



Современные возможности применения лактулозы в клинической практике

А.А. Шептулин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Цель: представить обзор современных данных литературы о возможностях применения лактулозы в клинической практике.

Основные положения. Лактулоза является синтетическим дисахаридом, относящимся к классу осмотических слабительных. Официально разрешенными показаниями к ее назначению в Российской Федерации служат: функциональный запор (в том числе у детей, лиц пожилого и старческого возраста, беременных и женщин в послеродовом периоде), обстипационный вариант синдрома раздраженного кишечника, необходимость смягчения консистенции кала при геморрое и трещинах заднего прохода, после операций на толстой кишке и аноректальной области, а также печеночная энцефалопатия. Другие показания включают в себя подготовку к колоноскопии, лечение и профилактику нарушений состава кишечной микробиоты, профилактику запоров у онкологических больных, получающих наркотические анальгетики, а также у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких.

Заключение. Лактулоза является высокоэффективным и безопасным препаратом, сочетающим осмотический слабительный эффект с активным пребиотическим действием, широко применяющимся в повседневной клинической практике.

Ключевые слова: лактулоза, функциональный запор, обстипационный вариант синдрома раздраженного кишечника, печеночная энцефалопатия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шептулин А.А. Современные возможности применения лактулозы в клинической практике. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(4):70–75. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-70-75>

Modern Possibilities of Using Lactulose in Clinical Practice

Arkadiy A. Sheptulin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim: to present an overview of current literature data on the possibilities of application of lactulose in clinical practice.

Key points. Lactulose is a synthetic disaccharide belonging to the class of osmotic laxatives. Officially permitted indications for its appointment in Russian Federation are functional constipation (including in children, the elderly and senile, pregnant women and women in postpartum period), an obstipation type of irritable bowel syndrome, the need to soften the consistency of feces in hemorrhoids and anal fissures, after operations on the colon and anorectal area, as well as hepatic encephalopathy. Other indications include preparation for colonoscopy, treatment and prevention of disorders of the intestinal microbiota, prevention of constipation in oncological patients receiving narcotic analgesics, as well as patients on artificial lung ventilation.

Conclusion. Lactulose is a highly effective and safe drug, which combines osmotic laxative effect with expressed prebiotic action and is used in a wide clinical practice.

Keywords: lactulose, functional constipation, obstipation type of irritable bowel syndrome, hepatic encephalopathy

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Sheptulin A.A. Modern Possibilities of Using Lactulose in Clinical Practice. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(4):70–75. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-70-75>

Лактулоза (4-О-β-D-галактопиранозил-D-фруктоза), относящаяся к группе осмотических слабительных препаратов, представляет собой синтетический дисахарид, состоящий из остатков молекул фруктозы и галактозы, который не расщепляется

пищеварительными ферментами тонкой кишки и попадает в толстую кишку в неизменном виде. В просвете толстой кишки происходит ее расщепление сахаролитическими бактериями с образованием короткоцепочечных жирных кислот (молочной,

масляной, уксусной, пропионовой), которые снижают рН содержимого толстой кишки и повышают осмотическое давление в ее просвете, что приводит к переходу воды в просвет толстой кишки, увеличению объема кишечного содержимого и его более мягкой консистенции, стимуляции перистальтики и в итоге обеспечивает слабительный эффект [1].

Наиболее частыми показаниями к применению лактулозы служат *первичный (идиопатический, функциональный) запор и обстипационный вариант синдрома раздраженного кишечника (СРК)*, а также вторичные запоры, возникающие при различных заболеваниях и приеме некоторых лекарственных препаратов. Как слабительный препарат лактулоза применяется в клинической практике с 1959 г., и ее свойства за прошедший период были хорошо изучены. Работы последних лет подтвердили высокую эффективность и безопасность лактулозы в лечении пациентов с запорами.

Так, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проведенное в Японии, подтвердило достоверно более высокую частоту актов дефекации при применении лактулозы по сравнению с плацебо при слабой выраженности побочных эффектов и сравнительно редком возникновении диареи [2]. Результаты рандомизированного многоцентрового исследования, включавшего 363 пациента с функциональными запорами, показали, что эффективность применения в течение 4 недель лактулозы, покрытой парафином, была сопоставима с таковой при применении полиэтиленгликоля (ПЭГ) [3].

Большое внимание уделяется применению лактулозы при лечении функциональных запоров у *детей*. Y. Cao et al. [4] сравнили эффективность использования у детей в течение 6 недель лактулозы в дозе 5 мл в день и плацебо в лечении хронического запора. Лактулоза достоверно увеличивала частоту стула ($p < 0,01$) и улучшала его консистенцию ($p < 0,01$). При этом частота побочных эффектов в обеих группах не различалась.

U. Poddar et al. [5] наблюдали 316 детей с функциональными запорами (средний возраст — 44 месяца), получавших лактулозу или ПЭГ. Эффект оценивался через 3 месяца. Эффективность обоих препаратов была сходной. R. Velvizhy et al. [6] показали, что в Индии при лечении запоров у детей основное место в арсенале слабительных средств занимают лактулоза и ПЭГ, которые назначаются соответственно в 26,8 и 24,6 % случаев, что свидетельствует о большем предпочтении лактулозы.

Как известно, важным аспектом проблемы запоров является их значительная распространенность в *пожилом возрасте* (20–36 %) и ассоциация с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор опубликованных работ свидетельствует о том, что лактулоза может применяться в лечении запоров у лиц пожилого возраста [7]. В 2021 г. в «Российском журнале гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» было опубликовано согласованное мнение

экспертов: гастроэнтерологов (В.Т. Ивашкин и др.), колопроктологов (П.В. Царьков и др.), геронтологов (Ю.В. Котовская и др.), кардиологов (Ю.Н. Беленков), касающееся диагностики и лечения запоров в пожилом возрасте, которые пришли к заключению о том, что применение лактулозы у больных пожилого и старческого возраста эффективно и безопасно [8].

Актуальным остается вопрос лечения запоров у *беременных* — у них частота возникновения данной проблемы достигает 40 %. Лактулоза считается в таких случаях препаратом выбора [9]. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) официально разрешило применение лактулозы при беременности, поскольку данный препарат, позволяя справиться с запором, не оказывает побочных эффектов в отношении матери и плода.

Применение лактулозы показано и при лечении запоров у женщин в *послеродовом периоде*. P. Huang et al. [10] изучали эффективность и безопасность перорального приема лактулозы в лечении запоров в послеродовом периоде. Женщины получали лактулозу в дозе 15 мл 1 раз в день, а затем поддерживающую дозу 5–15 мл в день в зависимости от эффективности. С помощью опросника SF-36 оценивалось качество жизни. Лечение продолжалось в течение 6 недель. В группе пациенток, получавших лактулозу, по сравнению с женщинами контрольной группы, которым не назначался данный препарат, запоры исчезали быстрее ($p < 0,05$), короче была продолжительность акта дефекации ($p < 0,05$), наблюдалось большее число дней с отсутствием запоров ($p < 0,05$) и отмечались достоверно лучшие показатели качества жизни по шкале SF-36 ($p < 0,05$).

S. Meng et al. [11] провели рандомизированное контролируемое исследование эффективности применения лактулозы при лечении запоров в послеродовом периоде. Женщины основной группы (100 человек) получали лактулозу в дозе 20 мл 2 раза в день в течение 4 недель, больные контрольной группы — адекватный питьевой режим, диету и соответствующие тренировочные упражнения. Эффективность лечения в основной и контрольной группах отмечалась, соответственно, в 92 и 21 % случаев, а частота рецидивов запоров при наблюдении пациенток в течение 120 дней составила 4 и 18 % ($p < 0,001$), что свидетельствовало об очень хорошем отдаленном эффекте препарата.

Результаты многоцентрового исследования, включавшего анализ результатов опроса 4781 женщины, принимавших в послеродовом периоде лактулозу в течение 2 недель, привели к заключению, что на фоне лечения повышалась частота стула и уменьшалась продолжительность акта дефекации. При этом терапевтический эффект сохранялся и после окончания терапии [12].

Общепризнанными показаниями для назначения лактулозы служат также необходимость

размягчения стула при *геморрое, трещинах заднего прохода, после операций на толстой кишке и области анального отверстия*.

Большое число исследований посвящено эффективности применения лактулозы с целью лечения и профилактики *печеночной энцефалопатии*, частота которой при циррозах печени достигает 70 % [13]. Под печеночной энцефалопатией (ПЭ) понимают комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, возникающих в результате печеночной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови [14]. Ведущим фактором ее развития является неспособность печени переводить аммиак, образующийся в кишечнике, в мочевины, вследствие чего повышается его концентрация в крови, что вызывает последующее повреждение нейронов и развитие неврологических нарушений.

В зависимости от наличия или отсутствия клинических проявлений ПЭ делится на скрытую (латентную, минимальную), которая обнаруживается при применении специальных психометрических тестов и координационных задач (выкладывание звезды из 6 спичек, тест связывания чисел), и явную (манифестную), протекающую в начальных стадиях с нарушением сна, ослаблением внимания, депрессией или эйфорией, расстройствами памяти, хлопающим тремором (астериксис) и характеризующуюся в конечной стадии ступорозным состоянием, спутанностью мыслей, угнетением болевых рефлексов и развитием комы.

Образующиеся в процессе расщепления лактулозы в кишечнике короткоцепочечные жирные кислоты препятствуют росту патогенных бактерий, образующих аммиак, а ее слабительный эффект приводит к удалению из кишечника азотсодержащих веществ. Кроме того, в кислой среде кишечного содержимого, образующейся при приеме лактулозы, аммиак (NH_3^+) переходит в ионы аммония (NH_4^+), отлакающиеся плохой всасываемостью [15].

Эффективность лактулозы изучалась как при скрытой, так и при явной форме ПЭ. Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование, проведенное в Китае в 11 госпиталях, показало, что применение лактулозы в течение двух месяцев достоверно устраняло проявления скрытой ПЭ по сравнению с контрольной группой и способствовало улучшению физического состояния больных [16]. Метаанализ 25 исследований, включавших 1563 больных с минимальной ПЭ, позволил сделать заключение, что лактулоза была единственным препаратом, устранявшим проявления минимальной ПЭ, предупреждающим развитие явных признаков ПЭ, снижающим уровень аммиака в организме, улучшающим качество жизни и не дающим существенных побочных эффектов [17].

Явная печеночная энцефалопатия ассоциируется с необходимостью госпитализации больных и повышенным риском возникновения летального исхода [18]. Обзор 8 работ показал, что лактулоза,

применявшаяся в виде монотерапии в лечении больных с явной ПЭ более 6 месяцев, уменьшала риск развития рецидивов ПЭ и снижала необходимость госпитализации таких пациентов [19].

Значимым фактором развития ПЭ у больных с циррозами печени служит желудочно-кишечное кровотечение. Проведенный систематический обзор работ, посвященных изучению эффективности лактулозы в предупреждении развития ПЭ у больных с циррозами печени, перенесших желудочно-кишечное кровотечение, показал, что частота возникновения ПЭ у больных, получавших лактулозу, составила 7 %, у не получавших ее — 26 % ($p = 0,01$) [20].

Ряд работ был посвящен изучению эффективности применения лактулозы при ПЭ в сравнении с местнодействующим антибиотиком рифаксимин, а также в комбинации с ним. Систематический обзор и метаанализ 16 исследований, включавших 1376 больных с явной ПЭ, получавших либо лактулозу, либо рифаксимин, показал, что лактулоза достоверно улучшала общее качество жизни пациентов, обусловленное состоянием здоровья, социальное функционирование, сон, тогда как терапевтический эффект рифаксимины был недостоверным [21].

М.А. Moneim et al. [22] обнаружили, что применение комбинации лактулозы и рифаксимины у больных с циррозом печени в исходе вирусного гепатита С с целью вторичной профилактики ПЭ в дозе 30–45 мл 3 раза в день и 400 мг 3 раза в день соответственно по сравнению с контрольной группой пациентов, получавших монотерапию лактулозой, приводило к более продолжительной ремиссии ПЭ, составившей 18,84 и 14,00 недели соответственно ($p = 0,002$) и более низкой частоте рецидивов явной ПЭ (46 и 70 %; $p = 0,005$). Лактулоза в комбинации с рифаксимином снижала у больных с циррозом печени продукцию аммиака на 20 % [23]. Метаанализ 7 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 843 пациента с ПЭ, показал, что применение комбинации лактулозы и рифаксимины способствовало большему снижению смертности от ПЭ по сравнению с монотерапией лактулозой [24].

Однако более высокая эффективность комбинации применения лактулозы и рифаксимины по сравнению с монотерапией лактулозой была отмечена не во всех работах. Так, N.I. Butt et al. [25] наблюдали две группы больных с декомпенсированными хроническими заболеваниями печени по 65 человек в каждой. Одна из них получала в течение 10 дней 30 мл лактулозы 3 раза в день, другая — лактулозу в той же дозе в комбинации с рифаксимином по 550 мг 2 раза в сутки. Положительная динамика выраженности симптомов ПЭ оказалась сходной (соответственно, у 58,46 и 67,69 % больных; различия недостоверные, $p = 0,276$).

К. Ahire и А. Sonawale [26] сравнивали эффективность применения при явной ПЭ комбинации

лактолозы и рифаксимины и монотерапии лактулозой. В обеих группах была отмечена положительная динамика, касавшаяся ментального статуса, степени астерикуса, уровня аммиака в сыворотке крови, результатов теста связывания чисел, индекса ПЭ. Статистически достоверных различий в полученных результатах между обеими группами обнаружено не было. Наконец, S. Hasan et al. [27] наблюдали 96 пациентов с явной ПЭ и показали, что улучшение неврологического статуса при монотерапии лактулозой (особенно в начальных стадиях) было более выраженным, чем при применении комбинации лактулозы и рифаксимины.

С учетом неоднозначности полученных результатов более справедливой представляется точка зрения, которая рассматривает монотерапию лактулозой как терапию первой линии, а комбинацию лактулозы и рифаксимины — как схему лечения второй линии, к которой должны быть соответствующие показания [18]. Так, Европейская ассоциация по изучению печени (European Association for the Study of the Liver) и Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases) рассматривают лактулозу как препарат первого выбора для лечения и профилактики эпизодически возникающей явной ПЭ. Рифаксимин добавляется для профилактики рецидивов явной ПЭ [28].

Все вышеперечисленные показания к назначению лактулозы считаются официально разрешенными в Российской Федерации. Приводимые ниже показания являются в нашей стране показаниями off-label, но считаются правомочными в ряде других стран.

Отмечено, что лактулоза в низких дозах может применяться как *пребиотик*, способствуя увеличению содержания в кишечнике бифидобактерий и лактобактерий, угнетая рост патогенных микроорганизмов (клубридий, сальмонелл, кампилобактера и др.) и укрепляя защитный барьер слизистой оболочки кишечника [29, 30].

Как известно, антибиотик азитромицин вызывает рост патогенных бактерий (в частности, стрептококков) в кишечнике. С использованием метода секвенирования 16S-рибосомальной РНК было показано, что одновременное применение лактулозы повышает содержание сахаролитических бактерий (лактобактерий, энтерококков, анаэробов) и препятствует в таких случаях колонизации кишечника оппортунистической патогенной микрофлорой [31]. Положительное воздействие лактулозы на кишечную микробиоту обуславливает также целесообразность ее применения у больных сахарным диабетом 2-го типа [32].

Рандомизированное контролируемое исследование, проведенное Н. Yuanchao et al. [33], показало, что добавление лактулозы к ПЭГ при *подготовке к колоноскопии* достоверно улучшало качество очищения толстой кишки и частоту последующего обнаружения аденом (особенно размерами

менее 5 мм) по сравнению с подготовкой к колоноскопии с помощью ПЭГ в комбинации с плацебо. Метаанализ 18 исследований, включавших 2274 пациентов, подтвердил, что подготовка к колоноскопии с использованием комбинации ПЭГ и лактулозы оказалась более качественной по сравнению с изолированным применением ПЭГ. Кроме того, в случаях использования комбинации ПЭГ и лактулозы у больных реже возникали боли в животе, тошнота и рвота [34]. В двух сравнительных исследованиях было показано, что по качеству подготовки к колоноскопии и переносимости лактулоза превосходит ПЭГ [35, 36].

Запоры часто возникают у больных, получающих *наркотические анальгетики*. Применение лактулозы в дозе 10 мл 2 раза в день эффективно предотвращало возникновение запоров у больных со злокачественными новообразованиями, получавших наркотические анальгетики в связи с выраженным болевым синдромом [37, 38].

Запоры также нередко оказываются серьезной проблемой у больных отделений интенсивной терапии, находящихся на *искусственной вентиляции легких* (ИВЛ). Было показано, что у таких больных в случае назначения им лактулозы по сравнению с пациентами, не получавшими ее, отмечались достоверно более высокая частота актов дефекации в день (1,3 и 0,7 соответственно; $p < 0,0001$), достоверно меньший процент дней без дефекации (33,1 и 62,3 %; $p < 0,0001$), более выраженное снижение показателей Шкалы оценки последовательной органной недостаточности (SOFA) (–4 и –1 соответственно; $p = 0,036$) [39].

Нарушения функции кишечника являются частым осложнением ранней стадии *острого панкреатита*. В рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном у 73 больных со средней формой острого панкреатита, было отмечено, что на фоне применения лактулозы функция кишечника улучшалась через 7 дней лечения. При этом снижался уровень воспалительных цитокинов в сыворотке, уменьшался индекс проницаемости слизистой оболочки кишечника, повышалось содержание бифидобактерий и уровень короткоцепочечных жирных кислот [40].

К преимуществам лактулозы относятся высокий профиль безопасности (в частности, отсутствие лекарственного взаимодействия, что является особенно важным у коморбидных пациентов), а также возможность длительного применения.

Таким образом, помимо официально разрешенных показаний к назначению лактулозы в Российской Федерации, к которым относятся функциональный запор (в том числе у детей, пожилых людей, беременных и женщин в послеродовом периоде), обстипационный вариант СРК, необходимость смягчения консистенции кала при геморрое и трещинах заднего прохода, после операций на толстой кишке и аноректальной области, планируются к регистрации ряд показаний (подготовка

к колоноскопии, нарушения состава кишечной микробиоты, профилактика запоров у онкологических больных, получающих наркотические анальгетики, а также у пациентов, находящихся на ИВЛ).

Возможно, что со временем, с учетом высокой эффективности и безопасности лактулозы, эти показания также перейдут в разряд официально разрешенных на территории России.

Литература / References

1. *Pranami D., Sharma R., Pathak H.* Lactulose: A prebiotic, laxative and detoxifying agent. *Drugs Ther Perspect.* 2017;33(5):228–33. DOI: 10.1007/s-40267-017-0386-z
2. *Kasugai K., Iwai H., Kubayama N., Yoshikawa A., Fukudo S.* Efficacy and safety of a crystalline lactulose preparation (SK-1202) in Japanese patients with chronic constipation: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study. *J Gastroenterol.* 2019;54(6):530–40. DOI: 10.1007/s00535-018-01545-7
3. *Piche T., Dapoigny M.* Comparative efficacy and safety of lactulose plus paraffin vs polyethylene glycol in functional constipation: A randomised clinical study. *United European Gastroenterol J.* 2020;8(8):923–32. DOI: 10.1177/2050640620937913
4. *Cao Y., Liu S.-M.* Lactulose for the treatment of Chinese children with chronic constipation: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(52):e13794. DOI: 10.1097/MD.00000000000013794
5. *Poddar U., Singh S., Pawaria A., Srivastava A., Yachha S.* Aetiological spectrum, clinical differentiation and efficacy of polyethylene glycol over lactulose in children with constipation: Experience of 316 cases. *Pediatr Child Health.* 2019;55(2):162–7. DOI: 10.1111/jpc.14099
6. *Velvizhy R., Somasundaram G., Kawsalliya R.K., Pradha V., Dhivya R.* Evaluation of management of functional constipation in children among South Indian population – cross sectional study. *J Pharm Negat.* 2022;13(6):2277–83. DOI: 10.47750/pnr.2022.13.S06.296
7. *Pont L.G., Fisher M., Williams K.* Appropriate use of laxatives in the older person. *Drugs Aging.* 2019;36(11):999–1005. DOI: 10.1007/s40266-019-00701-9
8. *Ивашкин В.Т., Мнацаканян М.Г., Остапенко В.С., Погромов А.П., Нековаль В.М., Полужктова Е.А. и др.* Диагностика и лечение хронического запора у пациентов пожилого и старческого возраста: согласованное мнение экспертов. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(4):7–20. [Ivashkin V.T., Mnatsakanyan M.G., Ostapenko V.S., Pogromov A.P., Nekoval V.M., Poluektova E.A., et al. Diagnosis and treatment of elderly and senile chronic constipation: An expert consensus. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(4):7–20. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-7-20
9. *Li H., Zhang P., Xue Y.* A comparison of the safety and efficacy of polyethylene glycol 4000 and lactulose for the treatment of constipation in pregnant women: A randomized controlled clinical study. *Ann Palliat Med.* 2020;9(6):3785–92. DOI: 10.21037/apm-20-1674
10. *Huang P., Gou W.L., Wang X.T., Ding Y.L., He J., Wang C.H.* Lactulose oral solution for the treatment of postpartum constipation. *Regul Homeost Agents.* 2016;30(2):523–8.
11. *Meng S., Pan Y., Deng Q., Wang L., Chang Q.* Efficacy and safety of lactulose on the treatment of puerperal constipation. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2015;95(28):2288–90.
12. *Zhou Y., Yang X., Fan L., Zhu Y., Jiang Y., Li Z., et al.* Observations on the curative effect of lactulose for postpartum constipation based on a large sample study. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(10):19167–71.
13. *Flamm S.L.* Complications of cirrhosis in primary care: Recognition and management of hepatic encephalopathy. *Am J Med Sci.* 2018;356(3):296–303. DOI: 10.1016/j.amjms.2018.06.008
14. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Куценко Е.А., Манукьян Г.А. и др.* Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(6):56–102. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kitsenko E.A., Manukyan G.V., et al. Clinical recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on diagnosis and treatment of liver fibrosis, cirrhosis and their complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(6):56–102. (In Russ.)].
15. *Elwir S., Rahimi R.S.* Hepatic encephalopathy: An update on the pathophysiology and therapeutic options. *J Clin Transl Hepatol.* 2017;5(2):142–51. DOI: 10.14218/JCTH.2016.00069
16. *Wang J.Y., Bajaj J.S., Wang J.B., Shang J., Zhou X.M., Guo X.L., et al.* Lactulose improves cognition, quality of life, and gut microbiota in minimal hepatic encephalopathy: A multicenter, randomized controlled trial. *J Dig Dis.* 2019;20(10):547–56. DOI: 10.1111/1751-2980.12816
17. *Dhiman R.K., Thumburu K.K., Verma N., Chopra M., Rath S., Dutta U., et al.* Comparative efficacy of treatment options for minimal hepatic encephalopathy: A systematic review and network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(4):800–12.e25. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.08.047
18. *Rahimi S., Brown K.A., Flamm S.L., Brown R.S.* Overt hepatic encephalopathy: Current pharmacologic treatments and improving clinical outcomes. *Am J Med.* 2021;134(11):1330–8. DOI: 10.1016/j.amjmed.2021.06.007
19. *Hudson M., Schuchman M.* Long-term management of hepatic encephalopathy with lactulose and/or rifaximin: A review of the evidence. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019;31(4):434–45. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001311
20. *Aires F.T., Ramos P.T., Bernardo W.M.* Efficacy of lactulose in the prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients presenting gastrointestinal bleeding. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2016;62(3):243–7. DOI: 10.1590/1806-9282.62.03.243
21. *Moon A.M., Kim H.P., Jiang Y., Lupu G., Bissram J.S., Barritt A.S., et al.* Systematic review and meta-analysis on the effects of lactulose and rifaximin on patient-reported outcomes in hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol.* 2023;118(2):284–93. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002008
22. *Moneim M.A., Abdelaziz D.H., Nagy Y.I., Baki A.A., Attia A.S., Sabry N.* Rifaximin microbial resistance and its efficacy and safety as a secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Int J Clin Pract.* 2021;75(11):e14807. DOI: 10.1111/ijcp.14807
23. *Eriksen P.L., Djernes L., Vilstrup H., Ott H.* Clearance and production of ammonia quantified in humans by constant ammonia infusion – the effects of cirrhosis and ammonia-targeting treatments. *J Hepatol.* 2023;79(2):340–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.042
24. *Fu J., Gao Y., Shi L.* Combination therapy with rifaximin and lactulose in hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17(4):e0267647. DOI: 10.1371/journal.pone.0267647
25. *Butt N.I., Butt U.I., Kakar A.A.T.K., Malik T., Siddiqui A.M.* Is lactulose plus rifaximin better than lactulose alone in the management of hepatic encephalopathy? *J Coll Physicians Surg Pak.* 2018;28(2):115–7. DOI: 10.29271/jcpsp.2018.02.115

26. Ahire K., Sonawale A. Comparison of rifaximin plus lactulose with the lactulose alone for the treatment of hepatic encephalopathy. *J Assoc Physicians India*. 2017;65(8):42–6.
27. Hasan S., Datta S., Bhattacharjee S., Banik S., Saha S., Bandyopadhyay D. A randomized controlled trial comparing the efficacy of a combination of rifaximin and lactulose with lactulose only in the treatment of overt hepatic encephalopathy. *J Assoc Physicians India*. 2018;66(1):32–6.
28. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2022;77(3):807–24. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.06.001
29. Karakan T., Tuohy K.M., Janssen-van Solingen G. Low-dose lactulose as a prebiotic for improved gut health and enhanced mineral absorption. *Front Nutr*. 2021;8:672925. DOI: 10.3389/fnut.2021.672925
30. Sakai Y., Seki N., Hamano K., Ochi H., Abe F., Masuda K., et al. Prebiotic effect of two grams of lactulose in healthy Japanese women: A randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Benef Microbes*. 2019;10(6):629–39. DOI: 10.3920/BM2018.0174
31. Nikolaou E., Kamilari E., Savkov D., Sergeev A., Zakharova I., Vogazianos P., et al. Intestinal microbiome analysis demonstrates azithromycin post-treatment effects improve when combined with lactulose. *World J Pediatr*. 2020;16(2):168–76. DOI: 10.1007/s12519-019-00315-6
32. Chu N., Ling J., Jie H., Leung K., Poon E. The potential role of lactulose pharmacotherapy in the treatment and prevention of diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:956203. DOI: 10.3389/fendo.2022.956203
33. Yuanhao H., Xueping L., Tao L., Jianping N., Man M. The advantage of polyethylene glycol electrolyte solution combined with lactulose in patients with long interval preparation-to-colonoscopy. *Turk J Gastroenterol*. 2020;31(1):23–9. DOI: 10.5152/tjg.2020.18888
34. Zhang X., Chen Y., Chen Y., Zhu W., Tang C., Lamm S., et al. Polyethylene glycol combined with lactulose has better efficacy than polyethylene glycol alone in bowel preparation before colonoscopy: A meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2023;78:100172. DOI: 10.1016/j.clinsp.2023.100172
35. Jagdeep J., Sawant G., Lal P., Bains L. Oral lactulose vs. polyethylene glycol for bowel preparation in colonoscopy: A randomized controlled study. *Cureus*. 2021;13(4):e14363. DOI: 10.7759/cureus.14363
36. Li C.-X., Guo Y., Zhu Y.-J., Zhu J.-R., Xiao Q.S., Cgen D.-F., et al. Comparison of polyethylene glycol versus lactulose oral solution for bowel preparation prior to colonoscopy. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019:2651450. DOI: 10.1155/2019/2651450
37. Nosek K., Leppert W., Nosek H., Wordliczek J., Onichimowski D.A. Comparison of oral controlled-release morphine and oxycodone with transdermal formulations of buprenorphine and fentanyl in the treatment of severe pain in cancer patients. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2409–19. DOI: 10.2147/DDDT.S141007
38. Leppert W., Nosek K. Comparison of the quality of life of cancer patients with pain treated with oral controlled-release morphine and oxycodone and transdermal buprenorphine and fentanyl. *Curr Pharm Des*. 2019;25(30):3216–24. DOI: 10.2174/1381612825666190717091230
39. De Azevedo R.P., Freitas F.G.R., Ferreira E.V., De Azevedo L.C.P., Machado F.R. Daily laxative therapy reduces organ dysfunction in mechanically ventilated patients: A phase II randomized controlled trial. *Crit Care*. 2015;19(1):329. DOI: 10.1186/s13054-015-1047-x
40. Wang J., Jiang M., Hu Z., Lei Y., Zhu Y., Xiong H., et al. Lactulose regulates gut microbiota dysbiosis and promotes short-chain fatty acids production in acute pancreatitis patients with intestinal dysfunction. *Biomed Pharmacother*. 2023;163:114769. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114769

Сведения об авторе

Шептулин Аркадий Александрович* — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: arkalshep@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Information about the author

Arkadiy A. Sheptulin* — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: arkalshep@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Поступила: 25.07.2023 Принята: 14.08.2023 Опубликовано: 30.08.2023
Submitted: 25.07.2023 Accepted: 14.08.2023 Published: 30.08.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author