

Применение лактулозы для коррекции нарушений стула у больных ревматическими заболеваниями

А.Е. Каратеев

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Резюме

Хронические запоры — частая патология, возникающая у тяжелых, инвалидизированных ревматических больных. Одним из наиболее популярных безрецептурных препаратов для лечения запоров у всех категорий пациентов является осмотическое слабительное лактулоза. Однако до настоящего времени не было проведено клинических исследований для определения эффективности этого препарата у больных ревматическими заболеваниями (РЗ).

Цель. Изучить эффективность и переносимость препарата НОРМАЗЕ® (лактулоза, Doctor Reddy's company) для коррекции нарушения стула у больных РЗ.

Материал и методы. В исследование были включены 50 больных РЗ (женщины, $64,2 \pm 19,6$ лет), страдающих запорами (частота стула менее 3-х/нед.) ≥ 3 мес. Лактулоза назначалась по 30 мл однократно вечером, при отсутствии эффекта доза увеличивалась до 60 мл, при выраженном эффекте уменьшалась до 15 мл. Длительность лечения 2 недели. Эффективность терапии оценивалась по частоте дефекаций с 8 по 14 день и динамике общего самочувствия, связанного с функцией кишечника (по ВАШ).

Результаты. Результаты терапии оценены у 48 больных. Две пациентки выбыли из-под наблюдения, у двух препарат отменен из-за нежелательных эффектов (один случай — усиление геморроидального кровотечения, другой — выраженный метеоризм). Нормализация стула достигнута у 12 больных (25%), значительное улучшение ($\geq 50\%$ увеличение частоты стула) у 19 (39,6%), незначительное улучшение (менее 50% увеличение частоты стула) у 9 (18,7%), а отсутствие эффекта у 6 (12,5%). Суммарно отмечалось достоверное увеличение средней частоты стула — с $1,8 \pm 0,4$ до $4,1 \pm 1,7$ в нед. ($p < 0,001$). Показатель ухудшения самочувствия, связанного с наличием нарушения функции кишечника, составлял до лечения $62,1 \pm 12,7$, а после $34,2 \pm 17,9$ мм ВАШ ($p < 0,001$).

Заключение: Лактулоза является эффективным и относительно безопасным средством для лечения хронических запоров у больных РЗ и может рекомендоваться для широкого использования в ревматологической практике.

Ключевые слова: ревматические заболевания, хронические запоры, лактулоза

В обширном списке коморбидной патологии, сопровождающей хронические ревматические заболевания (РЗ), важное место занимает поражение органов ЖКТ. Эта проблема хорошо известна ревматологам, поскольку гастроэнтерологические осложнения относятся к числу наиболее частых нежелательных эффектов противоревматической терапии. В первую очередь это касается патологии верхних отделов ЖКТ, связанной с негативным действием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикоидов (ГК) и цитотоксических

препаратов, проявляющейся органическим повреждением слизистой оболочки. Эти осложнения хорошо изучены, определена их эпидемиология, патогенез и факторы риска, а профилактика и лечение стали необходимым компонентом комплексной терапии ревматологических больных [1].

Существенно менее известна ревматологам функциональная патология ЖКТ, в частности, синдром раздраженной кишки и функциональные хронические запоры. Однако это весьма серьезная проблема для ревматологических пациентов, особенно лиц пожилого возраста, поскольку большинство из них имеют очевидные предпосылки для развития нарушения функции кишечника. Ограничение двигательной активности у больных с хроническим артритом, постоянная боль, длительное пребыва-

ние на стационарном лечении (сопровожающееся изменением привычного режима питания), поражение тазобедренных суставов и сакроилиальных сочленений, нарушающее естественный акт дефекации, существенно повышает риск развития хронических запоров. Так, если в популяции доля лиц, страдающих синдромом раздраженной кишки и хроническими запорами, составляет около 20% [2], то, по нашим данным, полученным при анализе жалоб 6140 больных РЗ, прошедших обследование в кабинете эндоскопии ГУ ИР РАМН, признаки этой патологии отмечаются у 26,4%, а среди лиц 65 лет и старше — 42,1%.

Несомненно, важное значение в развитии хронических запоров играет противоревматическая терапия, в первую очередь прием НПВП. Например, в исследовании CLASS, включавшем около 8000 ревматологических больных, в течение 6 месяцев получавших НПВП, на фоне приема цекококсиба запоры, метеоризм или диарея возникли у 11,6%, а среди получавших диклофенак или ибупрофен — 14,6%. Важно отметить, что функциональные нарушения со стороны ЖКТ стали причиной отмены терапии у 8% и 11% больных соответственно [3].

Согласно данным опроса 2500 больных, принимающих НПВП в 6-ти регионах России (среди них наличие запоров отмечено у 31,6%), около трети респондентов — 29,6%, отмечали связь между нарушением функции кишечника и приемом этих препаратов [4].

Важно отметить, что клиническое значение хронических запоров ограничивается не только страданиями больных и снижением их качества жизни. Другой стороной проблемы является то, что хронические запоры ассоциируются с такой патологией, как геморрой и трещина заднего прохода, осложнения которых — кровотечение, инфицирование, потенциально опасны для жизни, особенно у больных, получающих НПВП и цитотоксические препараты [5,6].

Рациональная фармакотерапия этой патологии у больных РЗ должна сочетать возможность достижения быстрого клинического эффекта, что особенно важно при стационарном лечении, принимая во внимание короткие сроки госпитализации, и безопасность при длительном использовании. В этом плане большой интерес представляет применение лактулозы — препарата, относящегося к группе осмотических слабительных. Этот препарат широко применяется во всем мире в качестве безрецептурного средства для лечения запоров, не имеет возрастных ограничений (включая возможность использования у грудных детей) и активно используется в комплексной терапии геморроя и трещины заднего прохода [7-9].

Однако до настоящего времени не было проведено клинических исследований для определения эффективности лактулозы при хронических запорах у больных с РЗ.

Цель: изучить эффективность и переносимость препарата НОРМАЗЕ® (лактоза, Doctor Reddy's company) для коррекции нарушения стула у больных РЗ.

Материал и методы

Исследуемую группу составили 50 женщин с РЗ (возраст от 29 до 81 года, средний $64,2 \pm 19,6$ лет), страдающих запорами (в соответствии с Римскими критериями функциональных заболеваний кишечника — 1999 г.) не менее 3 месяцев. Критериями исключения являлись наличие диагностированной органической патологии кишечника (опухоли, воспалительные заболевания, спаечная болезнь, признаки кишечной непроходимости, функционирующие коло- или илеостомы и др.), кишечное кровотечение (не связанное с наличием геморроидальных узлов), на момент включения в исследование или в анамнезе, аллергические реакции на лактулозу в анамнезе и прием иных слабительных средств в период проведения исследования.

Распределение больных по нозологическим формам было следующим: 23 страдали ревматоидным артритом, 22 остеоартрозом, 4 серонегативными спондилоартритами и одна системной красной волчанкой. По поводу этих заболеваний 44 (88%) принимали НПВП, 18 (36,1%) глюкокортикоиды, 19 (38,1%) цитотоксические препараты, преимущественно метотрексат и лефлунамид. Средняя длительность нарушений стула составила $36,2 \pm 28,4$ месяца, частота стула составляла менее 3-х раз в неделю (в среднем $1,8 \pm 0,4$ раз в неделю). У 37 больных (74%) отмечалось наличие геморроидальных узлов или трещины заднего прохода. 35 больных (70%) периодически или регулярно использовали для купирования запоров различные фармакологические средства, наиболее часто — препараты сенны.

Для определения влияния нарушений стула и иных симптомов, связанных с хроническими запорами, на общее самочувствие больных мы использовали показатель суммарной самооценки состояния (по ВАШ), который ранее уже был апробирован в подобных исследованиях [10]. На момент включения в исследование оценка ухудшения самочувствия составляла в среднем $62,1 \pm 12,7$ мм.

Лактулоза назначалась в стандартной начальной дозе 30 мл вечером. В ходе исследования, в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя, при отсутствии эффекта в течение 3-х дней доза препарата увеличивалась до 60 мл, при наличии выраженного эффекта — уменьшалась до 15 мл. Длительность лечения составила 2 недели.

Эффективность терапии оценивалась на 2-м визите (через 14 дней после начала приема лактулозы) по следующим критериям: частота дефекаций с 8-го по 14-й день исследования и динамика общего самочувствия, связанного с функцией кишечника (по ВАШ). Дополнительным критерием

лечебного действия лактулозы была динамика ряда симптомов, связанных с наличием запоров, которые исходно возникали не реже 2-х раз в неделю. Этими симптомами были натуживание при дефекации, ощущение неполной эвакуации кишечника, ощущение препятствия при прохождении каловых масс, неприятные ощущения в животе, уменьшающиеся после акта дефекации, метеоризм, боли или иные неприятные ощущения (зуд, жжение) в области заднего прохода, возникающие непосредственно после акта дефекации.

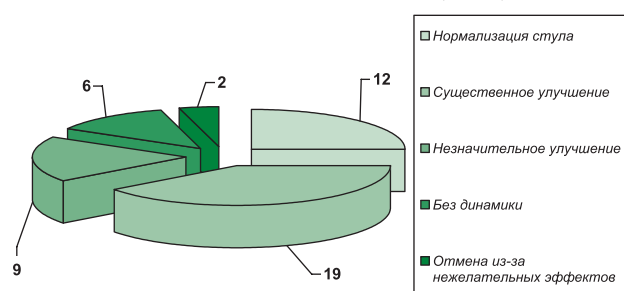
Средние значения количественных показателей в тексте настоящей статьи приведены в виде $M \pm \delta$. Для оценки статистического различия ранговых переменных был использован точный тест Фишера, количественных параметров — t-критерий Стьюдента.

Результаты

Результаты терапии лактулозой удалось оценить у 48 больных. Двое больных выбыли из-под наблюдения (не явились в контрольный срок). У двух больных (4%) препарат был отменен из-за развития нежелательных эффектов (один случай — усиление геморроидального кровотечения, другой — выраженный метеоризм). Данные нежелательные эффекты купировались после отмены препарата и не потребовали дополнительной терапии. Для уточнения источника геморроидального кровотечения больной была проведена колоноскопия, не выявившей иной патологии толстого кишечника, которая могла стать причиной развития данного осложнения.

В процессе лечения нормализация стула (ежедневный стул) была достигнута у 12 больных (25%), значительное улучшение ($\geq 50\%$ увеличение частоты стула) у 19 больных (39,6%). Незначительное улучшение (менее 50% увеличение частоты стула) отмечалось у 9 (18,7%), а отсутствие эффекта у 6 больных (12,5%) (диаграмма 1).

Диаграмма 1
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛАКТУЛОЗЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ЗАПОРОВ У БОЛЬНЫХ РА (N=48)



Суммарно в группе отмечалось достоверное увеличение средней частоты стула — с $1,8 \pm 0,4$ до $4,1 \pm 1,7$ в неделю ($p < 0,001$). Динамика самочувствия, связанного с нарушениями функции кишечника, также носила четкий положительный характер: до- и после лечения данный показатель составил

$62,1 \pm 12,7$ и $34,2 \pm 17,9$ мм ВАШ соответственно ($p < 0,001$). Была также отмечена явная положительная динамика симптомов, связанных с хроническими запорами. Так, на момент включения в исследование и 2-го визита число больных, испытывающих необходимость натуживания при дефекации, составило 90% и 16,7%, ощущение неполной эвакуации кишечника 64% и 18,7%, ощущение препятствия при прохождении каловых масс 58% и 10,4%, неприятные ощущения в животе, уменьшающиеся после акта дефекации 44% и 8,3%, метеоризм 82% и 50%, боли или иные неприятные ощущения, возникающие непосредственно после акта дефекации в области заднего прохода — 24% и 10,4% соответственно. Для всех симптомов изменения были статистически достоверны ($p < 0,001$).

Обсуждение

Полученные нами результаты показали, что применение лактулозы позволило добиться быстрого купирования запоров или существенного улучшения ситуации у большинства больных РЗ, включенных в исследование (суммарно у 64,6%). Кроме того, проведенное лечение привело к исчезновению или значительному уменьшению выраженности неприятных симптомов, сопровождающих запоры — боли внизу живота, ощущения «тяжести» и неполного опорожнения кишечника, метеоризм и т.д. также у большей части пациентов, что отразилось на существенном улучшении их самочувствия.

Лактулоза относится к числу слабительных средств с хорошо доказанной эффективностью (также, как полиэтиленгликоль, семя подорожника и тегасирид), в отличие от таких препаратов, как магнезия, препараты сенны, бисакодил и пищевые волокна [11]. Так, в раннем контролируемом исследовании J. Perkin была подтверждена более высокая эффективность лактулозы, чем препарата сенны, и значительно меньшее число нежелательных эффектов [12]. В 4-х недельном рандомизированном исследовании H. Quah было показано, что, в сравнении с пищевыми волокнами, применение лактулозы обеспечивало большую частоту стула — 7,3 и 5,5 раз в неделю, а также большую мягкость его консистенции — 3,4 и 2,9 условных баллов соответственно ($p < 0,05$) [13]. В работе M. Müller, E. Jaquenoud, у 62 беременных женщин с запорами прием лактулозы позволил добиться полного восстановления стула у всех участниц исследования (6 и более эпизодов стула в неделю) через 2 недели от начала приема препарата. При этом 81% пациенток оценивали эффект препарата как «очень хороший» [14]. Исследование I. Sobhani и соотр. показало аналогичные результаты: у 121 пациента с хроническими запорами при использовании двух различных дозировок лактулозы через 3 недели лечения частота стула достигла 7 и более раз в неделю [15].

Кроме того, за исключением временного усиления метеоризма, лактулоза не имеет серьезных

побочных эффектов, поэтому без ограничений может использоваться у беременных женщин и грудных детей. Среди наших больных, несмотря на то, что большинство из них имели осложнения запоров (геморрой, трещина заднего прохода), нежелательные эффекты, потребовавшие отмены препарата, возникли лишь у 2-х больных.

Это особенно важно, поскольку многие слабительные средства, широко используемых для лечения запоров, не всегда хорошо переносятся, а также способны вызывать серьезные лекарственные осложнения. Прежде всего это относится к группе стимулирующих слабительных средств, основное действие которых направлено на стимуляцию рецепторов толстой кишки и повышение перистальтической активности (препараты сенны, бисакодил, пикосульфат натрия). При сохраняющейся плотной консистенции кала усиление перистальтики способно вызвать боли и дополнительную травматизацию геморроидальных узлов, а также спровоцировать кишечное кровотечение. Кроме того, длительная стимуляция рецепторов способна привести к дегенеративному поражению интрамуральных нервных сплетений с последующим стойким снижением мышечного тонуса толстой кишки и перистальтической активности [9,11,16,17]. Так, в ходе исследования, проведенного в США, по данным рентгенографии кишечника было показано существенное снижение выраженности гаустр (как признак атонии кишечника) у 40% пациентов с хроническими запорами, получавших терапию стимулирующими слабительными более 1 года [18]. Кроме того, антрагликозиды, содержащиеся в сенне, при длительном использовании способны оказывать провоспалительное и проонкогенное действие, что представляет несомненную

угрозу у пожилых больных с запорами. Поэтому, по мнению W. Bosshard, именно лактулоза, как и другие осмотические слабительные, относится к числу препаратов выбора при хронических запорах у пожилых людей. Стимулирующие слабительные должны использоваться при их неэффективности и в течение короткого времени [9].

Лактулоза относится к немногим лекарствам, которые не просто эффективно устраняют проявления патологического процесса, но оказываются полезными для организма. Для лактулозы показано пробиотическое действие, заключающееся в усилении роста лакто- и бифидобактерий, составляющих основу нормальной микрофлоры кишечника, необходимой для поддержания микробного равновесия человеческого организма [7,19]. Это было, в частности, подтверждено французскими исследователями Y. Bauhnik и сотр. В их работе оценивалось влияние приема лактулозы и макроголя (форлак) на ряд показателей микробного состава кишечника. Через 4 недели приема препаратов, назначенных с целью купирования запоров у 65 больных, их клинический эффект оказался одинаковым. Однако на фоне приема лактулозы было отмечено достоверное повышение числа бифидобактерий, в то время как при использовании макроголя – существенное снижение общей фекальной бактериальной массы [20].

Таким образом, можно заключить, что препарат НОРМАЗЕ® (лактүлоза) является эффективным и относительно безопасным средством для лечения хронических запоров у больных РЗ, получающих противоревматическую терапию. Он может быть рекомендован к широкому использованию в ревматологической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Мареєв В.Ю. и сотр. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М., 2006.
2. Барышников Е.Н., Румянцев В.Г. Запоры в практике гастроэнтеролога. Cons. Med., 2007, 7, 38-43.
3. Silverstein F., Faich G., Goldstein J., et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib long-term arthritis safety study. JAMA 2000, 284, 1247-1255
4. Карамеев А.Е., Коновалова Н.Н., Литовченко А.А., и соавт. НПВП – ассоциированная заболелание ЖКТ при ревматизме в России. Клин. мед., 2005, 5, 33-39.
5. Katsinelos P., Christodoulou K., Pilpilidis I. et al. Colopathy associated with the systemic use of non-steroidal anti-inflammatory medications. An underestimated entity. Hepatogastroenterology, 2002, 49, 345-348
6. Bolten W. Underestimated adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the distal intestine. Z. Rheumatol., 2000, 59, 370-372
7. Потанов А.С., Полякова С.И. Возможности применения лактулозы в терапии хронического запора у детей. Вонр. соврем. недиампии, 2003, 2 (2), с 45-49.
8. Johanson J. Review of the treatment options for chronic constipation. Med.Gen.Med., 2007, 9(2), 25.
9. Bosshard W., Dreher R., Schnegg J, Büla C. The treatment of chronic constipation in elderly people: an update. Drugs Aging, 2004, 21(14), 911-930.
10. Couturier D. Comparative study of Forlax and Transipeg in the treatment of functional constipation in the adult. Ann. Gastroenterol. Hepatol. (Paris), 1996, 32(3), 135-140.

11. Ramkumar D., Rao S. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review. *Am. J. Gastroenterol.*, 2005, 100(4), 936-971.
12. Perkin J. Constipation in childhood: a controlled comparison between lactulose and standardized senna. *Curr. Med. Res. Opin.*, 1977, 4(8), 540-543.
13. Quah H., Ooi B., Seow-Choen F., Sng K., Ho K. Prospective randomized crossover trial comparing fibre with lactulose in the treatment of idiopathic chronic constipation. *Tech. Coloproctol.*, 2006, 10(2), 111-114.
14. Müller M., Jaquenoud E. Treatment of constipation in pregnant women. A multicenter study in a gynecological practice. *Schweiz Med. Wochenschr.*, 1995, 125(36), 1689-1693.
15. Sobhani I., Sansarricq M., Flourie B. Laxative effect and tolerance of lactulose administrated in one or two intakes in the treatment of chronic idiopathic constipation. *Groupe d'Investigateurs O'Ile-de-France (GIIF). Gastroenterol Clin. Biol.*, 1996, 20(4), 362-366.
16. Xing J., Soffer E. Adverse effects of laxatives. *Dis. Colon. Rectum.*, 2001, 44(8), 1201-1209.
17. Wald A. Is chronic use of stimulant laxatives harmful to the colon? *J. Clin. Gastroenterol.*, 2003, 36(5), 386-389.
18. Joo J., Ehrenpreis E., Gonzalez L., et al. Alterations in colonic anatomy induced by chronic stimulant laxatives: the cathartic colon revisited. *J. Clin. Gastroenterol.*, 1998, 26(4), 283-286.
19. Clausen M.R., Mortensen P.B. Lactulose, Disaccharides and colonic flora. *Clinical consequences. Drugs*, 1997, 53, 930-942.
20. Bouhnik Y., Neut C., Raskine L., et al. Prospective, randomized, parallel-group trial to evaluate the effects of lactulose and polyethylene glycol-4000 on colonic flora in chronic idiopathic constipation. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2004, 19(8), 889-899.

Поступила 06.06.08

Abstract

A.E. Karateev

Lactulose administration for correction of stool disturbances in patients with rheumatic diseases

Objective. To study efficacy and tolerability of Normase® (lactulose, Doctor Reddy's laboratories) for correction of stool disturbances in pts with rheumatic diseases (RD).

Material and methods. 50 pts with RD (female with mean age $64,2 \pm 19,6$ years) suffering from constipation (stool frequency less than 3 times a week) at least for 3 months were included. Lactulose 30 ml was administered once a day in the evening. In the absence of effect dose was increased to 60 ml, in case of prominent effect – decreased to 15 ml. Duration of treatment was 2 weeks. Dejection frequency from 8th to 14th day and changes of general health connected with bowels function (on VAS) were used as outcome measures.

Results. Results of treatment were assessed in 48 pts. Two pts were lost to follow up, in two the drug was withdrawn due to adverse events (haemorrhoidal bleeding increase in one and prominent wind in another). Stool normalization was achieved in 12, significant improvement (increase of dejection frequency at least by 50%) – in 19 (39,6%), insignificant improvement (increase of dejection frequency less than by 50%) – in 9 (18,7%) pts. In 6 pts (12,5%) effect was absent. Mean dejection frequency significantly increased from $1,8 \pm 0,4$ to $4,1 \pm 1,7$ times a week ($p < 0,001$)

Conclusion. Lactulose is effective and relatively safe drug for treatment of chronic constipation in pts with RD and can be recommended for wide administration in rheumatological practice.

Key words: rheumatic diseases, chronic constipation, lactulose