

УДК 615.246

ДУФАЛАК™ — СОРОК П'ЯТЬ РОКІВ ДОСВІДУ КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

І. С. Чекман, С. В. Скопиченко, О. В. Гуцало

**Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця,
Київська медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика**

Ключові слова: запор, причини, лікарські засоби, дуфалак.

Історія препарату дуфалак™ почалася ще в минулому столітті. У 1929 році в журналі Science з'явилися публікації Е. Монтромєрі та С. С. Хадсона, які описали спроби синтезу кетоформи лактози (цукру, що міститься у молоці). Вона дістала назву лактулоза. Через десятки років про лактулозу згадали. Австрійських учених зацікавив розвиток кишкової мікрофлори у новонароджених і відмінність її складу в дітей, яких вигодовують штучно, та тих, кого вигодовують грудним молоком. Лактулозу додали до суміші для штучного годування. У малюків розвивалася така сама мікрофлора, що й в тих, кого вигодовували материнським молоком (в основному це стосується біфідобактерій). Якщо до штучних сумішей не додавали лактулозу, мікрофлора в дітей розвивалася така ж, як у дорослих людей. Відомо, що імунна система новонародженого розвивається залежно від бактеріологічного складу товстої кишки: переважає біфідобактерій є основою формування стабільного й міцного імунного захисту.

У 1957 році Ф. Петуелі встановив біфідогенну активність лактулози, тобто властивість збільшувати кількість сапрофітних біфідобактерій у кишечнику новонароджених, і назвав її «біфідогенним фактором». Лактулозу почали додавати до молочних сумішей для годування дітей. Через два роки використання препарату Ф. Майєгофер і Ф. Петуелі узагальнили результати застосування лактулози проти запорів у дітей. Таким чином, 1959 рік можна вважати роком народження нового проносного засобу. Голландська фірма «Філіпс-Дуфар Б. В.», пізніше «Дуфар», а нині «Солвей Фармацевтікалз Б. В.» (Solvay Pharmaceuticals B. V.), 1960 року почала виробництво сиропу лактулози, і 1967 року відбулась перша офіційна реєстрація препарату дуфалак™. Маючи 45 років успішного клінічного стажу, дуфалак™ посів перше місце як проносний засіб.

Проведені експериментальні та клінічні дослідження значно розширили можливості застосування цього медикаменту для лікування інших захворювань. Інтерес до застосування і механізму

дії лактулози повсякчас зростає, це пояснює створення Міжнародного комітету із застосування лактулози (ILAC — International Lactulose Application Committee) на 27-му черговому засіданні Європейської асоціації з вивчення захворювань печінки, яке відбулося 1992 року у Відні (Австрія).

Фармакокінетичні властивості препарату дуфалак™, де лактулоза — основна діюча речовина, є унікальними.

Лактулоза — це синтетичний дисахарид, якого немає у природі, в організмі людини немає ферментів, що були б здатні гідролізувати його до відповідних моносахаридів (галактози та фруктози). З цієї причини дуфалак™ проходить шлунково-кишковим трактом і досягає товстої кишки у незміненому вигляді. Тільки близько 0,25–2,0 % уведеної дози всмоктується у незміненому вигляді в тонкій кишці (можливо, у процесі пасивної дифузії). Потрапляючи до товстої кишки, лактулоза — як й інші неперетравлювані вуглеводи — служить живильним матеріалом для бактерій, що руйнують цукри. Ці мікроби розщеплюють лактулозу до моносахаридів — фруктози та галактози, які є природними чинниками розвитку нормальної мікрофлори кишечнику. Фруктоза та галактоза переважно у правих відділах товстої кишки під дією сахаролітичної «корисної» мікрофлори метаболізуються у низькомолекулярні органічні кислоти (молочну, оцтову, пропіонову, масляну), які сприяють зниженню рН у товстій кишці. Кисле середовище створює умови для розвитку сапрофітних мікроорганізмів і пригнічує розвиток «шкідливих» мікроорганізмів, а також перехід вільного аміаку в іонізовану форму. У такій формі аміак не всмоктується і виводиться з каловими масами.

Зниження рН діє сприятливо на функціональний стан кишкової флори, це сприяє активному розмноженню сапрофітних мікроорганізмів. Лактулоза вибірково стимулює ріст молочнокислих бактерій (лактобактерій, біфідобактерій). При цьому пригнічується ріст протеолітичних бактерій, що продукують токсини.

Таким чином, лактулоза стимулює відновлен-

ня фізіологічного стану мікрофлори кишечника, тобто природної кишкової екосистеми.

Дослідження здорових добровольців виявили, що кількість біфідобактерій у товстій кишці збільшується у 1000 разів. Тому лактулозу слід розглядати не тільки як проносне, а й як медикамент, який регулює кишковий мікробний стан і метаболічні процеси в організмі загалом.

Унаслідок розщеплення лактулози підвищується осмотичний тиск у товстій кишці, абсорбція води в ній дещо гальмується, і обсяг фекалій зростає як за рахунок збільшення сапрофітних мікроорганізмів, так і через приплив води. Випорожнення набувають м'якої консистенції. Час транзиту фекалій кишкою скорочується [2].

Дуфалак™ практично не всмоктується в кишечнику. Та невелика кількість, що шляхом пасивної дифузії надходить у кров, виділяється у незміненому вигляді нирками із сечею або печінкою із жовчю.

Дуфалак™ належить до нетоксичних медикаментів, його складовими є природні моноцукри: фруктоза та галактоза. Для новонароджених білих шурів ЛД50 при внутрішньочеревному введенні дуфалаку™ токсичною є доза 30 мл (еквівалент 20 г) на 1 кг маси тіла, а для дорослих шурів — 43 мл/кг. За тривалого введення дуфалаку™ у шлунок шурам, кроликам, мишам, бабуїнам токсичної дії на органи тварин, зокрема на репродуктивну функцію, не встановлено [2].

За 45 років експериментального та клінічного досвіду вивчення дуфалаку™ встановлено фармакодинамічні властивості цього медикаменту та визначено показання до його застосування.

Відновлення під дією дуфалаку™ нормальної мікрофлори кишечника і зростання об'єму кишкового середовища стимулюють перистальтику. Дуфалак™ не подразнює слизової оболонки кишки, не спричиняє звикання, не вимагає збільшення дози у разі тривалого застосування. Навпаки, з нормалізацією функції кишечника і зменшенням проявів запору дозу медикаменту зменшують.

Завдяки фізіологічному механізму дії дуфалак™ є високоефективним і безпечним проносним препаратом. Нагромаджений упродовж майже 50 років позитивний клінічний досвід, проведений подвійний сліпий контроль засвідчили доцільність широкого застосування дуфалаку™ для лікування запору в дітей з перших днів життя [1], у дорослих, людей похилого віку, хворих на геморой, із тріщинами прямої кишки, а також хворим у післяопераційному періоді, жінкам під час вагітності, лактації.

Дослідження вітчизняних та зарубіжних педіатрів свідчать, що в дітей середнього та підліткового віку запори спостерігаються досить часто. Серед проносних засобів найдоцільніше застосовувати дуфа-

лак™. Діти добре переносять препарат, побічні реакції у вигляді здуття живота виникають дуже рідко [6].

Запори є значною проблемою для людей похилого віку, із складною патологією інших органів, обмеженням рухової активності. Для цієї категорії хворих дуфалак™ є оптимальним проносним засобом. Оскільки дуфалак™ не абсорбується, цей медикамент доцільно застосовувати для лікування запорів у діабетиків. Це особливо важливо для літніх пацієнтів, оскільки від 10 до 20 % хворих старше 60 років хворіють на цукровий діабет II типу.

Лікувальна цінність дуфалаку™ для геріатричних пацієнтів зумовлена не тільки тим, що цей медикамент діє м'яко, без різкого впливу на дефекацію, сприяючи фізіологічному акту дефекації. Дуфалак™ не порушує баланс електролітів, рідини, нормалізує обмін жирів, не зумовлює тахіфілаксію [7].

Проносний ефект дуфалаку виявляється вже через кілька годин. Потрібно відзначити, що інколи проносний ефект дуфалаку настає тільки на другий чи третій день від початку лікування. Це спостерігається в людей з явищами виразного дисбіозу, який часто супроводжує запор, у такому разі потрібен певний час для відновлення сапрофітної мікрофлори. На початку лікування дуфалаком™ може виникати метеоризм, який спонтанно зникає за кілька днів. Доза дуфалаку™ визначається індивідуально для кожного пацієнта. Звичайно вона становить 30–45 мл на день, підтримуюча доза — 20 мл на день.

Аналіз даних літератури та власний клінічний досвід свідчать, що оптимальним проносним засобом з фізіологічним механізмом дії є дуфалак™. Позитивними клініко-фармакологічними властивостями дуфалаку™ є:

1. Фізіологічний механізм проносної дії: послаблювальний ефект розвивається внаслідок збільшення об'єму вмісту кишечника, відновлення нормальної мікрофлори у товстій кишці.

2. Дуфалак™ справляє проносний ефект у разі запорів будь-якої етіології, у людей різного віку, не погіршує перебігу хронічних захворювань.

3. Дуфалак™ поліпшує якість життя, не спричиняє звикання, його добре переносять хворі, побічні реакції виникають зрідка, препарат безпечний для дітей з перших днів життя, вагітних жінок, людей похилого віку.

Крім проносного ефекту, дуфалак™ (лактuloза) має ще низку цінних клініко-фармакологічних властивостей: знижує концентрацію аміаку, фенолів і ендотоксинів у товстій кишці внаслідок зменшення розщеплення жирів і білків, сприяє нормалізації кишкового середовища, перешкоджає росту патогенних грибів [4]. Дуфалак™ зменшує рівень тригліцеридів у крові, і особливо холестерину, підвищує антитоксичну функцію печінки. То-

му дуфалак™ є цінним медикаментом для лікування печінкової енцефалопатії.

Ефективність дуфалаку™ у разі печінкової енцефалопатії вперше описав 1966 року Д. Бірчер із співавт. З того часу в багатьох країнах нагромаджено значну кількість клінічних спостережень, які підтверджують виразний терапевтичний ефект дуфалаку™ у разі печінкової енцефалопатії. Конн та співавт. протягом чотирьох років (1970–1974 рр.) у семи клініках провели рандомізоване плацебо-контрольоване з подвійним сліпим контролем дослідження лікувальної дії лактулози порівняно з неоміцином і сорбітолом у разі печінкової енцефалопатії. Лікувальний вплив лактулози виявився більш виразним, ніж у препаратів порівняння (неоміцину та сорбітолу).

Збільшення кількості жирних кислот призводить до підвищення осмотичного ентерального тиску, який сприяє абсорбції аміаку з крові у товсту кишку, що зменшує негативний вплив останнього на функцію печінки. Пригнічення розмноження протеолітичної мікрофлори кишечника сповільнює синтез ліпополісахаридного ендотоксину, який стимулює імунне запалення та фіброгенез у печінці. Це пояснює доцільність застосування дуфалаку™ хворим на цироз печінки.

Дуфалак™ застосовують у комплексному лікуванні хворих з хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на діалізі. Лікувальний ефект дуфалаку™ зумовлений не тільки виведенням токсичних речовин, що утворюються в кишечнику, а й здатністю його регулювати обмінні процеси в організмі, зменшуючи навантаження на нирки аміаком, фенолом, фосфатами.

За даними ВООЗ, у Європі щороку реєструють понад мільйон хворих на сальмонельоз, а сальмонельозне бактеріоносійство є значною проблемою для всіх країн світу. Дуфалак™ справляє виразний терапевтичний ефект як у разі гострої нетифозної форми сальмонельозної інфекції, так і в разі бактеріоносійства сальмонел.

Дуфалак™ має дуже низьку харчову цінність, тому не зумовлює збільшення маси тіла хворого.

Цінність цього медикаменту також у тім, що він не порушує всмоктування продуктів харчування.

Добре відомо, що хворі на цукровий діабет досить часто потерпають від запору. Оскільки дуфалак™ не підвищує рівень цукру в крові, а в деяких хворих навіть знижує його, цей проносний засіб доцільно призначати хворим на діабет.

Від кишкових мікозів страждають хворі не тільки із захворюваннями кишечника, а часто й з іншою патологією. У патологічних умовах, до яких належать різноманітні оперативні втручання, змінюються не тільки взаємини — кількісні та якісні — членів кишкового мікробіоценозу, а й функції кишкової мікрофлори. Багатофункціональність мікрофлори кишечника і наслідки її порушень після хірургічних втручань не викликають сумнівів [3]. Дослідження вітчизняних учених встановили, що в період розвитку менінгококової і пневмококової інфекції та сепсису внаслідок тривалої антибіотикотерапії часто розвивається дисбіоз кишечника: II ступінь дисбіозу встановлюють у 27%, III — у 73% пацієнтів. Дисбіоз також може виникати після значних оперативних втручань, травм, застосування антибіотиків широкого спектра дії, що вимагає проведення заходів для запобігання цьому ускладненню [5]. У такому разі доцільно застосовувати дуфалак™, оскільки гриби типу *Candida* не здатні розкладати лактулозу. Протигрибкова дія препарату зумовлена тим, що внаслідок нормалізації мікрофлори кишечника (збільшення кількості сапрофітів) створюються умови, у яких пригнічується розвиток грибів у кишечнику та сечовивідних шляхах.

З огляду на те, що дуфалак™ знижує як літогенні показники жовчі, так і рівень холестерину в крові, цей медикамент можна застосовувати для лікування жовчнокам'яної хвороби [2].

Таким чином, вивчення клініко-фармакологічних властивостей і фармакотерапевтичної активності препарату дуфалак™, яке триває понад 45 років, переконливо засвідчило його високу безпечність та ефективність у лікуванні різноманітних захворювань.

Клініко-фармакологічні властивості та фармакотерапевтична активність препарату дуфалак

Дія препарату	Хвороби, у лікуванні яких препарат є ефективним
Проносна дія	запори
Нормалізація функції печінки	печінкова енцефалопатія (зменшення явищ), цироз печінки
Відновлення сапрофітної мікрофлори кишечника	дисбіоз, запори
Пригнічення функції патогенних сальмонел	ентерит, сальмонельоз, бактеріоносійство сальмонел
Поліпшення функції нирок	хронічна ниркова недостатність
Знижує рівень цукру в крові або не впливає на нього	запор у хворих на діабет
Протимікозна дія	ураження кишечника і сечовивідних шляхів грибами <i>Candida</i>
Літогенна дія	жовчнокам'яна хвороба

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Алиева Э. И. Опыт использования препарата Дюфалак у детей с функциональными запорами // Вопросы современной педиатрии.— 2002.— Т. 1, № 24.
2. Дегтярева И. И., Скопиченко С. В. Дюфалак™: классическое применение и перспективы.— К.: Атлант ЮЭМСи, 2003.— 185 с.
3. Киртич Л. П. Дисбактериоз кишечника при гастродуоденальной патологии // Журн. практич. лікаря.— 1997.— № 2.— С. 25–25.
4. Ходосевич О. Г. Биоценоз товстої кишки в хворих на хронічні гепатити і цирози печінки та можливості його корекції // Практ. медицина.— 1997.— № 5-6.— С. 44–47.
5. Чекман И. С. Осложнения фармакотерапии.— К.: Здоров'я, 1980.— 236 с.
6. Чекман И. С., Гуцало О. В. Запор: причины, сучасні методи лікування // Ліки України.— 2003.— у друку.
7. Чекман И. С., Скопиченко С. В., Гуцало О. В. Сучасні методи лікування запору у людей похилого віку // Новости медицины и фармации.— 2003.— у друку.

ДУФАЛАК™ — СОРОК ПЯТЬ ЛЕТ ОПЫТА КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ**И. С. Чекман, С. В. Скопиченко, Е. В. Гуцало**

В статье обобщен 45-летний опыт клинического применения препарата Дюфалак™. Дюфалак™, кроме слабительного действия, нормализует функцию печени, уменьшает явления печеночной энцефалопатии, восстанавливает функцию микрофлоры кишечника, улучшает функцию почек, не влияет на уровень сахара в крови. Дюфалак™ широко применяется для лечения запоров у детей с первых дней жизни, беременных женщин, взрослых и людей преклонного возраста.

DUPHALAC™ — 45 YEARS OF CLINICAL EXPERIENCE**I. S. Chekman, S. V. Skopichenko, E. V. Gutsalo**

45 years clinical application of Duphalac™ (laxative product) is summarized. Duphalac™, apart from its laxative effect, normalizes function of liver, decreases manifestation of hepatic encephalopathy, improves function of colonic microflora, improves renal function, does not influence the blood sugar level. Duphalac™ is widely used for the treatment of constipation in children, adult and the elderly.