

Применение препарата Дюфалак (лактuloза) в практике педиатра

С.В.Бельмер

Российский государственный медицинский университет, Москва

Дюфалак в настоящее время широко используются в повседневной педиатрической практике, в основном в качестве эффективного и безопасного слабительного средства, хотя спектр действия этого простого дисахарида далеко выходит за рамки данной группы препаратов. Дюфалак мягко, но эффективно стимулирует моторику кишечника, нормализуя при этом состав кишечной микрофлоры, удачно сочетая свойства слабительного препарата и пробиотика. Отсутствие серьезных побочных действий позволяет использовать его у детей во всех возрастных группах. Препарат не вызывает привыкания и может назначаться в течение длительного периода времени. В случае запоров, связанных с нарушением состава кишечной микрофлоры, Дюфалак может быть средством монотерапии, однако в большинстве случаев функциональных запоров он является важным и необходимым компонентом комплексного лечения.

Ключевые слова: запор, лечение, дети, лактулоза

Application of Dufalac (lactulose) in pediatric practice

S.V.Belmer

Russian State Medical University, Moscow

Dufalac are currently widely used in every-day paediatric practice, mainly as an efficient and safe purgative, though the spectrum of action of this simple disaccharide steps far out of line of this-group preparations. Dufalac gently but efficiently stimulates intestinal motion, normalizing the composition of the intestinal microflora, successfully combining the properties of a purgative and probiotic. Lack of serious side effects makes it possible to administer the drug in all-age-group children. The drug is not habit-forming, and may therefore be administered for a long time. In case of constipation related to disordered composition of the intestinal microflora, Dufalac may be a means of monotherapy, however, in the majority of cases of functional constipation it is an important and indispensable component of comprehensive treatment.

Key words: constipation, treatment, children, lactulose

Препараты лактулозы в настоящее время широко используются в повседневной педиатрической практике, в основном в качестве эффективного и безопасного слабительного средства, хотя спектр действия этого простого дисахарида значительно более широк.

История лактулозы отсчитывается от даты ее синтеза и химического описания E.Montgomery и C.S.Hadson в 1929 г. [1], но лишь в 1957 г. F.Petuely [2] открыл бифидогенную активность препарата и обозначил лактулозу как «бифидогенный агент». В 1959 г. F.Mayerhofer и F.Petuely [3] указали на слабительный эффект лактулозы и назвали ее «идеальным слабительным средством для детей младшего возраста», а с 1960 г. голландская компания «Филлипс-Дюфар» (позднее «Дюфар», в настоящее время – «Солвей Фарма») начинает производство препарата лактулозы в виде сиропа. С этого момента начинается история применения лактулозы в клинической медицине, в частности, в педиатрии. В 1960-е гг. был открыт положитель-

ный эффект лактулозы при печеночной энцефалопатии. «Я попробовала его, и он сработал» (Sheila Cherlock) – знаменитая фраза известного гепатолога о препарате Дюфалак на международном конгрессе гепатологов в 1970 г., которая немало способствовала его внедрению в широкую практику.

Семидесятые годы XX века были ознаменованы подробным изучением фармакологических механизмов действия лактулозы, а в 1977 г. H.O.Copp и соавторы [4] опубликовали результаты первого двойного слепого клинического испытания лактулозы при печеночной энцефалопатии и продемонстрировали эквивалентность действия неомицина и лактулозы, отмечая преимущества лактулозы с точки зрения переносимости и безопасности. После этого клинического испытания лактулоза окончательно признается во всем мире стандартным лекарственным средством, предназначенным для лечения самых тяжелых случаев портосистемной энцефалопатии, и продолжает удерживать эту позицию по сей день. В 1979 г. I.V.Josimovic [5] сделал сообщение о профилактическом эффекте лактулозы в отношении рака толстой кишки, которое, однако, на тот момент признания не получило. Лишь в 1993 г. L.Roncucci и соавт. [6] опубликовали результаты контролируемого клинического испытания, касающиеся вторичной профилактики аденомы толстой

Для корреспонденции:

Бельмер Сергей Викторович, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней №2 педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета

Адрес: 117513, Москва, Ленинский проспект, 117

Телефон: (095) 936-9474

E-mail: bsvi@com2com.ru

Статья поступила 13.09.2001 г., принята к печати 15.12.2001 г.

кишки. В исследовании было показано, что лактулоза в комбинации с витаминами-антиоксидантами достоверно превосходит эффект плацебо в отношении профилактики рецидивов аденомы.

В 1990-е гг. было показано, что лактулоза снижает литогенность желчи [7], эффективна при рецидивирующем вагинальном микозе [8], оказывает противодиабетический эффект [9]. Наконец, в 1996 г. была торжественно отмечена 30-я годовщина открытия лактулозы [10].

Являясь с химической точки зрения галакто-фруктозой, дисахаридом, не встречающимся в природе и получаемом исключительно путем химического синтеза, лактулоза не расщепляется в желудочно-кишечном тракте за счет наличия недоступной кишечным гидролазам β -1,4-связи и практически не всасывается в кишечнике. Лишь 0,25–2,0% от введенной внутрь дозы лактулозы поступает в кровь в неизменном виде путем пассивной диффузии в тонкой кишке. Это обстоятельство позволило широко использовать лактулозу не только в качестве лекарственного препарата, но также как диагностическое средство для оценки проницаемости кишечной стенки, повышающейся при ряде заболеваний, в т.ч. пищевой аллергии, целиакии, болезни Крона и др. Поступая в неизменном виде в толстую кишку, лактулоза оказывает умеренный осмотический (и, соответственно, слабительный) эффект, но, что более важно, активно утилизируется кишечными микроорганизмами, в первую очередь бактериями рода *Lactobacillus* [11, 12]. Бактериальный метаболизм лактулозы до короткоцепочечных жирных кислот (молочной, уксусной, пропионовой и масляной) способствует нормализации микрофлоры, увеличению общего объема биомассы, снижает значение pH в просвете толстой кишки, оказывает трофическое действие на кишечную стенку. Стимуляция кишечной моторики обеспечивается за счет увеличения объема каловых масс и прямого действия на кишечную стенку. Пробиотический эффект лактулозы способствует восстановлению нормального состава микрофлоры кишечника не менее чем у 79% пациентов [13], что делает этот препарат уникальным в своем роде. Лактулоза создает непроемлимые условия в кишечнике для ряда патогенных микроорганизмов, в т.ч. у больных с хроническим сальмонеллезом и избыточным ростом микробов рода *Clostridium* [14].

Как уже указывалось, лактулоза весьма эффективна для детоксикации при печеночной энцефалопатии, однако механизмы этого эффекта остаются неустановленными. Ниже перечислены возможные механизмы снижения аммиака в крови при портосистемной энцефалопатии: подкисление кишечного содержимого, модификация бактериального метаболизма и угнетение образования аммиака в кишечнике протеолитическими микроорганизмами, рост сахаролитических микроорганизмов и повышение утилизации ими белка и аминокислот для собственных пластических нужд, ускорение кишечного транзита и снижение всасывания аммиака, а также возможное угнетение активности глутаминазы, механизм которого не ясен.

В педиатрической практике препарат используется в первую очередь как слабительное средство. Следует отметить, что большинство эффективных слабительных

средств по различным причинам не могут применяться у детей раннего возраста. Исключение составляют препараты лактулозы (Дюфалак). Препарат разрешен для использования в любом возрасте и выпускается в виде удобного для применения сиропа.

Основным показанием для применения лактулозы являются функциональные нарушения кишечника. Препарат обычно является компонентом комплексной терапии, т.к. во всех случаях функциональных запоров следует искать причину этого состояния, нередко совместно с невропатологами. Большое значение необходимо уделять оценке характера питания и его последующей коррекции. Следует отметить, что с целью регуляции функции кишечника лактулоза включена в состав некоторых адаптированных смесей для питания грудных детей. Непосредственное действие на кишечную моторику оказывают прокинетики и слабительные средства. Среди прокинетиков при запорах возможно применение цизаприда (Перистил, Координакс) и мебеверина (Дюспаталин). Наконец, на характер стула существенное влияние оказывает состав кишечной микрофлоры и в случае ее нарушения применение Дюфалака, учитывая механизм его действия, представляется особенно целесообразным.

Доза Дюфалака подбирается индивидуально и зависит от многих факторов, в том числе возраста ребенка. У детей старше 1 года препарат обычно назначается 1 раз в сутки в первой половине дня. Стартовой дозой могут быть 5 мл сиропа Дюфалака с последующим, при необходимости, увеличением дозы препарата до эффективно действующей, которая может колебаться в пределах от 5 до 50 мл. Длительность приема препарата не ограничена, т.к. привыкания к нему не наблюдается.

Сравнение лактулозы с другими слабительными препаратами показало ее более высокую эффективность, а также незначительную частоту побочных эффектов [15, 16]. В целом, наиболее частым побочным эффектом слабительных препаратов являются боли в животе, возникающие в 20–45% случаев. По данным J.M.Perkin и соавт., наблюдавших детей различных возрастных групп, эффективность лактулозы по сравнению с препаратами сенны достоверно выше ($p < 0,001$), а боли возникали у 12 детей из 21 при применении сенны и только у 1 из 21 ребенка, получавшего лактулозу [17]. N.P.Sykes и соавт., также отметили более низкую частоту побочных эффектов при применении лактулозы у детей, по сравнению с сенной ($p < 0,001$) [18]. По данным W.Romanzcuk (1995), наблюдавшего 112 детей с функциональными запорами, препарат отличается высокой эффективностью и отсутствием серьезных побочных эффектов [19]. При этом автор наблюдал лишь один отказ от приема препарата ребенком, которому не понравился его вкус. Что касается детей раннего возраста, M.Hejl и соавт. (1990) применили лактулозу у 258 детей первых 6 месяцев жизни. Эффективность препарата составила 93%, а частота побочных эффектов не превысила 10% [20].

Наш собственный опыт применения лактулозы говорит о ее эффективности и безопасности во всех возрастных группах, в т.ч. и у недоношенных детей. В частности, препарат назначался 142 детям с функциональными запора-

ми, родившимся на 28–36 неделе гестации с массой тела от 1000 до 2700 г [21]. В большинстве случаев запоры были неврогенного характера и/или результатом изменения состава микрофлоры кишечника. Нормализация стула наблюдалась на 2–5 сутки приема лактулозы. Препарат оказался более эффективен у детей старше 10 дней, что выразилось в более быстром восстановлении стула в этой возрастной группе. Другой интересной особенностью оказалось более быстрое угасание конъюгационной желтухи у детей, принимавших лактулозу. Благоприятное воздействие на кишечную микрофлору (у более старших детей) нами было показано по быстрой отрицательной динамике индиканурии, уровень которой отражает протеолитическую активность микроорганизмов кишечника [22]. Применение препарата Дюфалак в сиропе у 12 детей в возрасте от 3 до 7 мес. с функциональными запорами (видимо, на фоне перенесенной перинатальной гипоксии) оказалось эффективным у 11 из них в дозе от 7,5 до 10 мл в сутки (вся доза – утром) и у одного в дозе 12,5 мл (утром – 10 мл и вечером – 2, 5 мл). Так как доза препарата увеличивалась постепенно, начиная с 2,5 мл, эти сроки составили 5–6 дней. Применение Дюфалака у 11 детей в возрасте от 1 г. до 3 лет в дозе 10–15 мл в сутки подействовало благоприятно на всех больных. При этом у 3 детей 2,5–3 лет применение Дюфалака и размягчение каловых масс помогло устранить боязнь дефекации, возникшую в связи с твердой консистенцией стула и, как следствие, повреждением в области анального отверстия. Препарат требует постепенной отмены. У большинства детей (у 10 из 12 – в первой группе и у 9 из 11 – во второй) эффект сохранился и после окончания лечения. Трём детям потребовалось повторное назначение Дюфалака, однако следует отметить, что все они были с отчетливой неврологической патологией. Наконец, препарат был назначен 7 детям на втором году жизни с функциональными запорами и атопическим дерматитом. Стул нормализовался у всех детей, а аллергические явления уменьшились, хотя и не исчезли совсем. Побочные эффекты, так же как и отказы от приема препарата, нами не наблюдались.

Таким образом, лактулоза мягко, но эффективно стимулирует моторику кишечника, нормализуя при этом состав кишечной микрофлоры, удачно сочетая свойства слабительного препарата и пробиотика. Отсутствие серьезных побочных действий позволяет использовать ее у детей во всех возрастных группах. Препарат не вызывает привыкания и может назначаться в течение длительного периода времени. В случае запоров, связанных с нарушением состава кишечной микрофлоры, Дюфалак может быть средством монотерапии, однако в большинстве случаев функциональных запоров он является важным и необходимым компонентом комплексного лечения.

Литература

- Montgomery E., Hudson C.S. Transformation of lactose to a new disaccharide, lactoketose. *Science*, 1929, №69, p. 556–557.
- Petuely F. Der Bifidusfaktor. *Dt Med Wschr*, 1957, №82, p. 1957–1960.
- Mayerhofer F., Petuely F. Untersuchungen zur Regulation der Darmtrageheit des Erwachsenen mit Hilfe der Lactulose (Bifidus-Faktor). *Wien Klin Wochenschr*, 1959, №71, p. 865–869.
- Conn H.O., Leevy C.M., Vlahecevic Z.R. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy: a double-blind controlled trial. *Gastroenterology*, 1977, №72, p. 573–583.
- Josimovic I.B. Die Verhutung des Dickdarmkrebses durch Lactulose. *Krebsgeschehen*, 1979, №6, p. 175–178.
- Roncucci L., Di Donato P., Carati L. et al. Antioxidant vitamins or Lactulose for the prevention of the recurrence of colorectal adenomas. *Dis Colon Rectum*, 1993, №36, p. 227–234.
- Mann N.S., Borkar B.B., Narendaran K.P. Effect of lactulose, neomycin, and antacid on colonic pH recorded with an implanted electrode. *Am J Gastroenterol*, 1979, №72, p. 141–145.
- Baumjohann H., Schumann C., Rentz B. Rezidivierende Vaginal- und Darm-mykosen mit Lactulose zu behandeln? *Notabene medici*: 1991, №3, p. 273–275.
- Bianchi G.P., De Mitri M.S., Bugianesi E. et al. Lowering effects of a preparation containing fibres and lactulose on glucose and insulin levels in obesity. *Ital J Gastroenterol*, 1994, №26, p. 174–178.
- Vonk R.J. (ed.): Manipulation of colonic flora as ecosystem and metabolic organ: consequences for the organism. (Proceedings of the symposium: Lactulose – 30 years after, June 1996, Witten, Germany). *Scand J Gastroenterol*, 1997, №32 (Suppl 222), p. 1–114.
- Ballongue J., Crociani J., Grill J.P. In vitro study of the effect of lactulose and lactitol on growth and metabolism of intestinal bacteria. *Gut*, 1995, №37 (Suppl. 2), p. A48.
- Ballongue J., Schumann C., Quignon P. Effects of Lactulose and Lactitol on Colonic Microflora and Enzymatic Activity. *Scand J Gastroenterol*, 1997, №32 (Suppl. 222), p. 41–44.
- Таболин В.А., Володин Н.Н., Гераськина В.П., Тихонов В.В. Применение Нормазе у недоношенных детей первого месяца жизни. Тез. конф. «Применение препарата Нормазе в педиатрии». М., 1992, с. 34–36.
- Johnson S. Clostridial constipation's broad pathology. *Med Hypotheses*, 2001, vol. 56(4), p. 532–536.
- Hallmann F. Toxicity of commonly used laxatives. *Med Sci Monit*, 2000, vol. 6(3), p. 618–628.
- Xing J.H., Soffer E.E. Adverse effects of laxatives. *Dis Colon Rectum*, 2001, vol. 44(8), p. 1201–1209.
- Perkin J.M. Constipation in childhood: a controlled comparison between lactulose and standardized senna. *Curr Med Res Opin*, 1977, vol. 4, №8, p. 540–543.
- Sykes N.P. A volunteer model for the comparison of laxatives in opioid-related constipation. *J Pain Symptom Manage*, 1996, vol. 11, №6, p. 363–369.
- Romanzcuk W., Korczowski R. Duphalac (lactulose) in the treatment of chronic constipation in children. *Wiad Lek*, 1995, vol. 48(1–12), p. 96–99.
- Hejl M., Kamper J., Ebbesen F., Hansted C. Spaedbarnsobstipation og Allomin-laktulose. Behandling af obstipation hos spaedborn ernaeret med modermaelkserstatning. En kontrolleret klinisk undersogelse af 2% og 4% Allomin-laktulose. *Ugeskr Laeger*, 1990, vol. 152, №25, p. 1819–1822.
- Осипова Г.И. Использование нормазе при дисбактериозе кишечника у детей. Тез. конф. «Применение препарата Нормазе при инфекционных заболеваниях». Л., 1991, с. 40–44.
- Мухина Ю.Г., Левина Е.Е., Бельмер С.В. и др. Применение препарата Нормазе в детской гастроэнтерологии. Тез. конф. «Применение препарата Нормазе в педиатрии». М., 1992, с. 37–39.