

Клинические аспекты применения лактулозы в практике гастроэнтеролога

И.Г.Федоров^{1,2}, Л.Ю.Ильченко¹, С.Д.Косюра^{1,2},
М.А.Чичкина²

¹Российский национальный
исследовательский университет имени
Н.И.Пирогова

²Городская клиническая больница №12 ДЗ,
Москва

В настоящее время лактулоза Дюфалак® известно как средство, оказывающее гиперосмотическое действие, стимулирующее перистальтику кишки, восстанавливающее физиологический ритм толстой кишки. Данные эффекты позволяют использовать Дюфалак® не только при функциональных запорах, но и у больных с синдромом раздраженной толстой кишки, дивертикулярной болезнью, муковисцидозом, при портосистемной энцефалопатии, хроническом гепатите. Спектр показаний к терапии препаратом Дюфалак® широк и не ограничен эффективностью только у пациентов гастроэнтерологического профиля. Показания к применению могут существенно расширяться, если обнаружатся его новые терапевтические свойства.

Ключевые слова: лактулоза, слабительное средство, пребиотик, печеночная энцефалопатия.

Clinical aspects of lactulose use in gastroenterologist practice.

I.G.Fedorov^{1,2}, L.Yu.Ilchenko¹, S.D.Kosyura^{1,2},
M.A.Chichkina²

¹Russian national research medical university
named by I.M.Pirogov, Moscow

²Moscow City Hospital №12

Currently lactulose is known as a hyperosmolar drug for stimulation of intestinal peristalsis and recover of physiologic rhythm of bowels. This effects allows lactulose use not for functional constipation only but also for irritable bowel syndrome, diverticulitis, mucoviscidosis, portosystemic encephalopathy and chronic hepatitis. Indications for lactulose are not limited by gastroenterology. Discovery of new therapeutic properties of lactulose may lead to appearance of additional indications for its use.

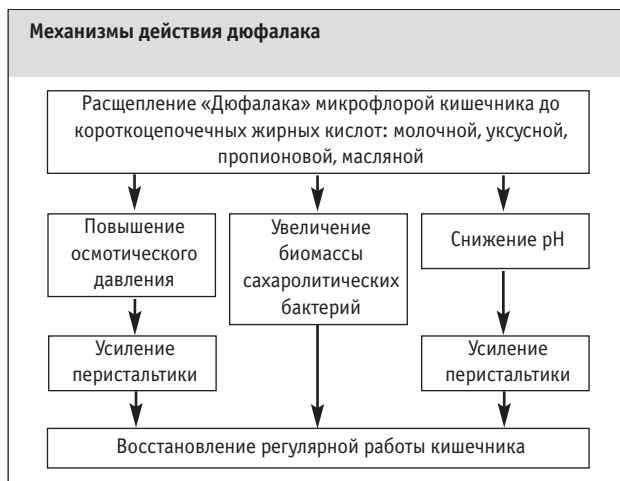
Key words: lactulose, laxative, prebiotic, hepatic encephalopathy.

Введение

Лактулоза была впервые описана в 1929 г. Montgomery и Hudson под названием «лактокетоза» [21]. Pefuely в 1948 г., исследуя причину диспепсии у маленьких детей, выделил из состава женского молока вещество – лактулозу, активизирующую рост защитной микрофлоры кишечника (бифидо- и лактобактерий). Исследователь назвал его «бифидус-фактором». Исследования Pefuely показали, что при вскармливании младенца обычными детскими смесями или молоком содержание бифидобактерий в фекальной микрофлоре составляло 20%, однако

Сведения об авторе

Федоров Илья Германивич – к.м.н., доцент, Российский национальный исследовательский университет имени Н.И. Пирогова
Ильченко Людмила Юрьевна – профессор, д.м.н., Российский национальный исследовательский университет имени Н.И. Пирогова
Косюра Светлана Дмитриевна – к.м.н., доцент, Российский национальный исследовательский университет имени Н.И. Пирогова
Чичкина Мария Александровна – врач-гастроэнтеролог, Городская клиническая больница №12 ДЗ



при добавлении в детские продукты 2% лактулозы содержание бифидобактерий возрастало в 4 раза. В качестве слабительного применение лактулозы описано Mayerhofer и Refuely в 1959 г. [20].

С тех пор было проведено большое количество исследований, расшифровавших механизмы действия и подтвердивших эффективность лактулозы при различных заболеваниях пищеварительного тракта и не только [3]. В 1966 г. Bircher впервые сообщил об успешном лечении печеночной энцефалопатии при помощи лактулозы [14], а в 1975 г. Hoffmann опубликовал первые результаты работы об успешной деконтаминации при помощи лактулозы хронических носителей сальмонелл без клинических проявлений [17].

Состав и основные механизмы действия лактулозы

Лактулоза – синтетический дисахарид, не встречающийся в природе, состоящий из остатков молекул галактозы и фруктозы синтетический стерео-изомер молочного сахара – лактозы. Дюфалак®, содержащий активное вещество лактулозу 66,7 г, представляет прозрачный сироп, без запаха, имеет сладкий вкус из-за содержания остаточных сахаров.

Принципиальное действие препарата Дюфалак® состоит в том, что молекула лактулозы не расщепляется ферментами тонкой кишки и остается интактной до попадания в толстую кишку. Лактулоза, попадая в толстую кишку в неизмененном виде, служит субстратом для сахаролитических бактерий. В процессе бактериального разложения лактулозы на короткоцепочечные жирные кислоты (главным образом молочную, уксусную, масляную, пропионовую) снижается pH содержимого кишки. Так как, лактулоза, в отличие от лактозы, не всасывается в кишечнике, поскольку в организме человека нет ферментов, способных гидролизовать лактулозу, повышается осмотическое давление, ведущее к задержке жидкости в просвете кишки и усилению ее перистальтики, благодаря этому увеличивается объем кишечного содержимого, происходит стимуляция перистальтики, стул меняет свою консистенцию (рисунк).

Лактулоза не распределяется в тканях, так как активное вещество не всасывается, небольшие абсорбированные количества выводятся в неизменном виде, главным образом, через почки. Суточные дозы Дюфалака от 45 до 50 г полностью метаболизируются, тогда как более высокие дозы выводятся в неизмененном виде, однако при постоянном применении препарата доступная для метаболизации доза быстро достигает 95 г.

В качестве слабительного средства лактулоза оказывает гиперосмотическое действие, стимулирует

перистальтику кишки, восстанавливает физиологический ритм толстой кишки, что позволяет использовать данные профилактические и терапевтические эффекты не только при функциональных запорах, но и запорах у больных с синдромом раздраженной толстой кишки, дивертикулярной болезни, муковисцидозе, при портосистемной энцефалопатии, хроническом гепатите.

Дозы препарата варьируют от 15 до 60 мл сиропа в день при запорах и до 135 мл в день при печеночной энцефалопатии в зависимости от тяжести заболевания. Доза устанавливается индивидуально и зависит от показаний и потребностей пациента, начальная доза препарата у взрослого 15–45 мл.

Использование Дюфалака при запоре. Запор – очень неприятный симптом, который сопровождает заболевания желудочно-кишечного тракта, послеоперационный период, ряд инфекционных заболеваний, метаболических нарушений. Функциональные запоры представляют собой важную медико-социальную проблему, связанную, прежде всего, с особенностями жизненного уклада людей: гиподинамией населения, потреблением рафинированных пищевых продуктов с низким содержанием клетчатки. Нарушение нормального функционирования кишечника резко снижает качество жизни людей, уменьшает их работоспособность, повышает риск развития тяжелых заболеваний, в том числе дивертикулярной болезни и колоректального рака [8]. Принятая диагностическая концепция функционального запора требует обязательного исключения органической патологии толстой кишки с развитием обструкции.

Лечение запоров должно быть поэтапным и начинаться, прежде всего, с изменения стереотипов людей, изменения образа жизни, питания. При недостаточной эффективности немедикаментозного ведения больных с функциональными запорами следует использовать лактулозу (Дюфалак®) в качестве препарата, в наибольшей степени приближенного к понятию «идеального слабительного». При запорах осмотическое слабительное задерживает воду в просвете кишки, изменяя консистенцию фекалий, приводит к усилению перистальтики кишки, и как следствие, к уменьшению времени пассажа по толстой кишки, укорочению акта дефекации.

Препарат Дюфалак® в качестве слабительного рекомендовал себя среди пациентов самых различных групп: у детей младшего, среднего и подросткового возраста, у женщин во время беременности и в период лактации, у пациентов с соматической патологией, у людей пожилого возраста, в том числе с проблемой злоупотребления слабительными средствами, при запоре вызванном опиатами, больным страдающим рассеянным склерозом.

При запорах Дюфалак® рекомендуется взрослым в дозе 15–45 мл/сут, поддерживающая доза составляет 15–30 мл. Прием желательного целиком во время завтрака, клинический эффект наступает через несколько дней, если в течение нескольких дней эффект не достигнут, дозу препарата следует увеличить.

Пребиотический эффект лактулозы. Лактулоза (Дюфалак®) обладает пребиотическим действием. Пребиотики – это неусвояемые ингредиенты продуктов питания, которые благотворно влияют на организм человека: стимулируют рост и/или активность полезных лакто- и бифидобактерий и улучшают метаболизм углеводов. Эти препараты специально предназначены для работы в толстой кишке и не поддаются воздействию желудочного сока. Впервые пребиотики были выделены и описаны М. Ро-

берфройдом в 1995 г. Согласно его определению, пребиотик – это избирательно ферментированный ингредиент, допускающий специфические изменения как в составе, так и в активности желудочно-кишечной микрофлоры, благотворно влияющий на самочувствие и здоровье хозяина.

На сегодняшний день наиболее изученным пребиотиком является лактулоза.

Главным принципом действия лактулозы, как пребиотика, является увеличение числа полезных бактерий и улучшение метаболизма углеводов. Дюфалак® при нарушении микрофлоры кишечника оказывает следующие действия: приносит облегчение при запорах; снижает pH в кишечнике; восстанавливает бактериальный баланс в кишечнике; избирательно стимулирует рост полезной микрофлоры.

В исследованиях показано, что включение лактулозы в молочные продукты для взрослых способствует увеличению полезных бифидо- и лактобактерий с 7,5 до 57%, а количество кишечной палочки уменьшается в 100 раз. Как известно, большинство кишечных патогенных микроорганизмов предпочитают слабощелочную или нейтральную среду. Лактулоза, создавая кислую среду в просвете толстой кишки, угнетает процессы гниения, сдвигает баланс гниения и брожения в сторону преобладания бродильных процессов, снижает образование токсичных продуктов гниения, создавая более благоприятную среду для размножения «полезных» сапрофитных бактерий в толстой кишке.

В 1980 г. M.Kist опубликовал сообщение об успешном применении лактулозы у больных сальмонеллезным энтеритом [18]. В ходе нескольких клиниче-

ских испытаний было установлено, что лактулоза значительно эффективней симптоматических средств [11, 13, 16]. Такие потенциально патогенные микроорганизмы, как кишечная палочка, клостридии, сальмонеллы, шигеллы в отличие от представителей нормофлоры с трудом метаболизируют лактулозу. В такой ситуации соперничество в утилизации питательных веществ, приводит к угнетению протеолитической, потенциально патогенной кишечной микрофлоры, продуцирующей токсины. Противоинфекционный эффект лактулозы обусловлен ее бифидогенным действием. Бифидобактерии составляют базис нормальной микрофлоры толстой кишки и обеспечивают в основном колонизационную резистентность организма.

Пребиотическая доза Дюфалака и длительность приема подбираются индивидуально, учитывая частоту стула у пациента, у взрослых 5–10 мл, у детей 2,5–5 мл/сут.

Лактулозу используют при лечении муковисцидоза (МВ). МВ – частое заболевание, характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем и имеющее обычно тяжелое течение и прогноз. Определяющими для жизни больного являются характер и степень поражения, прежде всего поджелудочной железы и печени. При МВ врожденная ферментативная недостаточность поджелудочной железы, дискинезия кишечника, наличие хронической бактериальной и наложение острых (бактериальных и вирусных) инфекций с комбинированным лечением их антибактериальными препаратами могут способствовать затяжному течению дисбактериоза кишечника. Низкая ско-



Дюфалак® – мягкое слабительное для взрослых и детей

- Мягко устраняет запор и восстанавливает нормальную работу кишечника
- Способствует росту собственной микрофлоры кишечника
- Может применяться у детей с первых дней жизни, а также у беременных и кормящих женщин



Регистрационное удостоверение
ПН № 011717/02

Дюфалак® (Duphalac®)

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N011717/02; МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: лактулоза. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: сироп. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: слабительное средство. Оказывает гиперосмотическое слабительное действие, стимулирует перистальтику кишечника, улучшает всасывание фосфатов и солей Са 2+, способствует выведению ионов аммония. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: запор; регуляция физиологического ритма опорожнения толстой кишки; размягчение стула в медицинских целях (геморрой, состояние после операции на толстой кишке и в области анального отверстия); печеночная энцефалопатия; лечение и профилактика печеночной комы или прекомы. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: галактоземия; кишечная непроходимость; повышенная чувствительность к любому компоненту препарата. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: непереносимость лактозы; пациенты с печеночной (пре)комой, страдающие сахарным диабетом; ректальные кровотечения; недиагностированные; колостомы, илеостомы. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ: в случае необходимости лактулозу можно назначать. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: дозу подбирают индивидуально. При лечении запоров и для размягчения стула: начальная доза для взрослых: 15–45 мл, поддерживающая: 15–30 мл. Дети 7–14 лет: начальная доза 15 мл, поддерживающая 10–15 мл. Дети 1–6 лет: начальная и поддерживающая доза 5–10 мл, дети до 1 года: начальная и поддерживающая доза 5 мл. При лечении печеночной комы и прекомы: начальная доза 3–4 раза в день по 30–45 мл, затем переходят на индивидуально подобранную дозу. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: в первые дни приема лактулозы возможно появление метеоризма. Как правило, он исчезает через несколько дней. При передозировке могут наблюдаться боли в области живота и диарея, что требует коррекции дозы. В случае применения повышенных доз в течение длительного времени при лечении печеночной энцефалопатии у пациента вследствие диареи может развиваться нарушение электролитного баланса. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ: исследования по взаимодействию с другими лекарственными препаратами не проводилось. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению.

125171, Москва,
Ленинградское шоссе, 16А, стр. 1, 6 этаж
Тел. +7 (495) 258-42-80; факс: +7 (495) 258-42-81

www.duphalac.ru
www.gastrosite.ru
www.abott-products.ru

Abbott
A Promise for Life

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

рость продвижения кишечного содержимого, в результате высокой концентрации белка в меконии, ведет к эпизодам дистальной интестинальной обструкции (частичной или полной) в старшей возрастной группе у 20–40% больных МВ.

Необратимое течение заболевания влечет развитие фиброза и билиарного ЦП. Препарат Дюфалак® может с успехом назначаться детям, больным МВ (любого возраста) не только при нарушении микроэкологии кишечника, но и при синдроме дистальной интестинальной обструкции, запорах, портосистемной энцефалопатии [1].

Использование Дюфалака для размягчения стула в медицинских целях. Лактулоза эффективна в ситуациях, когда необходимо размягчить каловые массы в целях устранения боли или боязни дефекации: при геморрое, дивертикулах, трещинах заднего прохода, перианальном тромбозе, крупных ожогах, после оперативного лечения, после инсульта. Препарат можно назначать больным, которым противопоказано натуживание, например, при больших грыжах или после операции на сердце.

Относительно недавно сравнили эффективность лактулозы (Дюфалак®) с диагностическим осмотическим слабительным препаратом при подготовке больных к колоноскопии. Лактулоза позволила очистить кишечник примерно так же, как препарат сравнения. Исходя из чего, лактулозу можно рекомендовать больным с непереносимостью диагностических осмотически слабительных [17, 10].

Использование эффекта Дюфалака при билиарной патологии: назначение лактулозы (Дюфалак®) показано с целью профилактики развития желчнокаменной болезни и при наличии холестериновых камней в желчном пузыре [8, 22]. Под действием лактулозы угнетается активность бактериальной γ -дегидроксилазы, которая выделяется *E. coli* и особенно *Clostridium* spp., что способствует образованию вторичных желчных кислот (дезоксихолевой и литохолевой). Уменьшение всасывания вторичных желчных кислот, особенно дезоксихолевой, в кровь способствует снижению литогенных свойств желчи за счет уменьшения в ней содержания дезоксихолевой, литохолевой кислот и синтеза в гепатоцитах холестерина под влиянием дезоксихолевой кислоты. Как известно дезоксихолевая кислота способствует нарушению коллоидного состояния желчи, при

этом холестерин может выпадать в осадок, образуя микролиты. Деконъюгаты, выделяемые в основном *L. bifidus*, переводят амиды желчных кислот (глико- и таурохолевые, глико- и тауродезоксихолевые) в труднорастворимые осадки, которые связывают холестерин и выводят его с каловыми массами [24], уменьшая всасывание в кровь.

Таким образом, инициируя рост «бифидус-фактора», лактулоза способствует выведению введенного с пищей холестерина, что предупреждает камнеобразование и снижает гиперхолестеринемия.

Использование лактулозы для профилактики колоректального рака. Имеется ряд данных об использовании лактулозы для предупреждения развития рака толстой кишки. Лактулоза оказывает протективный эффект в отношении колоректального рака за счет ускоренного продвижения кишечного содержимого, уменьшения образования вторичных желчных кислот, обладающих канцерогенным эффектом [15].

Длительное применение Дюфалака после полипэктомии из прямой кишки значительно уменьшает рецидивирование полипов [23].

Работы O'Sullivan посвящены оценке эффективности перорального применения кальция у пациентов с аденоматозным полипозом толстой кишки и для профилактики рака толстой кишки. Лактулоза улучшает всасывание кальция в кишечнике и, тем самым, способствует профилактике рака толстой кишки.

Применение «Дюфалака» при печеночной энцефалопатии (ПЭ). Публикация Bircher и соавт. в 1966 г. «Лечение хронической портальной системной энцефалопатии лактулозой» явилась началом широкого применения лактулозы при циррозе печени (ЦП) [20]. В настоящее время доказана безопасность применения и эффективность лактулозы не только при ПЭ, возникающей при ЦП в стадии сосудистой декомпенсации, но и после хирургического лечения ЦП с использованием трансюгулярных шентов (TIPS).

Conn и соавт. 1977 [16] опубликовали результаты первого двойного слепого исследования, в котором установлена эквивалентность действия неомидина и лактулозы при лечении портосистемной энцефалопатии. Доказано преимущество терапевтической эффективности лактулозы.

Информация о препарате

ДЮФАЛАК® (Abbott Laboratories), Нидерланды лактулоза сироп

ФАРМАКОДИНАМИКА

Оказывает гиперосмотическое слабительное действие, стимулирует перистальтику кишечника, улучшает всасывание фосфатов и солей Ca^{2+} , способствует выведению ионов аммония. Лактулоза расщепляется кишечной флорой толстой кишки на низкомолекулярные органические кислоты, что приводит к понижению pH и повышению осмотического давления и, как следствие, увеличению объема кишечного содержимого. Указанные эффекты стимулируют перистальтику кишечника и оказывают влияние на консистенцию стула. Запор исчезает и восстанавливается физиологический ритм опорожнения толстого кишечника. При печеночной энцефалопатии или печеночной (пре)коме эффект приписывается подавлению протеолитических бактерий посредством увеличения количества ацидофильных бактерий (например, лактобактерий), переходу аммиака в ионную форму за счет подкисления содержимого толстой кишки, опорожнению кишечника вследствие снижения pH в толстой кишке и осмотического эффекта, а также уменьшению азотсодержащих токсических веществ путем стимуляции бактерий, утилизирующих аммиак для бакте-

риального белкового синтеза. Лактулоза как пребиотическое вещество усиливает рост полезных бактерий, таких, как бифидобактерий и лактобактерий, в то время как становится возможным подавление роста потенциально патогенных бактерий, таких, как *Clostridium* и *Escherichia coli*, что обеспечивает более благоприятный баланс кишечной флоры.

ПОКАЗАНИЯ

Запор: регуляция физиологического ритма опорожнения толстой кишки. Размягчение стула в медицинских целях (геморрой, состояния после операции на толстой кишке и в области анального отверстия). Печеночная энцефалопатия: лечение и профилактика печеночной комы или прекомы.

Разделы: Фармакокинетика, Противопоказания, С осторожностью, Применение при беременности и в период лактации, Способ применения и дозы, Побочные действия, Передозировка, Взаимодействие, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

Механизмы снижения концентрации аммиака при ПЭ	
Эффекты лактулозы	Следствия
Подкисляет содержимое толстой кишки	Угнетение образования аммиака бактериями
Модифицирует бактериальный метаболизм	Усиленный метаболизм углеводов замедляет разложение белка
Служит источником углеводов для сахаролитических бактерий	Угнетение разложения аминокислот до аммиака
Служит источником энергии для сахаролитических бактерий	Растущая биомасса бактерий использует аммиак и азот аминокислот для синтеза бактериального протеина
Ингибирует разложение мочевины бактериями	Уменьшение уровня аммиака (как продукта разложения)
Сокращает время продвижения содержимого толстой кишки	Сокращение времени на образование аммиака
Снижает уровень аммиака в подвздошной кишке	Ускорение выведения аммиака
	Уменьшение количества глутаминэргического аммиака, возможно, вследствие угнетения активности глутаминазы, или за счет связывания через водородные мостики одной молекулы аммиака с двумя молекулами лактулозы, или за счет других неизвестных физико-химических эффектов

В дальнейшем лактулозу стали широко применять даже у больных с крайне тяжелой ПЭ. И в настоящее время лактулоза занимает ведущее место в лечении ПЭ.

ПЭ – психо-неврологический синдром, который часто осложняет острое или хроническое прогрессирующее заболевание печени. Согласно наиболее распространенной гипотезе развития ПЭ обусловлено отеком и функциональными нарушениями астроглии в результате действия нейrogenных эндотоксинов и аминокислотного дисбаланса. Основным повреждающим нейротоксическим метаболитом является аммиак, который образуется в основном в толстой кишке посредством гидролиза белка и мочевины кишечной микрофлорой. Лактулоза, обладающая широким спектром влияния на метаболизм азота кишечной микрофлорой, воздействует не только на аммиак, но и на другие бактериальные токсины. Изменение бактериального метаболизма зависит от двух основных факторов: во-первых, сама лактулоза, являющаяся богатым источником энергии и углеводов, а во-вторых – снижение pH за счет короткоцепочечных жирных кислот, представляющих собой продукты бактериальной биотрансформации [12].

При ПЭ или печеночной (пре-)коме эффект приписывается подавлению протеолитических бактерий посредством увеличения количества ацидофильных бактерий (например, лактобактерий); захвату аммиака в ионную форму за счет подкисления содержимого толстой кишки; опорожнению кишечника вследствие снижения pH в толстой кишке и осмотического эффекта; а также уменьшению азото-содержащих токсических веществ путем стимуляции бактерий, утилизирующих аммиак для бактериального белкового синтеза.

Механизмы снижения концентрации аммиака при печеночной энцефалопатии представлены в таблице.

Лактулоза показана при любой стадии ПЭ, дозировка подбирается индивидуально, несложным критерием эффективности препарата является достижение частоты стула 2–3 раза в сутки.

При развитии острой ПЭ печеночной комы возможно использование высоких очистительных клизм с лактулозой с целью санации толстой кишки. Рекомендуются дозы составляют 300–700 мл лактулозы на 1 л воды [19]. Процедуру повторяют через каждые 6–8 ч. Исследования показали быстрое снижение концентрации аммиака, сопровождающееся значительным улучшением клиники и данных электроэнцефалографии. Замечена большая эффективность лактулозы при ПЭ, если лечение больных сразу назначается в высоких дозах. Быстрый эффект связан с промыванием толстой кишки кислым рас-

твором (pH раствора лактулозы в клизме составляет 3,8), по сравнению с ферментацией лактулозы бактериями. Несмотря на высокие дозировки препарата Дюфалак® при лечении острой ПЭ, он является безопасным относительно уровня электролитов.

У 60–70% больных, страдающих ЦП наблюдается субклиническая форма ПЭ, клинические исследования показали эффективность лактулозы в виде улучшения показателей проводимых психометрических тестов.

Заключение

Таким образом, помимо слабительного действия Дюфалак® обладает свойствами пребиотика, проявляет антагонистическое действие на эндотоксины, снижая как их продукцию, так и всасывание. Спектр показаний к терапии Дюфалаком широк и не ограничен эффективностью только у пациентов гастроэнтерологического профиля. Показания к применению могут существенно расширяться, если обнаружатся его новые терапевтические свойства. Указанные обстоятельства требуют дальнейшего изучения препарата.

Литература

1. Бельмер С.В. Применение препарата Дюфалак® (лактүлоза) в практике педиатра. Вопросы современной педиатрии. 2002; 1: 1: 52–54.
2. Буевров А.О., Маевская М.В. Трудные вопросы диагностики и лечения печеночной энцефалопатии. Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. 2005; 1: 25–30.
3. Григорьев П. Я., Яковенко Э. П. Лактулоза в терапии заболеваний органов пищеварения. Российский гастроэнтерологический журнал. 2000; 2.
4. Дегтярева И.И. Заболевания органов пищеварения. К.: Демос, 2000; 321.
5. Дегтярева И.И., Скопиченко С.В., Скрыпник И.Н. Обоснование применения лактулозы при хронических гепатитах, циррозах печени и дисбактериозе кишечника. Зб. наук. праць співроб. КМАПО. К.: 2000; 9: 4: 68–72.
6. Князев М.В., Коробкин С.В. Подготовка толстой кишки к эндоскопическому исследованию препаратом Дюфалак®. Клиническая эндоскопия. 2005; 3: 1–3.
7. Маевская М.В. Применение лактулозы в клинической практике: механизмы действия и показания. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2000; 10: 5: 21–25.
8. Максимов В.И. Родоман В.Е., Бондаренко В.М. Лактулоза и микробиология толстой кишки. Журн. микробиол. 1998; 5: 101–107.
9. Надинская М.Ю. Печеночная энцефалопатия: патогенетические подходы к лечению. Consilium Medicum. 2004; 2: 12–16.
10. Поддубный Б.К., Машуров С.Т., Карман С.Н., Губин А.Н. Применение препарата Дюфалак® (лактүлозы) для подготовки толстой кишки к колоноскопии у онкологических больных. Клиническая эндоскопия. 2005; 2: 29–31.

11. Румянцев В.Г. Дисбактериоз кишечника: клиническое значение и принципы лечения. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1999; 9: 3: 61–64.
12. Шулятьев Н.С., Ильченко Л.Ю., Винницкая Е.В., Петраков А.В., Сильверстова С.Ю. Лактулоза в лечении печеночной энцефалопатии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003; 5: 38–41.
13. Ballongue J., Schumann C., Quignon P. Effects of lactulose and lactiol in colonic microflora and enzymatic active. Scand. J. Gastroenterology. 1977; 32: 41–44.
14. Bircher J., Moller J., Guggenheim P., Haemmerli U.P. Treatment of chronic portal systemic encephalopathy with lactulose. Lancet. 1966; 1: 890–892.
15. Christl S.U., Scheppach W. Metabolic consequences of total colectomy. Scand. J. Gastroenterology. 1997; 32: Suppl. 222: 20–24.
16. Conn H.O., Leevy C.M., Vianhecevic Z.R. et al. Comparison of lactulose and neomycin in treatment of chronic portal-systemic encephalopathy a double-blind controlled trial. Gastroenterology. 1977; 72: 573–583.
17. Hoffmann K. Behandlung von gesunden Salmonellen-Ausscheidern mit Lactulose. Dtsch Med Wochenschr. 1975; 100: 1429–1431.

18. Kist M. Salmonellen-Enteritis. Lactulose beschleunigt Keim-Elimination. Selecta. 1980; 46: 4050–1.
19. Kersh E.S., Rifkin H. Lactulose enemas. Ann Intern Med 1973; 78: 81–4
20. Mayerhofer F., Petuely F. Untersuchungen zur Regulation der Darmtrdgheit des Erwachsenen mit Hilfe der Lactulose (Bifidus-Faktor). Wien Klin Wochenschr 1959; 71: 865–869.
21. Montgomery E., Hudson C.S. Transformation of lactose to a new disaccharide, lactoketose. Science. 1929; 69: 556–557.
22. Paumgartner G. Lactulose, deoxycholic acid and gallstones. Lactulose. Classical indications and future options: Abstract of 27-th Annual meeting Satellite – Symposium EASL (Vienna, 26 August, 1992). Vienna, 1992; 37–38.
23. Ponz de Leon M., Roncucci L. Chemoprevention of colorectal tumors: role of lactulose and of other agents. Scand. J. Gastroenterology. 1997; 32: Suppl. 222: 72–75.
24. Wells J.E., Berr F., Thomas L.A. et al. Isolation and characterization of cholic acid 7 α -dehydroxylating fecal bacteria from cholesterol gallstone patients. J. Hepatol. 2000; 32.