [7]. Серьезную проблему представляет высокая распространенность запора у пациентов пожилого и старческого возраста и его особенности – частое замедление кишечного транзита, ослабление мышц тазового дна, снижение чувствительности прямой кишки, склонность к раздражению слизистой оболочкой плотными каловыми массами. Применение некоторых слабительных у пожилых несет высокий риск осложнений – калового завала (при назначении пищевых волокон), водно-электролитных расстройств (при назначении солевых и неосторожном применении стимулирующих средств). Сегодня исследователи единодушны в том, что в пожилом и старческом возрасте в качестве основных средств лечения хронического запора наиболее пригодны объемные и осмотические слабительные – полиэтиленгликоль и лактулоза. Препараты лактулозы не оказывают раздражающего влияния на слизистую оболочку толстой кишки и не вызывают привыкания; действующее вещество и метаболиты не поступают в системную циркуляцию. Стимулирующие слабительные – препараты сенны, бисакодил, пикосульфат натрия –

назначают короткими курсами при недостаточной эффективности осмотических средств или при эпизодических запорах [8, 9, 10]. Лактулоза с успехом применяется для лечения симптоматических запоров. Назначение лактулозы (Нормазе) в раннем периоде после операций на толстой кишке достоверно улучшает результаты лечения по сравнению с группой больных, принимающих вазелиновое масло. В частности, значительно сокращается продолжительность послеоперационного илеуса [11]. При запоре на фоне лечения опиоидными анальгетиками показало свою эффективность и безопасность применение лактулозы или препаратов ПЭГ [12, 1]. Лактулоза в форме монотерапии оказывает эффект в части случаев злоупотребления слабительными. В отличие от подавляющего большинства других слабительных, лактулоза разрешена к применению у беременных и кормящих женщин. До 66% беременных отмечают такие проявления запора, как редкий стул, плотная консистенция кала, необходимость дополнительного натуживания. Причинами этого служат влияние прогестерона на возбудимость гладкомышечных клеток кишечника, малоподвижный образ жизни, прием препаратов железа, сдавление кишечника маткой и др. Несвоевременное опорожнение кишечника может оказывать неблагоприятное влияние на течение беременности. В послеродовом периоде причиной нарушения стула служат изменения чувствительности и силы мышц тазового дна. FDA относит лактулозу к категории В риска применения лекарств при беременности. Лактулоза не обладает эмбриотоксическим и тератогенным действием; в адекватных дозах не вызывает выраженного нарастания перистальтики кишечника и потери жидкости, которые могли бы оказать негативное влияние на тонус матки и плацентарный кровоток [13]. Лактулоза не попадает в системный кровоток и не обнаруживается в грудном молоке.

В исследовании Т.Н. Сокур и соавт. изучались эффективность и переносимость лактулозы (Нормазе) женщинами на различных сроках беременности, страдавшими запором, устойчивым к немедикаментозным методам лечения. Общее число участниц составило 150. Рекомендованная доза Нормазе составляла 20–45 мл в сутки и подбиралась индивидуально; продолжительность приема – 7–28 дней. В результате лечения у 145 (96,7%) беременных нормализовался стул, появилось чувство полного опорожнения кишечника, у 98 (65,3%) уменьшилось чувство тяжести и боли в подреберьях. Нормализация функции кишечника способствовала улучшению общего самочувствия. Побочные явления в виде тошноты, метеоризма, боли в животе, послабления стула с тенезмами регистрировались в единичных случаях, были выражены умеренно и не требовали отмены препарата. Ни в одном случае не наблюдалось появления или усугубления признаков угрозы прерывания беременности, ухудшения общего самочувствия или нарастания степени тяжести преэклампсии [13]. В Швейцарии проведено многоцентровое открытое контролируемое исследование эффективности и переносимости лактулозы у беременных женщин с хроническим или эпизодическим запором (n = 62): у 34% пациенток запор существовал еще до беременности, а у остальных расценивался как «запор беременных». Лактулоза назначалась на 4 недели. Частота стула увеличилась спустя неделю и достигла оптимума (6 раз в неделю) через 2 недели лечения; нормализовалась консистенция каловых масс. «Хорошую» и «очень хорошую» общую оценку действия лактулозы дали 84% лечащих врачей и 81% пациенток [14]. Лактулозу можно рекомендовать для широкого использования в ревматологической практике. У пациентов, получающих НПВП, цитотоксические препараты, хронический запор часто ассоциирован с геморроем, трещинами заднего прохода, осложняющимися



ся опасными кровотечением или инфицированием. Таким больным предпочтительно назначать слабительные, не обладающие раздражающим действием на слизистую кишечника.

В работе А.Е. Каратеева изучалась переносимость лактулозы (Нормазе) пациентами с ревматическими заболеваниями и хроническим запором. В исследование включены 50 больных. Начальная доза лактулозы составляла 30 мл на ночь, при последующей коррекции – 15–60 мл в день; длительность лечения – 2 недели. У двух пациентов лактулоза отменена из-за нежелательных эффектов (усиление геморроидального кровотечения, выраженный метеоризм). Нормализация стула достигнута у четверти, значительное улучшение – у 19 (39,6%) больных. Улучшилось общее самочувствие пациентов [15].

Следует отметить, что в рандомизированных исследованиях эффективности и безопасности лактулозы при хроническом запоре у взрослых (в том числе пожилых) максимальная продолжительность лечения составляла 12 недель [16, 17]. Необходимы новые исследования безопасности препарата при более длительном применении. Согласно инструкции к препаратам лактулозы, при ее приеме в течение 6 месяцев и дольше необходим контроль содержания калия, хлоридов и углекислоты в плазме, так как длительно существующая диарея может вести к нарушениям водно-электролитного баланса.

У детей запор нередко ведет к развитию энкопреза – недержания кала, неспособности контролировать дефекацию, а также весьма часто сочетается с замедленной эвакуацией из желудка и патологическим гастроэзофагеальным рефлюксом [18].

Оценке действия лактулозы при остром или хроническом запоре у детей посвящено множество работ как в России, так и за рубежом. Однако недостаток крупных рандомизированных исследований в настоящее время не позволяет провести метаанализ и вы-

работать строгие рекомендации по дозировке и длительности лечения [19].

В исследовании Л.Н. Цветковой и соавт. участвовали 135 детей в возрасте от 1 года до 15 лет с длительностью запора от 1 недели до 4 месяцев. Большую часть составляли пациенты в возрасте от 1 до 3 лет. Пусковыми факторами в развитии острого запора были назначение лекарств, кишечные инфекции, смена привычного образа жизни и др. Детям 1–6 лет назначали лактулозу (Нормазе) по 5–10 мл 2–3 раза в день, старше 6 лет – по 10–15 мл 2–3 раза в день до достижения стабильно регулярного стула. У 121 ребенка (89,6%) был получен положительный эффект в течение 7–12 дней от начала терапии; при этом разрешились боли в животе и другие жалобы, связанные с запором; в значительной части случаев отмечена нормализация микробного состава микрофлоры каловых масс [20]. Применение лактулозы и нормализация стула у детей сопровождаются положительной динамикой проявлений рефлюксной болезни, снижают частоту ее рецидивов и развития тяжелых осложнений [18].

Эксперименты с манометрией показали, что после приема внутрь или ректального введения лактулозы наблюдается снижение тонуса желудка и возрастает его способность к растяжению; этот эффект, по-видимому, носит рефлексорный характер [21].

### **Лактулоза в лечении и профилактике печеночной энцефалопатии**

Другая важнейшая сфера применения лактулозы – лечение и профилактика печеночной энцефалопатии (ПЭ).

Лечебный механизм действия препарата не сводится только к способности повышать выведение аммиака за счет изменения внутрикишечного pH и слабительного действия. По всей вероятности, имеет значение также пребиотический потенциал лактулозы: за счет поддержания массы сахаролитических бак-

При лечении острой печеночной энцефалопатии на фоне цирроза печени включают, среди прочего, введение лактулозы в клизмах (300 мл сиропа на 700 мл воды, стараясь заполнить всю толстую кишку) или через назогастральный зонд (в случае глубокой энцефалопатии). При пероральном приеме рекомендованы начальная доза 45 мл и титрование дозы ежечасно до появления стула (как правило, 15–45 мл за 6–12 ч).

терий происходит подавление аммоний-продуцирующей популяции кишечных микроорганизмов. Эти механизмы действия проявляют также некоторые пробиотики, хотя доказательных данных на сегодняшний день недостаточно [22, 23]. По современным представлениям, развитие ПЭ имеет связь с нарушением проницаемости кишечного барьера, изменениями микробиоценоза кишечника и вторичным воспалением. Цирроз печени, особенно осложненный ПЭ, сопровождается существенными изменениями микрофлоры кала. Количественное содержание в кале некоторых из них (семейств Alcaligenaceae, Porphyromonadaceae, Enterobacteriaceae) имеет связь с выраженностью нарушений функций мозга и признаками воспаления [24].

В кишечнике аммиак образуется преимущественно в результате бактериального дезаминирования аминокислот. Применение антибиотиков в качестве первой линии терапии может привести к селекции устойчивых штаммов аммоний-продуцирующих бактерий, и их назначение не всегда оправданно. Невсасывающиеся дисахариды – лактулоза, лактитол – в результате слабительного действия и газообразования вызывают быструю эвакуацию бактерий и аммиака [25].



Эффект лактулозы в лечении клинически манифестных стадий ПЭ показан в многочисленных работах отечественных и зарубежных авторов, лактулоза заслужила репутацию действенного и надежного средства при ведении таких пациентов. Однако нельзя не отметить недостаток хорошо организованных контролируемых исследований по этой проблеме. В 2004 г. Cochrane Hepato-Biliary Group опубликовала систематический обзор, касающийся действия неабсорбируемых дисахаридов (лактулозы и лактитола) при печеночной энцефалопатии.

При хронической энцефалопатии на фоне цирроза печени обычно вначале назначают по 15–30 мл сиропа 2 раза в день, затем переходят на индивидуально подобранный режим приема. Доза лактулозы подбирается с таким расчетом, чтобы достичь 2–3 дефекаций в день и мягкой консистенции кала.

Для анализа отобрано 30 рандомизированных исследований, в которых проводилось сравнение эффективности лактулозы и природного дисахарида лактитола, плацебо, применения антибиотиков и отсутствия какого-либо вмешательства. Анализ показал, что в сравнении с плацебо или отсутствием какого-либо вмешательства назначение неабсорбируемых дисахаридов не оказывало существенного влияния на показатели смертности (ОРсмерти (ОР – относительный риск) 0,41; 95% ДИ: 0,02–8,68). Возможно, на результат повлияли методологические недостатки исследований. Дисахариды достоверно способствовали уменьшению тяжести ПЭ (ОРотсутствия улучшения 0,62; 95% ДИ: 0,46–0,84). Авторы сделали вывод о недостаточном объеме качественных данных исследований для того, чтобы без сомнений под-

твердить эффективность дисахаридов в лечении ПЭ [26].

Несмотря на столь неопределенные данные метаанализа (2004), лактулоза включена в современные рекомендации по лечению ПЭ типа С (развивающейся на фоне цирроза печени), при которой гипераммониемия имеет несомненное патогенетическое значение. При лечении острой печеночной энцефалопатии на фоне цирроза печени включают, среди прочего, введение лактулозы в клизмах (300 мл сиропа на 700 мл воды, стараясь заполнить всю толстую кишку) или через назогастральный зонд (в случае глубокой энцефалопатии). При пероральном приеме рекомендованы начальная доза 45 мл и титрование дозы ежечасно до появления стула (как правило, 15–45 мл за 6–12 ч); возможна замена лактулозы невосстанавливаемым антибиотиком (неомицин, рифаксимин). При хронической энцефалопатии на фоне цирроза печени (в патогенезе которой, по-видимому, гипераммониемия имеет еще более важное значение) доза лактулозы подбирается с таким расчетом, чтобы достичь 2–3 дефекаций в день и мягкой консистенции кала. Обычно вначале назначают по 15–30 мл сиропа 2 раза в день, затем переходят на индивидуально подобранный режим приема. Антибиотики относят к препаратам резерва в тех случаях, когда эффект от применения лактулозы недостаточный или она плохо переносится. Возможна комбинация лактулозы, антибиотиков, препаратов цинка [27, 28, 29].

В последние годы пристальное внимание уделяется проблеме так называемой «минимально выраженной» печеночной энцефалопатии, при которой нарушения функций мозга выявляются только при специальном нейропсихологическом тестировании и инструментальных исследованиях. Эта форма несет повышенный риск развития манифестной ПЭ, снижает скорость реакции, может ограничивать повседневную активность пациента.

М. Луо и соавт. опубликовали метаанализ 9 исследований (общее число участников 434), в которых изучалось действие лактулозы при минимально выраженной ПЭ. По данным нейропсихологического тестирования, лактулоза существенно улучшала время реакций и внимание (ОРотсутствия улучшения 0,52; 95% ДИ: 0,44–0,62;  $p < 0,00001$ ), скорость выполнения теста связи чисел (WMD (weighted mean difference) – средневзвешенная разность): -26,95; 95% ДИ: -37,81÷-16,10;  $p < 0,00001$ ), уменьшала число неверно выполненных тестов (WMD: -1,76; 95% ДИ: -1,96÷-1,56;  $p < 0,00001$ ). Лактулоза предотвращала прогрессирование минимальной ПЭ до стадии манифестной (ОРпрогрессирования 0,17; 95% ДИ: 0,06–0,52;  $p = 0,002$ ), снижала уровень аммиака в крови (WMD: -9,89 микромоль/л; 95% ДИ: -11,01÷-8,77 микромоль/л;  $p < 0,00001$ ), улучшала качество жизни, связанное с показателями здоровья (WMD: -6,05; 95% ДИ: -6,30÷-5,20;  $p < 0,00001$ ). Не выявлено снижения показателей смертности на стадии минимальной ПЭ (ОР 0,75; 95% ДИ: 0,21–2,72;  $p = 0,66$ ), обнаружено увеличение частоты диареи (ОР 4,38; 95% ДИ: 1,35–14,25;  $p = 0,01$ ). Общий вывод: лактулоза оказывает выраженный положительный эффект при минимально выраженной ПЭ по сравнению с плацебо или отсутствием лечебных вмешательств [30]. Сходные результаты представлены в метаанализе S. Shukla и соавт. [31].

### **Влияние лактулозы на микробиоценоз кишечника**

Лактулоза проявляет свойства пребиотика, стимулируя рост бифидобактерий и некоторых лактобактерий. Увеличение биомассы сахаролитических бактерий, по-видимому, потенцирует слабительный эффект.

В отличие от многих пробиотиков, лечебный и профилактический эффект лактулозы на фоне антибиотикотерапии не снижается. Изучению влияния лактулозы и лактитола в дозе 20 г в день на рост микроорганизмов в толстой кишке

# КИШЕЧНИК БЕЗ ПРОБОК



## НОРМАЗЕ

лактоза

**НОРМАЗЕ — эффективное средство для нормализации микрофлоры кишечника, лечения запоров и печеночной недостаточности**

- Для детей с первых дней жизни
- Для лечения запоров любого происхождения
- Стимулирует рост полезной микрофлоры кишечника
- Выводит токсические вещества при заболеваниях печени
- Не вызывает привыкания и не требует увеличения дозы



Представительство в России: Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.  
115035, Москва, Овчинниковская наб., д. 20 стр. 1, Тел.: (495) 795 3939, 783 2901; факс: (495) 795 3908  
[www.drreddys.ru](http://www.drreddys.ru); e-mail: [medicaldept@drreddys.com](mailto:medicaldept@drreddys.com)





В работе О.Н. Минушкина и соавт. показано, что при язвенной болезни 12-перстной кишки назначение стандартной тройной антихеликобактерной терапии в течение 12 дней в комбинации с лактулозой (Нормазе) сопровождается улучшением переносимости лечения. Снижается частота вздутия живота, развития диареи и выявления признаков нарушений состава микрофлоры кишечника.

у 36 здоровых добровольцев посвящено плацебоконтролируемое исследование J. Ballongue и соавт. На фоне применения обоих пребиотиков отмечено нарастание массы сахаролитических бактерий, снижение активности проканцерогенных ферментов и уреаз в кале, увеличение общего содержания КЖК, некоторое снижение рН и увеличение содержания воды в кале [32].

В работе О.Н. Минушкина и соавт. показано, что при язвенной болезни 12-перстной кишки назначение стандартной тройной антихеликобактерной терапии в течение 12 дней в комбинации с лактулозой (Нормазе) сопровождается улучшением переносимости лечения. Снижается частота вздутия живота, развития диареи и выявления признаков нарушений состава микрофлоры кишечника. Последний оценивался на основании изучения абсолютной концентрации КЖК (С2–С6) и их профилей, а также значения анаэробных индексов и суммарного относительного содержания изокислот в кале. Авторы отмечают, что исходно в кале пациентов отмечалось снижение содержания уксусной кислоты, что может объясняться уменьшением активности облигатной сахаролитической кишечной микрофлоры. В то же время для обследованных групп больных был характерен профиль КЖК, свидетельствующий об увеличении активности бактероидов, кластридий, эубактерий, фузобактерий, копрококков [33].

В отдельных работах показана способность лактулозы подавлять рост сальмонелл, шигелл, кластридий, протей, клебсиелл и грибов рода *Candida* – вероятно, за счет снижения рН среды и стимуляции роста сахаролитических бактерий [34]. В эксперименте показано, что если число жизнеспособных патогенных бактерий в присутствии ципрофлоксацина уменьшалось примерно в 100 раз, то при совместном введении ципрофлоксацина с лактулозой – в 1000 раз. Кроме того, установлено положительное влияние лактулозы на способность к распластыванию нейтрофилов и мононуклеарных фагоцитов [35]. Лактулозу (Нормазе) рекомендуют назначать в период ранней реконвалесценции, при наметившемся разрешении диареи и уменьшении симптомов интоксикации.

У. Vouhnik и соавт. сравнили влияние двух осмотических слабительных – лактулозы и полиэтиленгликоля – на микробиоценоз кишечника при лечении хронического идиопатического запора. Оценивался состав микрофлоры каловых масс. В многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование, проводившееся в параллельных группах, включены 65 пациентов, страдающих идиопатическим запором. Пациенты получали в виде порошка лактулозу или ПЭГ-4000. В первую неделю доза была фиксированной (20 г на ночь), в течение последующих 3 недель доза могла быть изменена, исходя из оценки эффекта и переносимости (10–30 г/день). Бактериологический анализ кала проводился за сутки до начала терапии и на 21-й и 28-й дни лечения. Эффективность и переносимость слабительных была одинаковой в обеих группах. В группе получавших лактулозу отмечено нарастание популяции бифидобактерий ( $p = 0,04$ ), активности лактазы ( $p < 0,001$ ) к 28-му дню. В группе получавших ПЭГ отмечено снижение общего содержания КЖК ( $p = 0,02$ ), бутирата ( $p = 0,04$ ), ацетата ( $p = 0,02$ ) и общей бактериальной массы в составе кала. Не выявлено различий в численности лактобацилл, кластридий, бактероидов, энтеробак-

терий, рН, содержании желчных кислот и нейтральных стеролов [36].

Учитывая эффективность лактулозы как пребиотика и высокую безопасность ее применения, некоторые авторы рекомендуют назначать ее не только при кишечных инфекциях (в частности, сальмонеллезе), но также больным гемобластозами при проведении высокодозной полихимиотерапии [37]. Лактулозу предложено применять для санации родовых путей (профилактики кандидоза и внутриутробного инфицирования плода), назначая за 2–3 недели до родов [38].

В своей обзорной статье S. Macfarlane и соавт. подчеркивают: несмотря на пока небольшое число рандомизированных контролируемых исследований, посвященных оценке пробиотического эффекта лактулозы, олигофруктозы и галактоолигосахаридов, получены многообещающие результаты экспериментов на животных, свидетельствующие о том, что эти вещества обладают отчетливым противовоспалительным действием в кишечнике и заметно улучшают всасывание кальция. Возможно, в будущем они найдут применение в лечении воспалительных болезней кишечника и расстройств кальциевого обмена [39].

Отечественные педиатры рекомендуют применять лактулозу с целью нормализации функций кишечника у детей первого года жизни, находящихся на искусственном вскармливании, у недоношенных детей первого месяца жизни с различной сочетанной патологией [40, 41].

Различные аспекты лечебного и профилактического действия лактулозы в лечении запора, заболеваний печени и кишечника продолжают активно изучаться; на интернет-сайте [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) представлены многочисленные клинические исследования, проводящиеся в настоящее время. Неослабевающий интерес к этому лекарственному средству подчеркивает его востребованность в различных областях клинической практики. ☺



# Литература

28. Chouraqui J.P., Van Egroo L.D., Fichot M.C. Acidified milk formula supplemented with bifidobacterium lactis: impact on infant diarrhea in residential care settings // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2004. Vol. 38. № 3. P. 288–292.
29. Weizman Z., Asli G., Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents // *Pediatrics.* 2005. № 1. Vol. 115. P. 5–9.
30. Weizman Z., Alsheikh A. Safety and tolerance of a probiotic formula in early infancy comparing two probiotic agents: a pilot study // *J. Am. Coll. Nutr.* 2006. Vol. 25. № 5. P. 415–419.
31. Rautava S., Salminen S., Isolauri E. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy – a randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Br. J. Nutr.* 2009. Vol. 101. № 11. P. 1722–1726.
32. Rautava S., Arvilommi H., Isolauri E. Specific probiotics in enhancing maturation of IgA responses in formula-fed infants // *Pediatr. Res.* 2006. Vol. 60. № 2. P. 221–224.
33. Szajewska H., Ruszczyński M., Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Pediatr.* 2006. Vol. 149. № 3. P. 367–372.
34. Isolauri E., Arvola T., Sütas Y., Moilanen E., Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema // *Clin. Exp. Allergy.* 2000. Vol. 30. № 11. P. 1604–1610.
35. Kirjavainen P.V., Arvola T., Salminen S.J., Isolauri E. Aberrant composition of gut microbiota of allergic infants: a target of bifidobacterial therapy at weaning? // *Gut.* 2002. Vol. 51. № 1. P. 51–55.
36. Ouwehand A.C., Nermes M., Collado M.C., Rautonen N., Salminen S., Isolauri E. Specific probiotics alleviate allergic rhinitis during the birch pollen season // *World J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 15. № 26. P. 3261–3268.
37. Беляева И.А., Митши М.Д., Катосова Л.К. Эффективность использования пробиотиков у недоношенных детей // *РМЖ. Мать и дитя. Педиатрия. Детская гастроэнтерология и нутрициология.* 2009. Т. 17. № 15. С. 1000–1004.
38. Намазова-Баранова Л.С., Турти Т.В., Катосова Л.К., Волкова В.В., Шахтактинская Ф.Ч. Эффективность использования пробиотика Бициформ Бэби у детей раннего возраста с последствиями перинатальной патологии // *Педиатрическая фармакология.* 2009. Т. 6. № 5. С. 41–45.
8. Маев И.В. Хронический запор // *Лечащий врач.* 2001. № 7. С. 15–19.
9. Парфенов А.И. Запор: от симптома к болезни // *Гастроэнтерология.* 2003. № 5. С. 23–28.
10. Bosshard W., Dreher R., Schnegg J., Büla C. The treatment of chronic constipation in elderly people: an update // *Drugs Aging.* 2004. Vol. 21. № 14. P. 911–930.
11. Филон А.Ф., Калганов И.Д., Китчиева Г.М. Эффективность применения Нормазе в ранний послеоперационный период после хирургических вмешательств на толстой кишке // *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии.* 2008. № 5. С. 32–35.
12. Freedman M.D., Schwartz H.J., Roby R., Fleisher S. Tolerance and efficacy of polyethylene glycol 3350/electrolyte solution versus lactulose in relieving opiate induced constipation: a double-blinded placebo-controlled trial // *J. Clin. Pharmacol.* 1997. Vol. 37. № 10. P. 904–907.
13. Сокур Т.Н., Дубровина Н.В. Применение препарата Нормазе у беременных с запорами // *Трудный пациент.* 2009. Т. 7. № 1. С. 4–8.
14. Müller M., Jaquenoud E. Treatment of constipation in pregnant women. A multicenter study in a gynecological practice // *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1995. Vol. 125. № 36. P. 1689–1693.
15. Карамеев А.Е. Применение лактулозы для коррекции нарушений стула у больных ревматическими заболеваниями // *Научно-практическая ревматология.* 2008. № 6. С. 69–73.
16. Sanders J.F. Lactulose syrup assessed in a double-blind study of elderly constipated patients // *J. Am. Geriatr. Soc.* 1978. Vol. 26. № 5. P. 236–239.
17. Wesselius-De Casparis A., Braadbaart S., Bergh-Bohlken G.E., Mimica M. Treatment of chronic constipation with lactulose syrup: results of a double-blind study // *Gut.* 1968. Vol. 9. № 1. P. 84–86.
18. Щерба Е.Г. Состояние пищевода и кардиоэзофагеального перехода у детей с хроническим запором: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2011. 33 с.
19. Plunkett A., Phillips C.P., Beattie R.M. Management of chronic functional constipation in childhood // *Paediatr. Drugs.* 2007. Vol. 9. № 1. P. 33–46.
20. Цветкова Л.Н., Мухина Т.Ф., Мусеев А.Б., Тернавский А.П., Горячева О.А., Щерба Е.Г. Острый запор – коррекция и возможные исходы // *Педиатрия.* 2011. Т. 90. № 2. С. 28–33.
21. Ropert A., Cherbut C., Rozé C., Le Quellec A., Holst J.J., Fu-Cheng X., Bruley des Varannes S., Galmiche J.P. Colonic fermentation and proximal gastric tone in humans // *Gastroenterology.* 1996. Vol. 111. № 2. P. 289–296.
22. Solga S.F. Probiotics can treat hepatic encephalopathy // *Med. Hypotheses.* 2003. Vol. 61. № 2. P. 307–313.
23. Vince A.J., Burr ridge S.M. Ammonia production by intestinal bacteria: the effects of lactose, lactulose and glucose // *J. Med. Microbiol.* 1980. Vol. 13. № 2. P. 177–191.
24. Bajaj J.S., Ridlon J.M., Hylemon P.B., Thacker L.R., Heuman D.M., Smith S., Sikaroodi M., Gillevet P.M. Linkage of gut microbiome with cognition in hepatic encephalopathy // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2011.
25. Bongaerts G., Severijnen R., Timmerman H. Effect of antibiotics, prebiotics and probiotics in treatment for hepatic encephalopathy // *Med. Hypotheses.* 2005. Vol. 64. № 1. P. 64–68.
26. Als-Nielsen B., Gluud L.L., Gluud C. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004. № 2. CD003044.
27. Blei A.T., Córdoba J.; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Hepatic Encephalopathy // *Am. J. Gastroenterol.* 2001. Vol. 96. № 7. P. 1968–1976.
28. Cesario K.B., Choure A., Carey W.D. Complications of cirrhosis: Ascites, hepatic encephalopathy, and variceal hemorrhage // *Current Clinical Medicine / Ed. by W.D. Carey.* 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2010. P. 524–533.
29. Prakash R., Mullen K.D. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. Vol. 7. № 9. P. 515–525.
30. Luo M., Li L., Lu C.Z., Cao W.K. Clinical efficacy and safety of lactulose for minimal hepatic encephalopathy: a meta-analysis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011.

## Ю.О. ШУЛЬПЕКОВА

### Лактулоза: аргументы и факты

1. Paré P., Bridges R., Champion M.C., Ganguli S.C., Gray J.R., Irvine E.J., Plourde V., Poitras P., Turnbull G.K., Moayyedi P., Flook N., Collins S.M. Recommendations on chronic constipation (including constipation associated with irritable bowel syndrome) treatment // *Can. J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 21. Suppl. B. P. 3B–22B.
2. Johanson J. Review of the treatment options for chronic constipation // *MedGenMed.* 2007. Vol. 9. № 2. P. 25.
3. Ramkumar D., Rao S.S. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review // *Am. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 100. № 4. P. 936–971.
4. Cash B.D., Lacy B.E. Systematic review: FDA-approved prescription medications for adults with constipation // *Gastroenterol. Hepatol.* 2006. Vol. 2. № 10. P. 736–749.
5. Rouse M., Chapman N., Mahapatra M., Grillage M., Atkinson S.N., Prescott P. An open, randomised, parallel group study of lactulose versus ispaghula in the treatment of chronic constipation in adults // *Br. J. Clin. Pract.* 1991. Vol. 45. № 1. P. 28–30.
6. Quah H., Ooi B., Seow-Choen F., Sng K., Ho K. Prospective randomized crossover trial comparing fibre with lactulose in the treatment of idiopathic chronic constipation // *Tech. Coloproctol.* 2006. Vol. 10. № 2. P. 111–114.
7. Sobhani I., Sansarricq M., Flourie B. Laxative effect and tolerance of lactulose administered in one or two intakes in the treatment of chronic idiopathic constipation. Groupe d'Investigateurs O'ile-de-France (GIIF) // *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1996. Vol. 20. № 4. P. 362–366.



31. Shukla S., Shukla A., Mehboob S., Guha S. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 33. № 6. P. 662–671.
32. Ballongue J., Schumann C., Quignon P. Effects of lactulose and lactitol on colonic microflora and enzymatic activity // *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 1997. Vol. 222. P. 41–44.
33. Минушкин О.Н., Зверков И.В., Ардатская М.Д., Володин Д.В., Топчий Т.Б., Иванова Е.В., Сафронов А.М., Осин В.Л. Применение Нормазе в комплексном лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori* // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. 2007. № 5. С. 21–25.
34. Конь И.Я. Пробиотические и кисломолочные продукты в питании детей раннего возраста // *Лечащий врач.* 2007. № 1. С. 7–12.
35. Иващенко В.Д. Экспериментальное обоснование применения лактулозы при кишечных инфекциях // *Педиатрия.* 2010. Т. I. № 2. С. 52–54.
36. Bouhnik Y., Neut C., Raskine L., Michel C., Riottot M., Andrieux C., Guillemot F., Dyard F., Flourie B. Prospective, randomized, parallel-group trial to evaluate the effects of lactulose and polyethylene glycol-4000 on colonic flora in chronic idiopathic constipation // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 19. № 8. P. 889–899.
37. Колоколов В.А., Вышваркова Л.Н., Гурьянова В.С. Оценка эффективности различных методов лечения кишечных инфекций у детей // *Материалы III конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей».* М., 2004. С. 109.
38. Бурков С.Г., Шехман М.М., Положенкова Л.А. К применению Нормазе для лечения запоров и рвоты беременных // Спорные, противоречивые и нерешенные вопросы в гастроэнтерологии. Смоленск – Москва, 1993. С. 459–461.
39. Macfarlane S., Macfarlane G.T., Cummings J.H. Review article: prebiotics in the gastrointestinal tract // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006. Vol. 24. № 5. P. 701–714.
40. Никулин Л.А., Кравченко Л.М., Апалькова Е.П. Пребиотическое действие лактулозы у детей первого года жизни // *Вопросы современной педиатрии.* 2007. № 6. С. 92–94.
41. Таболин В.А., Володин Н.Н., Гераськина В.П., Тихонов В.В. Применение Нормазе у недоношенных детей первого месяца жизни // Тезисы конференции «Применение препарата Нормазе в педиатрии». М., 1992.
42. Clausen M.R., Mortensen P.B. Lactulose, disaccharides and colonic flora. Clinical consequences // *Drugs.* 1997. Vol. 53. № 6. P. 930–942.
43. Cherbut C. Effects of short-chain fatty acids on gastrointestinal motility // *Physiological and Clinical Aspects of Short-Chain Fatty Acids* / Ed. by J.H. Cummings, J.L. Rombeau, T. Sakata. Cambridge, UK: Cambridge Univ. Press, 1995. P. 191.
44. Schepach W. Effects of short chain fatty acids on gut morphology and function // *Gut.* 1994. Vol. 35. № 1. Suppl. P. S35–S38.
45. Wong J.M., de Souza R., Kendall C.W., Emam A., Jenkins D.J. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids // *J. Clin. Gastroenterol.* 2006. Vol. 40. № 3. P. 235–243.
46. Кособян Е.П., Смирнова О.М. Современные концепции патогенеза неалкогольной жировой болезни печени // *Сахарный диабет.* 2010. № 1. С. 55–64.
47. Abell T.L., Bernstein R.K., Cutts T. et al. Treatment of gastroparesis: a multidisciplinary clinical review // *Neurogastroenterol. Motil.* 2006. Vol. 18 (4). P. 263–283.
48. Adams L.A., Sanderson S., Lindor K.D., Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies // *J. Hepatol.* 2005. Vol. 42 (1). P. 132–138.
49. Anand C., Al-Juburi A., Familoni B. et al. Gastric electrical stimulation is safe and effective: a long-term study in patients with drug-refractory gastroparesis in three regional centers // *Digestion.* 2007. Vol. 75 (2–3). P. 83–89.
50. Angelico F., Burattin M., Alessandri C., del Ben M., Lirussi F. Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. № 1: CD005166.
51. Angulo P. et al. Non-alcoholic fatty liver disease // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346 (16). P. 1221–1231.
52. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: non-alcoholic fatty liver disease // *Gastroenterology.* 2002. Vol. 123 (5). P. 1702–1704.
53. Bujanda L. The effects of alcohol consumption upon the gastrointestinal tract // *Am. J. Gastroenterol.* 2000. Vol. 95 (12). P. 3374–3382.
54. Camilleri M. Clinical practice. Diabetic gastroparesis [published correction appears in *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357 (4). P. 427] // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356 (8). P. 820–829.
55. Degen L., Matzinger D., Merz M. et al. Tegaserod, a 5-HT4 receptor partial agonist, accelerates gastric emptying and gastrointestinal transit in healthy male subjects // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001. Vol. 15 (11). P. 1745–1751.
56. Ebert E.C. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus // *Dis. Mon.* 2005. Vol. 51 (12). P. 620–663.
57. Galligan J.J., Vanner S. Basic and clinical pharmacology of new motility promoting agents // *Neurogastroenterol. Motil.* 2005. Vol. 17 (5). P. 643–653.
58. Gupte P., Amarapurkar D., Agal S., Baijal R., Kulshrestha P., Pramanik S., Patel N., Madan A., Amarapurkar A., Hafeezunnisa. Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004. № 19. P. 854–858.
59. Jones M.P., Maganti K. A systematic review of surgical therapy for gastro-paresis // *Am. J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 98 (10). P. 2122–2129.
60. Lluch I., Ascaso J.F., Mora F. et al. Gastroesophageal reflux in diabetes mellitus // *Am. J. Gastroenterol.* 1999. Vol. 94 (4). P. 919–924.
61. Parkman H.P., Hasler W.L., Fisher R.S. et al. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastro-paresis // *Gastroenterology.* 2004. Vol. 127 (5). P. 1592–1622.
62. Shakil A., Church R.J., Rao S.S. Gastrointestinal Complications of Diabetes // *Am. Fam. Physician.* 2008. Vol. 15. № 77 (12). P. 1697–1702.
63. Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease risk // *Curr. Cardio Risk Rep.* 2010. № 4. P. 32–39.
64. Targher G., Bertolini L., Padovani R., Rodella S., Tessari R., Zenari L. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among Type 2 diabetic patients // *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30. P. 1212–1218.
65. Tilg H., Diehl A.M. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 343. P. 1467–1476.
66. Tolman K.G., Fonseca V., Dalpiaz A., Tan M.H. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease // *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30 (3). P. 734–743.
67. Tougas G., Chen Y., Coates G. et al. Standardization of a simplified scintigraphic methodology for the assessment of gastric emptying in a multicenter setting // *Am. J. Gastroenterol.* 2000. Vol. 95 (1). P. 78–86.
68. Virally-Monod M., Tielmans D., Kevorkian J.P. et al. Chronic diarrhoea and diabetes mellitus: prevalence of small intestinal bacterial overgrowth // *Diabetes Metab.* 1998. № 24 (6). P. 530–536.

## Т.Е. ПОЛУНИНА

### Патология желудочно-кишечного тракта при сахарном диабете

1. Городецкий В.В. Лечение диабетической полиневропатии и других дистрофически-дегенеративных и воспалительных заболеваний периферической нервной системы метаболическими препаратами: методические рекомендации. М., 2004.
2. Воробьев С.В., Кириченко Д.А., Паленый А.И. Препараты Тиогама и Мильгама в терапии гастроинтестинальной формы автономной невропатии при сахарном диабете типа 2 // *Врач.* 2007. № 11. С. 27–30.
3. Лейтес Ю.Г., Галстян Г.Р., Марченко Е.В. Гастроэнтерологические осложнения сахарного диабета // *Consilium Medicum.* 2007. № 2.