

Лактулоза — калейдоскоп плеiotропных эффектов (обзор литературы и собственные данные)

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляева¹, Г. М. Лукашевич²

¹ Медицинский центр «Медикап», Одесса, Украина

² Донецкий национальный медицинский университет, Украина

Ключевые слова: лактулоза, запоры, синдром избыточного бактериального роста, печеночная энцефалопатия, диагностическое применение

*Если из вас никак не может выйти человек —
примите слабительное...*
Фаина Раневская

Да, действительно, Фаина Раневская права. Эффективное и безопасное слабительное может не только ликвидировать запоры, но и существенно повысить качество жизни пациента, вернуть ему многие радости жизни. Тем более это может сделать такое слабительное, которое обладает множеством метаболических эффектов и способно оптимизировать обмен целого ряда веществ: липидный, углеводный, минеральный и др.

Активным веществом препарата Медулак является лактулоза — дисахарид, синтезированный из лактозы. Лактулоза в природе не встречается и не образуется естественным путем. Только в очень малых количествах она присутствует в нагретом молоке. В отличие от лактозы лактулоза не переваривается и не всасывается в тонкой кишке, а метаболизируется преимущественно сахаролитическими толстокишечными бактериями. Показано, что состав микрофлоры толстой кишки детей, находящихся на искусственном вскармливании, сходен с соответствующим составом у взрослых, а при добавлении в состав молочной смеси лактулозы состав кишечной микрофлоры становится подобным составу микрофлоры детей на естественном вскармливании [9–13, 69, 76].

Лактулоза была синтезирована в 1929 году E. Montgomery и C. S. Hadson [3]. В 1959 году лактулозу стали использовать для лечения запоров у детей [14]. В 1966 году J. Bircher et al. сообщили об успешном применении лактулозы для лечения печеночной энцефалопатии [43]. В 1970 году Sheila Sherlock, открывая международный гепатологический конгресс, сказала о лактулозе: «Я попробовала ее, и она работает!» [14]. В 1979 году I. B. Josimovic предложил использовать лактулозу для профилактики рака толстой кишки [60]. В 2003 году M. Rinne et al. сообщила об уменьшении клинических проявлений аллергии у детей при лечении небольшими дозами лактулозы [70]. Также были получены данные об улучшении качества жизни пациентов

с неспецифическим язвенным колитом, получавших лактулозу [63].

В настоящее время лактулоза как лекарственное средство зарегистрирована более чем в 100 странах. Показаниями являются запор и печеночная энцефалопатия, в некоторых странах — лечение сальмонеллезного носительства. Однако перспективы и возможности клинического применения лактулозы очень широки [13, 76].

Одним из главных показаний для назначения лактулозы являются запоры. В 2005 году лактулоза официально признана препаратом первого выбора при хроническом запоре с позиции доказательной медицины [45]. Послабляющее действие лактулозы при запоре обеспечивается двумя механизмами (рис. 1).



Рис. 1. Механизм действия Медулака при запоре [18]

Так как в тонкой кишке нет ферментов для расщепления лактулозы, то она достигает правых отделов толстой кишки практически в неизменном виде. Далее с помощью сахаролитических бактерий лактулоза расщепляется до короткоцепочечных жирных кислот (молочной, уксусной, пропионовой и масляной). Это приводит к снижению pH в просвете толстой кишки, то есть к ацидификации ее содержимого. В результате стимулируется перистальтика толстой кишки преимущественно за счет пропульсивных волн. Второй механизм состоит в том, что подкисление содержимого толстой кишки короткоцепочечными жирными кислотами сопровождается повышением осмотического давления в ней. Это приводит к увеличению объема фекальных масс, интенсификации перистальтики кишки и к уменьшению времени транзита кишечного содержимого [9, 52, 57].

Лактулозу считают «золотым стандартом» терапии хронического запора различной этиологии, в т. ч. запора при синдроме раздраженной кишки (СРК) [23, 30, 33].

Преимущества послабляющего действия лактулозы:

- физиологическим для кишечника путем стимулирует перистальтику и устраняет запор;
- не оказывает раздражающего влияния на слизистую оболочку кишечника и не вызывает привыкания;
- не требует увеличения дозы — по мере восстановления функции кишечника дозу лактулозы снижают;
- обеспечивает стойкий терапевтический эффект;
- безопасна для детей с первых дней жизни, беременных и кормящих женщин.

Безопасность лактулозы обеспечивается рядом факторов (рис. 2).

Лактулоза является препаратом выбора при запорах у беременных [25, 26]. Это показано в ряде доказательных исследований. Так, M. Lachgar et al. (1985) провели открытое клиническое исследование, в которое были включены 54 беременные. Им был проведен 15-дневный курс лечения лактулозой в суточной дозе 30 мл. У 89% беременных частота дефекаций составила более 3 раз в неделю, у 87% женщин стул был нормальной консистенции. 90% больных оценили свое состояние как «весьма удовлетворительное» или «удовлетворительное». Все новорожденные

родились здоровыми и в срок [62]. Эффективность и безопасность лактулозы у беременных объясняется комплексным положительным влиянием. Увеличение биомассы сахаролитических бактерий при приеме лактулозы сопровождается активной утилизацией аммиака и азота аминокислот, снижается образование аммиака протеолитическими бактериями, время его присутствия в кишечнике и всасывание. Это имеет большое значение с позиции детоксикации и положительного действия на функцию печени беременных [21, 25, 26]. Лактулоза способствует уменьшению интоксикации при раннем токсикозе и гестозе беременных [24]. Если у беременной диагностирован СРК с запорами, то лактулозу можно сочетать со спазмолитиками [31].

Лактулоза безопасна и эффективна также в послеродовом периоде, у кормящих женщин. Препарат в 10 раз снижает потребность в клизмах у родильниц, не уменьшает лактацию, не влияет на качественный состав молока [78].

Лактулоза разрешена для лечения запоров у детей с периода новорожденности. При этом в исследованиях различного уровня доказательности показана эффективность и хорошая переносимость препарата [12]. У грудных детей лактулоза оказывает прямое иммуностимулирующее действие [69].

Лактулоза является препаратом выбора для лечения запоров у пожилых. Для этого есть ряд оснований [78]:

- послабляющий эффект не требует дополнительного приема жидкости;
- не приводит к привыканию;
- не абсорбируется — можно применять при сахарном диабете;
- не вызывает электролитных нарушений;
- способствует коррекции гиперлипидемии;
- эффективен при хронической почечной недостаточности (ХПН), заболеваниях печени;
- в терапевтических дозах не взаимодействует с другими препаратами;
- фармакоэкономически выгоден.

Последняя позиция подтверждена рядом исследований [47, 61]. Лактулоза, несмотря на более высокую стоимость по сравнению с некоторыми другими слабительными средствами (например, по сравнению с препаратами сенны), фармакоэкономически выгодна в лечении СРК [40].

Отсутствие необходимости в дополнительном приеме жидкости очень важно при лечении больных с недостаточностью кровообращения, с сопутствующими заболеваниями почек [37].

Очень важным качеством лактулозы является то, что на фоне ее приема больные могут прекратить применение слабительных средств раздражающего действия. G. Creytens (1980) показал, что около половины женщин с запорами прекращают принимать слабительные препараты раздражающего действия, постепенно переходя на лактулозу [51]. Лактулозу рекомендуют даже специально применять для лечения «лаксативной болезни» [1].



Рис. 2. Факторы, обеспечивающие безопасность Медулака

Лактулоза в настоящее время нашла также применение при послеоперационных запорах. Причем ее назначают не только с целью восстановления двигательной функции кишечника, но и для профилактики и лечения синдрома избыточного бактериального роста (СИБР), для профилактики бактериальных осложнений в хирургической практике [15, 16, 20], а также для подготовки к эндоскопическим исследованиям толстой кишки [2, 18].

Одним из основных направлений применения лактулозы является лечение СИБР, т. к. лактулоза является эффективным и безопасным пребиотиком.

Основным механизмом действия лактулозы при кишечном дисбиозе является ее воздействие на рост различных штаммов и групп бактерий, населяющих толстую кишку, физико-химические параметры содержимого толстой кишки (рН и осмотическое давление) и перистальтику как толстой, так и тонкой кишки, особенно терминального отдела подвздошной кишки. Лактулоза угнетает рост вредной протеолитической микрофлоры, в основном бактероидов, протея, клостридий, кишечной палочки, в т. ч. ее гемолитических штаммов, и стимулирует рост полезной сахаролитической флоры (бифидо-, лактобактерий и др.) (рис. 3) [9].

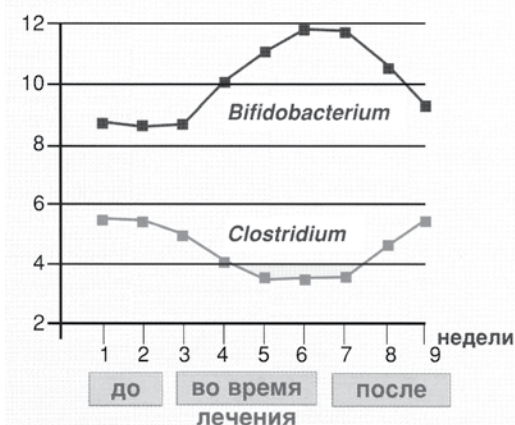


Рис. 3. Плотность популяций *Clostridium* и *Bifidobacterium* in vitro до, во время и после лечения лактулозой [53]

Стимуляция роста сахаролитической микрофлоры лактулозой происходит не только за счет ацидификации толстой кишки конечными метаболитами — лактатом и ацетатом, но также и за счет потребления указанных короткоцепочечных жирных кислот сахаролитической микрофлорой, в результате чего увеличивается деление микроорганизмов и биомасса [9].

В качестве пребиотика для лечения СИБР лактулоза применяется у детей самого раннего возраста, у взрослых и у пожилых. Причем препарат эффективен для профилактики СИБР у здоровых, а также для терапии СИБР различной этиологии: после лечения антибиотиками, проведения химио- и лучевой терапии, при нерациональном питании [4]. В последние годы лактулозу назначают для профилактики антибиотико-ассоциированной диареи, СИБР на фоне

антихеликобактерной эрадикационной терапии [4, 6, 28, 38, 39, 48, 80]. Особенно целесообразна лактулоза при лечении дисбиоза, сопровождающегося запорами, т. к. препарат регулирует моторную функцию желудочно-кишечного тракта [27].

Благодаря пребиотическому эффекту лактулоза эффективна при различных кишечных инфекциях, в частности при сальмонеллезном носительстве, при сальмонеллезном энтерите, дизентерии и др. [13, 57, 76].

Лактулоза является стандартом профилактики и лечения энцефалопатии во всем мире [44]. Эффективность препарата обусловлена тем, что он действует на все этапы образования и выведения аммиака из организма (рис. 4).



Рис. 4. Действие Медулака на все этапы образования и выведения аммиака из организма [55]

В подвздошной кишке лактулоза участвует в ингибировании глутаминазы в энтероцитах и в блокировании захвата глутамината энтероцитами, в результате чего уменьшается образование аммиака из глутамината. В толстой кишке лактулоза приводит (рис. 5) [32]:

- к снижению pH, т. к. тормозится продукция аммиака бактериями; происходит диффузия аммиака из кровеносного русла в просвет кишки; аммиак трансформируется в аммонийную форму с последующей экскрецией с каловыми массами;
- к ингибированию протеолитических бактерий *Clostridium*, *Enterobacter*, *Bacteroides* и стимуляции роста кислотолюбивой микрофлоры — *Bifidobacterium*, т. к. уменьшается распад белка за счет усиления метаболизма углеводов;
- к ингибированию деградации мочевины бактериями, т. к. увеличивается элиминация аммиака в составе мочевины; уменьшается уровень аммиака как продукта разложения мочевины;
- к снижению времени пассажа кишечного содержимого, т. к. уменьшается время на продукцию аммиака и ускоряется его элиминация;
- кроме того, лактулоза является источником углеводов и энергии для сахаролитических бактерий, т. к. увеличивается рост биомассы бактерий, использующих аммиак для синтеза белка; угнетается разложение аминокислот до NH_3 .

Лактулоза имеет превосходство перед другими вариантами лечения печеночной энцефалопатии. Она успешно применялась при любой степени тяжести этого состояния, включая латентную энцефалопатию и печеночную кому. Эффективность и безопасность



Рис. 5. Механизм действия Медулака при печеночной энцефалопатии [57]

лактозу при печеночной энцефалопатии подтверждены большим количеством высококачественных исследований [9, 13, 44, 54, 55, 74, 76].

Применение лактулозы в клинической практике имеет большие перспективы. Одно из таких перспективных показаний — первичная и вторичная профилактика желчнокаменной болезни. Кишечная микрофлора имеет большое значение в метаболизме холестерина и желчных кислот. Известно, что резкое повышение активности одного из ферментов грамотрицательной микрофлоры — 7-альфа-дегидроксилазы приводит к увеличению продукции вторичных желчных кислот, которые повышают литогенность желчи через ряд процессов: во-первых, дезоксихолевая кислота усиливает секрецию холестерина в желчь, воздействуя на мембрану гепатоцита; во-вторых, повышается кристаллизация холестерина в желчи за счет дестабилизации везикул с холестерином; в-третьих, замедляется время транзита по кишечнику, вследствие чего увеличивается всасывание холестерина, и т. д. Кроме того, вторичные желчные кислоты относят к ко-канцерогенам, они способны повреждать кишечный эпителий [29, 76]. Гипотеза механизма влияния лактулозы как средства профилактики желчнокаменной болезни, а также как гиполипидемического средства представлена на рис. 6.

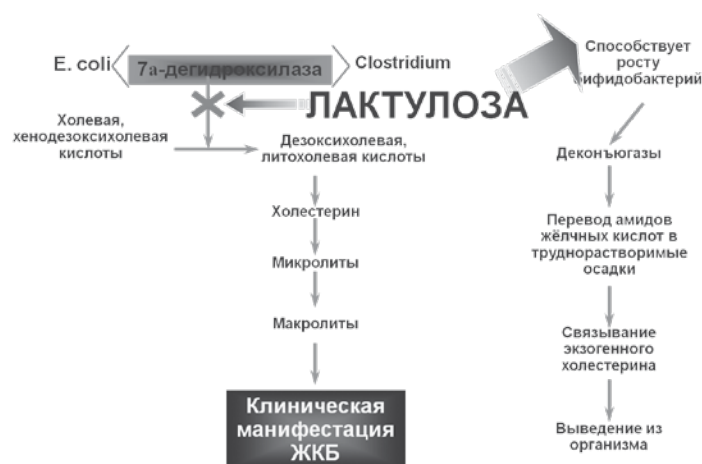


Рис. 6. Механизм действия Медулака как средства профилактики желчнокаменной болезни и гиполипидемического средства [9, с дополнениями Н. Б. Губергриц]

Снижение литогенности желчи при лечении лактулозой было продемонстрировано в эксперименте и в клинике [29, 71, 79]. Наличие у лактулозы гипохолестеринемического эффекта также было доказано результатами ряда исследований [38, 50]. Концепция патогенеза липидного дистресс-синдрома также построена на доминирующей роли кишечного дисбиоза. Не случайно именно лактулоза является базисным средством лечения этой патологии [34, 35].

Лактулоза влияет и на углеводный обмен. Так, показано,

что после 10-дневного приема лактулозы достоверно улучшаются результаты глюкозотолерантного теста [53]. Продemonстрировано, что лактулоза снижает всасывание глюкозы на 40% без ухудшения всасывания аминокислот. Этот эффект не связан с ингибирующим действием α-глюкозидазы [58]. Возможно, эндотоксины уменьшают выработку инсулина поджелудочной железой, а лактулоза, снижающая уровень эндотоксинов, может обладать противодиабетическим действием [76]. Эффективность лактулозы в лечении детей и подростков с метаболическим синдромом с восстановлением микробиоценоза кишечника и нормализацией углеводного, липидного обмена показана в исследовании Т. А. Боковой с соавт. (2009) [5]. Несмотря на сладкий вкус, лактулоза абсолютно не противопоказана, а, наоборот, полезна при сахарном диабете. Больным необходимо объяснять, что лактулоза не всасывается и не может провоцировать гипергликемию.

Выше было указано, что под влиянием лактулозы в толстой кишке образуются короткоцепочечные жирные кислоты. Следует обратить особое внимание на масляную кислоту. Она является поставщиком энергии и регулятором метаболизма для нормальных колоноцитов, способствует восстановлению функции эпителиального барьера, снижает секрецию провоспалительных медиаторов (фактор некроза опухоли альфа, оксид азота, гамма-интерферон, интерлейкин-2, интерлейкин-12), увеличивает синтез муцина и белков, усиливает высвобождение противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 из моноцитов, ингибирует адгезию эндотелиальных лейкоцитов. Масляная кислота также контролирует патологический рост колоноцитов, стимулирует апоптоз. Масляную кислоту считают ключевым регулятором пролиферативных процессов эпителия толстой кишки и контроля неопластической трансформации колоноцитов [7]. Эти предпосылки явились основанием для применения лактулозы при воспалительных заболеваниях кишечника: при болезни Крона и неспецифическом язвенном колите [9, 76].

Ранее мы уже отмечали ряд предпосылок для обоснования антиканцерогенного действия лактулозы: уменьшение образования токсичных вторичных

желчных кислот в кишке, проапоптотическое и антипролиферативное действие масляной кислоты, уменьшение выработки ряда потенциальных канцерогенов (аммиака и др.). Японские ученые подробно изучают возможности бифидобактерий, рост которых стимулируется лактулозой, в профилактике рака; описано множество специфических и неспецифических противоопухолевых и иммунологических эффектов бифидобактерий [75]. Показано ДНК-протекторное действие лактулозы после воздействия диметилгидразина [72]. Все это послужило основанием для изучения антиканцерогенных свойств лактулозы. Указанные свойства были подтверждены в эксперименте [46, 72]. Изучение данной проблемы в клинике продолжается (рис. 7) [3].

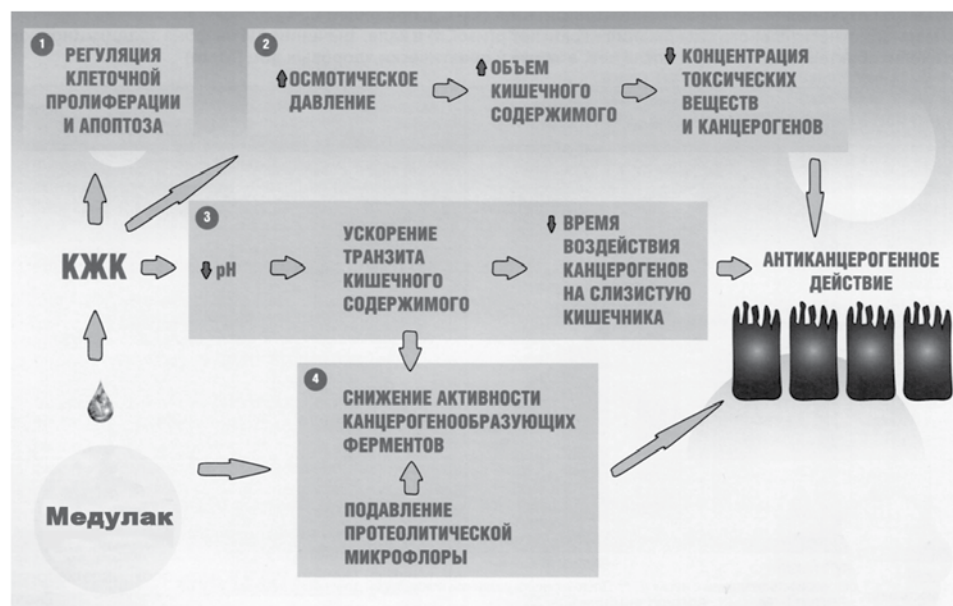


Рис. 7. Механизм антиканцерогенного действия Медулака [69]. КЖК — короткоцепочечные жирные кислоты

Учитывая пребиотические свойства лактулозы, ее применяют не только при СИБР и сальмонеллезе, но и для профилактики инфекций мочевыводящих путей и пневмонии [64, 76].

Лактулоза обладает отчетливым антиэндотоксическим эффектом [9]. Это реализуется в предотвращении бактериальной транслокации из кишки; защите слизистого барьера кишечника, особенно подвздошной кишки и проксимальных отделов толстой кишки после оперативных вмешательств; в предупреждении осложнений после операций по поводу механической желтухи; в предупреждении развития спонтанного бактериального перитонита у пациентов с циррозом печени и желтухой [41, 59, 82].

Лактулоза эффективна при почечной недостаточности. Она ингибирует энтерогепатическую циркуляцию мочевины; повышая экскрецию азота, лактулоза снижает продукцию мочевины на 24%, при этом снижается ее распад; снижение уровня мочевины и креатинина в крови при ХПН доказано целым рядом клинических исследований; особенно важным считают снижение уровня фосфатов в сыворотке крови у больных с ХПН при лечении лактулозой [56, 83].

С. Schumann (2002) считает перспективным применение лактулозы для ликвидации эндотоксемии

при гепаторенальном синдроме, внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, сахарном диабете и гиперхолестеринемии [76]. Однако для начала клинического применения по этим показаниям необходимы дальнейшие исследования.

По данным И. И. Дегтяревой с соавт. (2003) лактулоза эффективна не только при эндо-, но и при экзогенных интоксикациях. Лактулоза эффективна в условиях радиационного загрязнения для выведения инкорпорированного цезия, лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС; лактулоза показана для профилактики и лечения заболеваний, вызванных профессиональными вредностями, у жителей экологически неблагоприятных регионов [9].

Перспективным также является применение лактулозы для лечения остеопороза. Снижая уровень pH в кишечнике, лактулоза увеличивает содержание несвязанного кальция, что способствует улучшению его пассивного транспорта; короткоцепочечные жирные кислоты, которые образуются при ферментации лактулозы бактериями, стимулируют транспорт кальция; лактулоза повышает отложение кальция в костях и ингибирует его резорбцию из кости [3, 9, 81].

Ряд предпосылок свидетельствует о целесообразности применения лактулозы при панкреатитах. Лактулоза уменьшает выраженность эндотоксемии при остром и хроническом панкреатите (ХП); при лечении лактулозой в более короткие сроки устраняются болевой и диспептический синдромы,

улучшаются результаты сонографии поджелудочной железы; лактулоза предотвращает развитие СИБР при панкреатической недостаточности; повышает толерантность к пищевой нагрузке у больных ХП [8, 9]. Кроме того, лечение лактулозой уменьшает выраженность эндотоксемии при панкреатической недостаточности [65]. Следует также учесть положительный эффект лактулозы при остеопорозе (см. выше), который может быть проявлением внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы [43].

Лактулоза нашла широкое применение на практике для диагностики СИБР и лактазной недостаточности. Для этих целей применяют водородные дыхательные тесты с лактулозой. Принцип дыхательного теста для диагностики СИБР основан на том, что у здорового человека расщепление лактулозы происходит только в толстой кишке, при этом в выдыхаемом воздухе регистрируют пик выделения водорода. При наличии СИБР расщепление лактулозы начинается уже в тонкой кишке, регистрируется более ранний пик содержания водорода в выдыхаемом воздухе, а затем — второй пик, соответствующий расщеплению лактулозы в толстой кишке [76].

Побочними ефектами лактулози являються метеоризм, розвиток діареї при передозуванні, електролітні порушення при довготривалому ліченні печеночної енцефалопатії. Частіше інших побочних ефектів розвивається метеоризм, однак зазвичай він спостерігається в перші дні лічення, а потім зменшується або навіть зникає. На практиці ми призначаємо Медулак в поступово зростаючих дозах, до досягнення стуга 2–3 рази в сутки. Таким чином досягається своєрідна адаптація кишечника до можливого збільшенню газоутворення.

Противопоказання до лічення лактулозою обмежені: галактоземія, кишечна непрохідність, гіперчутливість до компонентів препарату.

Важко звернути увагу лікарів на перевагу Медулака. Цей препарат, на відміну від інших препаратів лактулози, випускається в хімічно нейтральній і інертній скляній посуді (флакони по 180 мл).

Ми провели власне невелике клінічне дослідження.

Цель: оцінити ефективність лактулози при ХП в поєднанні з СИБР.

Матеріали і методи. Досліджено 58 хворих ХП. У всіх хворих діагностовано зовнішнесекреторна недостаточність підшлудочної залози. Для цього при поступленні пацієнтів в клініку проводили фекальний еластазний тест (набори Schebo, Німеччина). Крім того, в дослідження включалися тільки ті хворі, у яких виявлено СИБР. Для його діагностики до лічення використовували водородний дихальний тест (Мікро Н2-аналізатор; Мікро Медікал Лімітед, Велика Британія). Хворі були розділені на 2 групи: основну (29 пацієнтів) і групу порівняння (також 29 пацієнтів). Хворі обох груп були порівнянні за статтю, віком, тривалістю ХП, його етіологією, за ступенем панкреатическої недостаточності.

До і після лічення хворим проводили копроскопію, оцінювали вираженість кишечної диспепсії за полукількісним показником середньої ступені тяжкості (ССТ) [82]. Крім того, після лічення повторювали водородний дихальний тест. Хворі основної групи отримували традиційну терапію ХП. Доза Креона залежала від ступеня панкреатическої недостаточності. Пацієнтам цієї групи призначали лактулозу в пребіотическій дозі (по 5 мл 2 рази в сутки). Хворі групи порівняння лактулозу не отримували. Лічення продовжувалося 18–20 днів.

Результати. Рівень фекальної еластази-1 до лічення в основній групі склав (142,3±16,7) мкг/г, а в групі порівняння — (153,5±15,8) мкг/г ($p>0,05$). При копроскопії (перше дослідження) стеаторея виявлена у 14 (48,3%) хворих основної групи і у 13 (44,8%) хворих групи порівняння. ССТ проявлень кишечної диспепсії (метеоризм, порушення стуга, флатуленція) склала відповідно 2,12 і 2,08.

Після лічення, т. є. перед випискою з клініки, СИБР за результатами водородного дихального тесту зберігався у 3 (10,3%) хворих основної групи і у 19 (65,5%) хворих групи порівняння. Стеаторея після лічення зберігалася у 1 (3,4%) пацієнта з отримуваних лактулозою і у 8 (27,6%) хворих, отримуваних тільки традиційне лічення ХП. ССТ кишечної диспепсії склала відповідно 1,22 і 1,76.

Отримані дані свідчать, що, по-перше, ефективність лактулози в ліченні СИБР, по-друге, недостаточності ферментних препаратів при наявності СИБР, навіть за умови призначення достатньої дози, по-третє, обґрунтованості поєднання лактулози з ферментним препаратом при ліченні ХП з зовнішнесекреторною панкреатическою недостаточністю в поєднанні з СИБР. Останнє положення обумовлено тим, що при СИБР ферментні препарати не можуть в повній мірі реалізувати свої можливості гідролізу нутрієнтів через часткову інактивацію, а при усунуванні СИБР умови для досягнення повного ефекту панкреатину стають оптимальними. В результаті ми досягли не тільки усунування СИБР за результатами водородного дихального тесту, але і більш значущого покращення результатів копроскопії, зменшення вираженості кишечної диспепсії у хворих, отримуваних лактулозою.

Висновки:

1. Медулак (лактuloза) — ефективне засіб лічення запорів, СИБР, печеночної енцефалопатії, що має різносторонні метаболіческі ефекти і має широкі перспективи в ліченні різних захворювань.
2. При ліченні хворих ХП з зовнішнесекреторною недостаточністю підшлудочної залози в поєднанні з СИБР в комплексну терапію обґрунтовано включати Медулак в пребіотическій дозі.

Література:

1. Агафонова Н. А., Яковенко Э. П. Синдром хронического запора у пациентов, злоупотребляющих слабительными раздражающего действия. *ГастроСкоп*. 2011. № 1. С. 2–3.
2. Амелин В. М., Башанкаев Б. Н. Опыт использования лактулозы в хирургическом стационаре. *Клиническая эндоскопия*. 2006. № 2(8). С. 35–36.
3. Бабаян М. Л. Канцерогенез и антиканцерогенез в связи с толстокишечным метаболизмом. *ГастроNewsЛайн*. 2007. № 4. С. 61–62.
4. Белоусова Е. А., Морозова Н. А. Возможности лактулозы в коррекции нарушений кишечной микрофлоры. *Фарматека*. 2005. № 1. С. 7–5.
5. Бокова Т. А., Урсова Н. И., Ардатская М. Д. Пребиотики в лечении детей и подростков с метаболическим синдромом. *ГастроNewsЛайн*. 2009. № 6. С. 19–24.
6. Бондаренко В. М. Пребиотическое и противомикробное действие лактулозосодержащих препаратов. *Фарматека*. 2004. № 11. С. 1–5.



Медулак

у скляному флаконі

Виробник – Італія¹

Лактулоза в 1 мл 667 мг

Усуває запор та нормалізує мікрофлору кишечника^{1,2}

Лактулоза

Сироп

- ▶ Сприяє усуненню запорів та відновленню фізіологічного ритму випорожнення кишечника^{1,2}
- ▶ Посилює як пребіотик збільшення власної корисної мікрофлори кишечника^{1,2}
- ▶ Прискорює виведення токсичних речовин (аміак)^{1,2}



¹ Інструкція для медичного застосування препарату Медулак. ² Марченко Т.З. Комплексне амбулаторне лікування функціональних закріплів у дітей дошкільного віку. // Ліки України. – 2018. – №1.

Склад: діюча речовина: lactulose; 1 мл препарату містить лактулози 667 мг. **Показання.** Запор; регуляція фізіологічного ритму кишечника. Стани, що потребують полегшення дефекації (геморой, після операцій на товстому кишечнику та ано-ректальній зоні). Печінкова енцефалопатія: лікування і профілактика печінкової коми і прекоми. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. Галактоземія. Шлунково-кишкова непрохідність. Перфорація травного тракту або ризик перфорації травного тракту. Застосування при запорах або для розм'якшення випорожнень з медичною метою. Дорослі та діти віком від 14 років 15-45 мл. Діти віком 7-14 років 15 мл. Діти віком 1-6 років 5-10 мл. Діти віком до 1 року до 5 мл. Застосування при печінковій енцефалопатії (лише для дорослих). Початкова доза препарату становить 30-45 мл 3-4 рази на добу. **Побічні реакції.** Протягом перших днів лікування може виникнути метеоризм, який зазвичай минає через кілька днів. З боку травного тракту: дуже часто – діарея; часто – метеоризм, біль у животі, нудота і блювання. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** АБС Фармацевтічі С.п.А. **Заявник.** УОРЛД МЕДИЦИН ЛІМІТЕД, Велика Британія. РП № UA/17234/01/01. Наказ МОЗ України 05.02.2019 №297. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в Інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

Тел.: +38 044 495 25 30 / info@wm-marketing.com.ua

www.worldmedicine.ua

7. Головенко О. В., Халиф И. Л., Головенко А. О. Роль масляной кислоты в лечении органических и функциональных заболеваний толстой кишки. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2011. № 3. С. 20–29.
8. Губергриц Н. Б., Казюлин А. Н. Метаболическая панкреатология. Донецк: Лебедь, 2011. 464 с.
9. Дегтярева И. И., Скопиченко С. В. Дюфалак: классическое применение и перспективы. Киев: ЗАО «Атлант ЮЭмСи», 2003. 233 с.
10. Дегтярева И. И., Скопиченко С. В., Скрыпник И. Н., Гуцало Е. В. Дюфалак (Лактулоза): классическое применение и перспективы использования в лечении хронических заболеваний печени и кишечника (обзор литературы и собственные исследования). *Сучасна гастроентерологія*. 2002. № 2. С. 64–71.
11. Дегтярева И. И., Скопиченко С. В., Скрыпник И. Н., Гуцало Е. В. Дюфалак: классическое применение и перспективы использования в лечении хронических заболеваний печени и кишечника (обзор литературы и собственные исследования). *Ліки України*. 2003. № 1. С. 35–42.
12. Денисов М. Ю. Функциональные нарушения работы кишечника у детей раннего возраста. *Гастроскоп*. 2010. № 4. С. 4–5.
13. Дюфалак: Научная монография. М.: б. и., б. г. 100 с.
14. Дюфалак удивительная история. «Чудо из молока». *Гастроскоп*. 2010. № 2. С. 12.
15. Емельянов С. И., Котлукова Т. В. Применение лактулозы в хирургической практике. *Фарматека*. 2003. № 15. С. 16–21.
16. Иванов Ю. В., Пастухов А. И. Первый опыт использования дюфалака при подготовке больных к операциям на толстой кишке и к ее исследованиям. *Клинич. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2004. № 6. С. 27–29.
17. Каннер Е., Ратникова М., Ардатская М., Горелов А. Эффективность пребиотика «Дюфалак» в профилактике микробиологических нарушений и антибиотикоассоциированных диарей у детей на фоне антихеликобактерной эрадикационной терапии. *ГастроNewsЛайн*. 2007. № 4. С. 40–46.
18. Куляпин А. В. Опыт использования Дюфалака в практике колопроктолога. *ГастроNewsЛайн*. 2009. № 6. С. 32–33.
19. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морион, 2000. 320 с.
20. Лебедев В. А. Клиническая эффективность применения препарата Дюфалак для подготовки пациентов к гинекологическим операциям. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2003. Т. 2, № 5. С. 83–86.
21. Лебедев В. А. Лечение дисбактериоза у беременных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2005. Т. 4. № 2. С. 3–5.
22. Ленюшкин А. И., Петровский М. Ф., Окулов Е. А. Роль и место Дюфалака в лечении детей с хроническими запорами. *Вопр. совр. педиатрии*. 2003. № 4. С. 29–32.
23. Маев И. В., Самсонов А. А. Лактулоза (Дюфалак) «золотой стандарт» терапии хронического запора, как одного из основных гастроэнтерологических синдромов. *Врач*. 2003. № 7. С. 3–4.
24. Мельник Т. Н., Липовенко Л. Н. Лечение запоров у беременных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2003. Т. 2, № 2. С. 103–104.
25. Механизмы развития запоров у беременных женщин: принципы подбора терапии (научный обзор). *ГастроNewsЛайн*. 2007. № 2. С. 9–11.
26. Механизмы развития запоров у беременных женщин: принципы подбора терапии. *Международный бюллетень: Гастроэнтерология*. 2002. № 9. С. 3–6.
27. Микрофлора кишечника: метаболические эффекты и роль в регуляции моторной функции желудочно-кишечного тракта. *Международный бюллетень: Гастроэнтерология*. 2003. № 12. С. 1–4.
28. Микрофлора кишечника: пребиотическое действие препарата Дюфалак (лактулоза). *Международный бюллетень: Гастроэнтерология*. 2004. № 14. С. 1–4.
29. Минушкин О. Н., Ардатская М. Д. Современные возможности диагностики состояния энтерогепатической циркуляции желчных кислот и профилактики камнеобразования в желчном пузыре. *ГастроNewsЛайн*. 2009. № 6. С. 25–31.
30. Минушкин О., Ардатская М. Дюфалак (лактулоза) при хронических запорах. *Врач*. 2005. № 1. С. 48–52.
31. Мурашкин В. В., Лебедева А. А., Вотякова Н. В. Лечение синдрома раздраженной кишки у беременных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2005. Т. 4. № 3. С. 101–104.
32. Надинская М. Ю. Латентная печеночная энцефалопатия: как помочь пациенту. *Клин. перспективы в гастроэнтерол., гепатол.* 2001. № 1. С. 10–16.
33. Пасечников В. Д. Функциональный запор, обусловленный замедленным транзитом кишечного содержимого. *Фарматека*. 2003. № 15. С. 1–8.
34. Петухов В. А. Липидный дистресс-синдром: диагностика и принципы лечения. Москва: ВЕДИ, 2003. 88 с.
35. Петухов В. А., Каралкин А. В. Нарушение функций печени и дисбиоз при жировом гепатозе и липидном дистресс-синдроме и их лечение препаратом «Дюфалак» (лактулоза). *Рос. гастроэнтерол. журн*. 2001. № 2. С. 93–102.
36. Сай М. В., Жукова Л. И., Городин В. Н. Дюфалак в лечении больных острыми кишечными инфекциями. *ГастроNewsЛайн*. 2007. № 4. С. 59–60.
37. Тимофеева А. В., Моисеева Ю. Н., Либов И. А. Дюфалак в лечении запора у пожилых пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. *ГастроNewsЛайн*. 2007. № 3. С. 16–18.
38. Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П., Авалуева Е. Б. и др. Клиническое значение коррекции нарушений микробиоценоза кишечника у больных с кислотозависимыми заболеваниями органов пищеварения / *ГастроNewsЛайн*. 2007. № 4. С. 16–20.
39. Хомерики Н. М. Опыт применения пребиотика Дюфалак в курсе эрадикационной терапии. *ГастроNewsЛайн*. 2008. № 5. С. 33–36.
40. Черногорова М. В., Белоусова Е. А., Семенов В. Ю. Клинико-экономический анализ и оценка эффективности лечения больных с синдромом раздраженного кишечника в поликлинике. *ГастроNewsЛайн*. 2008. № 5. С. 28–32.

41. Andersson R., Nehez L. The influence of obstructive jaundice on the gut: Pathophysiology and effects of treatment. *Archives of Hellenic Medicine*. 2003. Vol. 20, Suppl. A. P. 87–91.
42. Ballongue J., Schumann C., Quignon P. Effects of lactulose and lactitol on colonic microflora and enzymatic activity. *Scand. J. Gastroenterol.* 1997. Vol. 32, Suppl. 222. P. 41–44.
43. Bircher J., Müller J., Guggenheim P., Haemmerli U. P. Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy with lactulose. *Lancet*. 1966. Vol. 1. P. 890–892.
44. Blei A., Cordoba J. Hepatic encephalopathy. *Am. J. Gastroenterol.* 2001. Vol. 96. P. 1968–1976.
45. Brandt L. J., Prather C. M., Quigley E. M. et al. Systematic review on the management of chronic constipation in North America. *Am. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 100, Suppl. 1. P. 5–21.
46. Challa A., Rao D. R., Chawan C. B., Shackelford L. Bifidobacterium longum and lactulose suppress azoxymethane induced colonic aberrant crypt foci in rats. *Carcinogenesis*. 1997. Vol. 18. P. 517–521.
47. Champion M. C., Gardiner D., Kilgour J. A. Efficacy and cost effectiveness of lactulose (chronulac) in the treatment of constipation in elderly psychiatric patients. A double-blind placebo-controlled cross-over study. *Am. J. Gastroenterol.* 1986. Vol. 81, No 9. P. 872.
48. Clausen M. R., Mortensen P. B. Lactulose, disaccharides and colonic flora. *Drugs*. 1997. Vol. 53(6). P. 930–942.
49. Conn H. O., Bircher J. Hepatic encephalopathies — syndromes and therapies. Bloomington: Medi-Ed. Press, 1994. P. 209–217.
50. Conte D., Bardella M. T., Bernardi M. et al. Hypocholesterinemic effect of lactulose in man. *Panminerva med.* 1977. Vol. 19. P. 1–4.
51. Creytens G. Le Lactulose dans le traitement de la constipation chronique et l'abus des laxatives. *Ars. Medici*. 1980. Vol. 35. P. 737–757.
52. Ewe K., Ueberschaer B., Press A. G. et al. Effect of lactose, lactulose and bisacodyl on gastrointestinal transit studied by metal detector. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1995. Vol. 9, No 1. P. 69–73.
53. Genovese S., Riccardi G., Rivelles A. A. Lactulose improves blood glucose response to an oral glucose test in non-insulin dependent diabetic patients. *DNM*. 1993. Vol. 5. P. 295–297.
54. Gerber T., Schomerus H. Hepatic encephalopathy in liver cirrhosis. *Drugs*. 2000. Vol. 60(6). P. 1353–1370.
55. Gerber T., Schomerus H. Латентная печеночная энцефалопатия при хронической печеночной недостаточности: влияние на трудоспособность пациента и возможности терапии. *Международный бюллетень: Гастроэнтерология*. 2002. № 8. С. 1–4.
56. Hedger R. W., Ing T. S., Wang F., Kovithavongs T. Lactulose therapy in chronic renal failure. *J. Lab. Clin. Med.* 1971. Vol. 78. P. 1015.
57. Hoffmann K. Behandlung von desunden Salemonellen Ausscheidern mit Lactulose. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1975. Vol. 100. P. 1429–1431.
58. Hosaka H., Tokunaga K., Sakumoto I. The influence of lactulose on intestinal absorption. *Gastroenterol. Jpn.* 1972. Vol. 7. P. 316–317.
59. Huchzermeyer H., Grünwald T., Schumann C. Prävention der spontanen bakteriellen Peritonitis durch Lactulose? *Med. Klin.* 1999. Bd. 94. S. 652.
60. Josimovic I. B. Verhütung des Dickdarmkrebses durch Lactulose. *Krebsgeschehen*. 1979. Vol. 6. P. 175–178.
61. Kruger M., Schumann C. Lactulose treatment of constipation in the elderly. *Solvay Arzneimittel*. 1994. Report number H.105.904.G.
62. Lachgar M., Morer I. Étude de l'efficacité et de la tolérance du lactulose dans la constipation chez la femme enceinte. *Rev. Fr. Gynecol. Obstet.* 1985. Vol. 80. P. 663–665.
63. Liao W., Cui X. S., Jin X. Y., Floren C. H. Lactulose — a potential drug for the treatment of inflammatory bowel disease. *Med. Hypothesis*. 1994. Vol. 43. P. 234–238.
64. Mack D. J., Smart L., Girdwood A. et al. Infection prophylaxis with lactulose. *Age & Ageing*. 1993. Vol. 22, Suppl. 2. P. 8.
65. Mack D. R., Flick J. A., Durie P. R. et al. Corellation of intestinal lactulose permeability with exocrine pancreatic dysfunction. *J. Pediatr.* 1992. Vol. 120. P. 696–701.
66. Magán J. L. A., Soto C. R. Lactulose (Duphalac) in post-partum constipation. *Pharmatherapeutica*. 1977. Vol. 1. P. 430–433.
67. Mahony R., Behan M., O'Herlihy C., O'Connell P. R. Randomized, clinical trial of bowel confinement vs. laxative use after primary repair of a third-degree obstetric anal sphincter tear. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2004. Vol. 47, No 1. P. 12–17.
68. Montgomery E. M., Hudson C. S. Relationship between rotary power and structure in the sugar group XXVII. Synthesis of a new saccharide ketose (lactulose) from lactose. *J. Am. Chem. Soc.* 1930. Vol. 52. P. 2101–2106.
69. Ouweband A., Salminen S., Isolauri E. The role of the intestinal microflora for the development of the immune system in early childhood. *Eur. J. Nutr.* 2002. Vol. 41, Suppl. 1. P. 132–137.
70. Rinne M., Kirjavainen P., Salminen S., Isolauri E. Lactulose — any clinical benefits beyond constipation relief? A pilot study in infants with allergic symptoms. *Bioscience Microflora*. 2003. Vol. 22, No. 4. P. 155–157.
71. Rotstein O. D., Kay R. M., Wayman M., Strasberg S. M. Prevention of cholesterol gallstones by lignin and lactulose in the hamster. *Gastroenterology*. 1981. Vol. 81. P. 1098–1103.
72. Rowland I. R., Bearne C. A., Fischer R., Pool-Zobel B. L. The effect of lactulose on DNA damage induced by DMH in the colon of human flora-associated rats. *Nutr. Cancer*. 1996. Vol. 26. P. 7–47.
73. Ryan D., Wilson A., Muir T. S., Judge T. G. The reduction of faecal incontinence by the use of 'Duphalac' in geriatric patients. *Curr. Med. Res. Opin.* 1974. Vol. 2. P. 329–333.
74. Schomerus H., Schreiegg J. Хроническая печеночная недостаточность: Распространенность латентной печеночной энцефалопатии в группе пациентов с циррозом печени в общеврачебной практике. *Международный бюллетень: Гастроэнтерология*. 2000. № 4. С. 1–4.

75. Schumann C. Die immunologischen effekte der lactulose. *Notabene medici*. 1997. Bd. 27. S. 288–290.
76. Schumann C. Medical, nutritional and technological properties of lactulose. An update. *Eur. J. Nutr.* 2002. Vol. 41, Suppl. 1. P. 17–25.
77. Szilagyi A., Rivard J., Bitton A. et al. Short term effects of lactulose in patients with stable IBD: Coladapt study. *Gastroenterology*. 2000. Vol. 118, No 4, Suppl. 2. P. 6240.
78. Tedesco F. J., DiPiro J. T. Laxative use in constipation. *Am. J. Gastroenterol.* 1985. Vol. 80. P. 303.
79. Thornton J. R., Heaton K. W. Do colonic bacteria contribute to cholesterol gall-stone formation? Effects of lactulose on bile. *Br. Med. J.* 1981. Vol. 282. P. 1018–1020.

80. Tuohy K. M., Ziemer C. J., Klinder A. et al. A human volunteer study to determine the prebiotic effects of lactulose powder on human colonic microbiota. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2002. Vol. 14. P. 165–173.
81. van den Heuvel E. G. H. M., Weidauer T. Role of the non-digestible carbohydrate lactulose in the absorption of calcium. *Med. Sci. Monit.* 1999. Bd. 5. S. 1231–1237.
82. Vogt B., Frey F. J. Lactulose and renal failure. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1997. Vol. 222, Suppl. P. 100–101.
83. Wizemann V., Spring M., Rink W., Schütterle G. Lactulose in chronic renal failure: Action on aromatic amines and phosphate. *Kidney Int.* 1983. Suppl. P. 341.

УДК 615.246.4/.6 Лактулоза:615.015.11:575.172.3
doi: 10.33149/vkr.2020.02.11

RU Лактулоза — калейдоскоп плейотропных эффектов (обзор литературы и собственные данные)

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляева¹, Г. М. Лукашевич²

¹Медицинский центр «Медикап», Одесса, Украина

²Донецкий национальный медицинский университет, Украина

Ключевые слова: лактулоза, запоры, синдром избыточного бактериального роста, печеночная энцефалопатия, диагностическое применение

В статье подробно проанализированы данные литературы о многогранных эффектах лактулозы и возможности ее применения на практике. Описана история изучения лечебных эффектов лактулозы. В настоящее время лактулоза как лекарственное средство зарегистрирована более чем в 100 странах. Показаниями являются запор и печеночная энцефалопатия, в некоторых странах — лечение сальмонеллезного носительства. Однако перспективы и возможности клинического применения лактулозы очень широки.

В 2005 г. лактулоза официально признана препаратом первого выбора при хроническом запоре с позиции доказательной медицины. Проанализирован механизм действия лактулозы при запоре, приведены данные литературы о ее безопасности у беременных, детей и пожилых.

Лактулоза имеет превосходство перед другими вариантами лечения печеночной энцефалопатии. Она успешно применялась при любой степени тяжести этого состояния, включая латентную энцефалопатию и печеночную кому. Эффективность и безопасность лактулозы при печеночной энцефалопатии подтверждены большим количеством высокодоказательных исследований.

Перспективные показания — в качестве пребиотика для лечения синдрома избыточного бактериального роста, первичная и вторичная профилактика желчно-каменной болезни, для ликвидации эндотоксемии при гепаторенальном синдроме, внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, гиперхолесте-

ринемии. Несмотря на сладкий вкус, лактулоза абсолютно не противопоказана, а, наоборот, полезна при сахарном диабете.

Противопоказания к лечению лактулозой ограничены. В статье представлены также собственные данные, демонстрирующие эффективность Медулака в пребиотической дозе в лечении хронического панкреатита с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы в сочетании с синдромом избыточного бактериального роста.

УДК 615.246.4/.6 Лактулоза:615.015.11:575.172.3
doi: 10.33149/vkr.2020.02.11

UA Лактулоза — калейдоскоп плейотропних ефектів (огляд літератури і власні дані)

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляєва¹, Г. М. Лукашевич²

¹Медичний центр «Медікап», Одеса, Україна

²Донецький національний медичний університет, Україна

Ключові слова: лактулоза, закрепи, синдром надлишкового бактеріального росту, печінкова енцефалопатія, діагностичне застосування

У статті детально проаналізовані дані літератури про багатогранні ефекти лактулози і можливості її застосування на практиці. Описана історія вивчення лікувальних ефектів лактулози. Наразі лактулоза як лікарський засіб зареєстрована більш ніж у 100 країнах. Показаннями є закрепи і печінкова енцефалопатія, у деяких країнах — лікування сальмонельозного носійства. Однак перспективи і можливості клінічного застосування лактулози дуже широкі.

У 2005 р. лактулоза офіційно визнана препаратом першого вибору при хронічних закрепах з позиції доказової медицини. Проаналізовано механізм дії лактулози при закрепах, наведені дані літератури про її безпеку у вагітних, дітей і літніх осіб.

Лактулоза має перевагу перед іншими варіантами лікування печінкової енцефалопатії. Вона успішно застосовувалася за будь-якого ступеня тяжкості цього стану, включаючи латентну енцефалопатію та печінкову кому.

Ефективність та безпечність лактулози при печінковій енцефалопатії підтверджені великою кількістю високо-доказових досліджень.

Перспективні показання — як пребіотик для лікування синдрому надлишкового бактеріального росту, первинна та вторинна профілактика жовчнокам'яної хвороби, для ліквідації ендотоксемії при гепаторенальному синдромі, зовнішньосекреторній недостатності підшлункової залози, гіперхолестеринемії. Незважаючи на солодкий смак, лактулоза абсолютно не протипоказана, а, навпаки, корисна при цукровому діабеті.

Протипоказання до лікування лактулозою обмежені.

У статті також наведені власні дані, що демонструють ефективність Медулака у пребіотичній дозі для лікування хронічного панкреатиту із зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози у поєднанні з синдромом надлишкового бактеріального росту.

EN Lactulose: a kaleidoscope of pleiotropic effects (literature review and own data)

N. B. Gubergits¹, N. V. Byelyayeva¹, G. M. Lukashevich²

¹Medical Center "Medikap", Odessa, Ukraine

²Donetsk National Medical University, Ukraine

Key words: lactulose, constipation, bacterial overgrowth syndrome, hepatic encephalopathy, diagnostic use

The article presents in-depth analysis of literature data on the multifaceted effects of lactulose and the opportu-

nities for its practical use. History of the study of lactulose therapeutic effects is described. Currently, lactulose as a medicine is registered in more than 100 states. Indications are constipation and hepatic encephalopathy, in some countries — treatment of salmonella carriage. However, the prospects and possibilities for the clinical use of lactulose are very broad.

In 2005, lactulose was officially recognized as the first choice for chronic constipation from the point of view of evidence-based medicine. Mechanism of lactulose action in case of constipation is analyzed; literature data on its safety in pregnant women, children and the elderly are presented.

Lactulose is superior to other treatment options for hepatic encephalopathy. It has been successfully used for any stage of severity of this condition, including latent encephalopathy and hepatic coma. The effectiveness and safety of lactulose in hepatic encephalopathy is confirmed by a large number of high-evidential studies.

Possible indications are: as a prebiotic for the treatment of bacterial overgrowth syndrome, primary and secondary prevention of gallstone disease, for the elimination of endotoxemia in hepatorenal syndrome, exocrine pancreatic insufficiency, hypercholesterolemia. Despite its sweet taste, lactulose is not contraindicated, but, on the contrary, is useful in diabetes.

Contraindications to treatment with lactulose are limited. The article also presents authors' own data demonstrating the effectiveness of Medulak in a prebiotic dose in the treatment of chronic pancreatitis with exocrine pancreatic insufficiency combined with bacterial overgrowth syndrome.