

Zygmunt Zdrojewicz¹, Kamila Zyskowska², Sylwia Wasiuk³

Laktoza zawarta w lekach a nietolerancja laktozy – fakty i mity

Lactose in drugs and lactose intolerance – realities and myths

¹ Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa im. Witelona w Legnicy, Legnica, Polska

² Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu, Wrocław, Polska

³ Szpital Wojewódzki w Opolu, Opole, Polska

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Zygmunt Zdrojewicz, ul. Niedźwiedzia 57/7, 54-232 Wrocław, e-mail: zygmunt.zdrojewicz@wp.pl

Streszczenie

Nietolerancja laktozy to zespół objawów klinicznych występujący po spożyciu laktozy, w którym pojawiają się ból brzucha, biegunka i wzdęcia. Hipolaktazja typu dorosłych jest najczęstszą przyczyną nietolerancji laktozy i wiąże się z fizjologiczną utratą aktywności laktazy w życiu dorosłym. Szacuje się, że w Polsce hipolaktazja występuje u 30% populacji dorosłych. Należy zaznaczyć, że niedobór laktazy nie jest równoznaczny z tym, że u pacjenta wystąpią objawy nietolerancji laktozy. Obecnie wielu pacjentów samodzielnie rozpoznaje u siebie nietolerancję laktozy na podstawie występowania różnych objawów i zaczyna stosować restrykcyjną dietę z wykluczeniem nabiału bez konsultacji z lekarzem. Okazuje się jednak, że w ten sposób stwierdzona nietolerancja laktozy często nie znajduje potwierdzenia po przeprowadzeniu obiektywnych testów. Restrykcyjna dieta może prowadzić natomiast do wielu powikłań. Badania wykazały, że wystąpienie objawów nietolerancji laktozy zależy od dawki spożytego dwucukru, a za dawkę dobrze tolerowaną u większości pacjentów uznaje się 12 g laktozy. Oznacza to, że u wielu pacjentów nie jest konieczne całkowite wyeliminowanie laktozy z diety. Laktoza należy do najczęściej stosowanych substancji pomocniczych w przemyśle farmaceutycznym. Chociaż niektóre badania wykazały, że niewielkie ilości laktozy zawarte w lekach nie wywołują objawów u pacjentów, rola leków w wywoływaniu objawów nietolerancji laktozy nie została do tej pory potwierdzona. Ponadto informacje na temat dokładnej zawartości laktozy w lekach są często ograniczone. Dane te mogłyby jednak pozytywnie wpłynąć na poziom opieki lekarzy nad pacjentami z nietolerancją laktozy oraz zwiększyć przestrzeganie zaleceń lekarskich przez tę grupę pacjentów.

Słowa kluczowe: laktoza, nietolerancja laktozy, substancje pomocnicze

Abstract

Lactose intolerance is a set of clinical symptoms occurring after lactose intake, characterised by abdominal pain, bloating and diarrhoea. Adult-type hypolactasia is the most common cause of lactose intolerance and is associated with the physiological loss of lactase activity in adulthood. Hypolactasia occurs in 30% of the population of Polish adults. It should be noted that the presence of lactase deficiency does not mean that the patient will develop symptoms of lactose intolerance. Currently, many patients self-diagnose lactose intolerance based on the occurrence of various symptoms and begin to apply a restrictive diet, avoiding dairy products without consulting a doctor. Self-reported lactose intolerance is often not confirmed by objective tests. A restrictive diet can, however, lead to complications. Studies have shown that the occurrence of lactose intolerance symptoms depends on the dose of consumed disaccharide, and the dose of 12 g is considered to be well-tolerated in most patients. This means that, for many patients, it is not necessary to completely eliminate lactose from diet. Lactose is one of the most commonly used excipients in pharmaceutical industry. Some studies have shown that small amounts of lactose contained in medicines do not cause symptoms in patients; however, their role in inducing symptoms of lactose intolerance has not been confirmed so far. Moreover, the information on the exact content of lactose in drugs is often limited. This data could positively impact the quality of care for lactose intolerant patients and increase their medication compliance.

Keywords: lactose, lactose intolerance, excipients

WSTĘP

Laktoza to disacharyd składający się z galaktozy i glukozy, naturalnie występujący w mleku większości ssaków. Największe stężenie laktozy występuje w mleku ludzkim i wynosi około 7%. Dla porównania w mleku krowim znajduje się 4,4–5,2% laktozy^(1,2).

W organizmie ludzkim laktoza jest hydrolizowana do jednocukrów – D-glukozy i D-galaktozy, które następnie zostają wchłonięte do krwi. Za rozkład laktozy odpowiedzialny jest enzym laktaza występujący w rąbku szczoteczki jelita cienkiego. Największa jej koncentracja występuje w środkowej części jelita czczego^(1,2).

Aktywność laktazy zmienia się w czasie rozwoju osobniczego. Najwyższe stężenia laktazy występują w okresie okołoporodowym, gdy zdolność do trawienia laktozy występującej w mleku matki jest kluczowa dla przetrwania noworodka. Jednak już po kilku pierwszych miesiącach życia jej stężenia zaczynają spadać. Związane jest to z fizjologicznym zjawiskiem wyciszania aktywności genu odpowiedzialnego za syntezę tego enzymu. Czas oraz szybkość zachodzenia zmian są różne u poszczególnych osób i grup etnicznych⁽³⁾.

Jedynie 30% światowej populacji dorosłych zachowuje zdolność do efektywnego trawienia laktozy. Najwięcej osób z przetrwałą aktywnością laktazy pochodzi z krajów północnej Europy (Skandynawia, Holandia, Wielka Brytania), gdzie wskaźnik ten może dochodzić nawet do 90%. Odwrotne zjawisko obserwuje się wśród populacji Afryki, Ameryki Południowej i Azji, gdzie niedobór laktazy może występować u 70–100% osób^(3,4).

Wykazano, że pojawienie się niedoboru laktazy lub jej przetrwałej aktywności ma podłoże genetyczne i jest związane z występowaniem polimorfizmu genowego. O predyspozycji do hipolaktazji świadczy genotyp 13910 C/C genu promotowego wpływający na ekspresję genu laktazy^(3,4). Obecnie podkreśla się, że utrata aktywności laktazy w wieku dorosłym stanowi typ dziki, a za przetrwałą ekspresję laktazy odpowiada mutacja występująca szczególnie często u potomków populacji, które wcześniej udomowiły bydło, a u których mleko do dziś stanowi ważny składnik pokarmowy^(2,3). Szacuje się, że w Polsce genetyczną predyspozycję do hipolaktazji typu dorosłych wykazuje 30% dorosłych, przy czym objawy nietolerancji laktozy występują u znacznie mniejszej liczby osób⁽⁵⁾.

LAKTOZA W LEKACH

Laktoza zawarta w lekach pełni funkcję substancji pomocniczej. Substancje pomocnicze to substancje chemiczne lub ich mieszaniny, które są wykorzystywane do stworzenia razem z substancją czynną trwałego produktu leczniczego o jak najwyższej jakości. Jako składnik leku nie mogą wywierać efektu farmakologicznego oraz powinny być obojętne w stosunku do substancji czynnych. Spełniają różne funkcje, takie jak nadanie odpowiedniej formy, poprawa wyglądu i smaku farmaceutyku, jego biodostępności oraz stabilności.

Mają także wpływ na szybkość uwalniania i wchłaniania leku w organizmie^(6,7). Laktoza należy do najczęściej stosowanych substancji pomocniczych w przemyśle farmaceutycznym. Szacuje się, że wchodzi w skład około 20% leków przepisywanych na receptę i 6% dostępnych bez recepty⁽⁸⁾. Popularność laktozy wynika m.in. z tego, że jest stosunkowo niedroga i nietoksyczna. Jest chemicznie obojętna, stabilna, a także nie wchodzi w reakcje z substancją czynną oraz innymi składnikami leków. Dostępność laktozy w wielu typach (*grade*) o różnych właściwościach fizycznych umożliwia wybór najodpowiedniejszego składnika dla danego produktu⁽¹⁾. Jest szeroko używana do produkcji tabletek, kapsulek, tabletek do ssania, a także roztworów do wstrzyknięć dożylnych^(1,6,7,9). Jako jeden z bardzo niewielu środków pomocniczych jest stosowana do produkcji środków leczniczych służących do inhalacji⁽¹⁾. Laktoza wykorzystywana w przemyśle farmaceutycznym jako wypełniacz i rozpuszczalnik uzupełnia masę tabletki, granulatu lub roztworu, dzięki czemu umożliwia stworzenie odpowiedniej formy farmaceutyku, gdy substancja czynna użyta jest w bardzo małych ilościach. Laktoza ma także właściwości adsorpcyjne i chroni preparat przed nadmiernym pochłanianiem wilgoci z powietrza^(1,6,7,9). Ponadto, ze względu na jej słodkawy smak, leki mogą być chętniej przyjmowane przez pacjentów^(7,8). Do celów przemysłowych laktoza jest pozyskiwana z serwatki mleka krowiego. W stanie stałym laktoza występuje w postaci białego, bezzapachowego proszku o słodkawym smaku^(1,6).

ZESPÓŁ ZŁEGO WCHŁANIANIA I NIETOLERANCJA LAKTOZY

Zespół złego wchłaniania laktozy (*lactose malabsorption*) definiuje się jako upośledzone wchłanianie laktozy przez jelito cienkie. Może być on rozpoznany za pomocą wodoro- (lub wodorowo-metanowego) testu oddechowego bądź pomiaru stężenia glukozy we krwi po obciążeniu laktozą. Nietolerancją laktozy (*lactose intolerance*) określa się zespół objawów klinicznych występujący po spożyciu laktozy⁽¹⁰⁾. Należy zaznaczyć, że niedobór laktazy – czyli jej niska aktywność w rąbku szczoteczki jelita cienkiego – nie jest równoznaczny z wystąpieniem zespołu złego wchłaniania laktozy. Podobnie rozpoznanie tego zespołu nie oznacza, że u pacjenta wystąpią objawy. Hipolaktazja występuje w trzech odrębnych postaciach: pierwotnej, wrodzonej oraz wtórnej.

Wrodzony niedobór laktazy, który dziedziczony jest autosomalnie recesywnie, to niezwykle rzadka jednostka chorobowa. W literaturze opisano jedynie około 40 przypadków tego schorzenia. Charakteryzuje się ono przede wszystkim występowaniem ostrej biegunki po pierwszym spożyciu mleka u noworodków^(4,10). Pierwotna hipolaktazja, inaczej zwana hipolaktazją typu dorosłych, stanowi najczęstszą przyczynę nietolerancji laktozy i związana jest z opisaną wyżej fizjologiczną utratą aktywności laktazy. Wtórny, inaczej nabyty, niedobór laktazy występuje

w wielu chorobach organicznych jelit, przyczyniających się do uszkodzenia błony śluzowej. Jest to zazwyczaj odwracalna przyczyna nietolerancji laktozy^(2,4). W badaniu przeprowadzonym przez Mądry i wsp. na grupie 200 młodych i zdrowych Polaków wykazano, że w Polsce genetyczna predyspozycja do hipolaktazji występuje u około 30% dorosłych osób. Natomiast zespół złego wchłaniania laktozy, potwierdzony wodorowym testem oddechowym, udokumentowano u 24,5% osób z predyspozycją, co w grupie osób badanych stanowiło 7,7%. Na uwagę zasługuje wystąpienie objawów nietolerancji jedynie u 23% osób z klinicznie potwierdzonym zespołem złego wchłaniania laktozy (po spożyciu 25 g laktozy, czyli około 0,5 l mleka)⁽⁵⁾.

OBJAWY NIETOLERANCJI LAKTOZY

Pacjenci z nietolerancją laktozy skarżą się na bóle brzucha, wzdęcia, wodniste stolce lub biegunki oraz uczucie kruczenia i przelewania w brzuchu. Dolegliwości pojawiają się zazwyczaj do 60–90 minut po spożyciu laktozy⁽¹¹⁾. Do rzadziej występujących dolegliwości mogą należeć: nudności, zaparcia, a także zmęczenie, utrata masy ciała i bóle głowy⁽³⁾. Objawy te wywoływane są przez laktozę niestrawioną w jelicie cienkim i obecną w dalszych częściach przewodu pokarmowego. Za występowanie objawów odpowiadają dwa zjawiska. Niestrawiona laktoza zwiększa ładunek osmotyczny, co skutkuje większą sekrecją wody i elektrolitów do światła jelita. Laktoza ponadto jest fermentowana przez obecne w jelicie bakterie do krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych oraz gazów takich jak wodór, metan oraz dwutlenek węgla⁽¹⁾.

DIAGNOSTYKA NIETOLERANCJI LAKTOZY

Obecnie jedynym obiektywnym testem do pomiaru aktywności enzymu laktazy w jelicie cienkim jest biopsja jelita cienkiego. Jednak ze względu na inwazyjny charakter biopsji, a także nierównomierne rozmieszczenie enzymu w jelicie, nietolerancja laktozy rzadko jest wskazaniem do wykonania tego badania. Do pośrednich testów wykrywających zespół złego wchłaniania laktozy należą pomiar stężenia glukozy we krwi po obciążeniu laktozą oraz wodorowy test oddechowy^(2,3). Pomiaru glukozy we krwi po obciążeniu laktozą dokonuje się u osoby będącej na czczo. Próbkę krwi pobiera się przed podaniem laktozy, a następnie w odstępach 30 minut, aż do 2–3 godzin po spożyciu tego dwucukru. Nieadekwatny wzrost glukozy (zazwyczaj mniej niż 20 mg%) może świadczyć o zespole złego wchłaniania laktozy⁽²⁾. Test ten, choć łatwo dostępny i mało kosztowny, charakteryzuje się niewielką czułością i swoistością, co ogranicza jego szersze zastosowanie⁽³⁾. Metodę z wyboru stanowi obecnie wodorowy (lub metanowo-wodorowy) test oddechowy^(2,3). Polega on na podaniu 25 g laktozy doustnie osobie pozostającej na czczo, a następnie na pomiarach stężenia wodoru w powietrzu wydychanym przed podaniem laktozy i w odstępach 30 minut przez około 4 godziny.

Test uznaje się za pozytywny, gdy przynajmniej w 2 próbkach zawartość wodoru wyniesie ponad 20 ppm. Istnieją badania wykazujące, że test z 12,5 g laktozy może służyć lepszej identyfikacji pacjentów wymagających restrykcyjnej diety, a co za tym idzie – niewłączaniu jej u osób, które tolerują mniejsze dawki laktozy⁽¹²⁾. Do wykrywania predyspozycji do hipolaktazji typu dorosłych służą także badania genetyczne wykrywające genotyp 13910 C/C, jednak nie są one zbyt często wykorzystywane w praktyce klinicznej^(2,3).

TOLEROWANE DAWKI LAKTOZY

Dawka laktozy wywołująca objawy u osób z nietolerancją zależy od wielu czynników, m.in. od aktywności laktazy w śluzówce jelita, szybkości opróżniania żołądka, czasu tranzytu jelitowego czy rodzaju flory bakteryjnej jelit. Znaczenie mają także osobnicze różnice w postrzeganiu bólu oraz czynniki psychospołeczne^(3,13).

Wbrew panującej wśród pacjentów opinii wielu autorów podkreśla, że większość osób z nietolerancją laktozy może spożywać małe ilości laktozy bez wywoływania jakichkolwiek objawów^(4,13,14). W wielu badaniach wykazano, że 12 g laktozy spożytej w pojedynczej dawce (co jest odpowiednikiem szklanki mleka) jest dobrze tolerowane przez większość pacjentów z nietolerancją^(13–15). Badanie przeprowadzone z podwójnie ślepą próbą potwierdziło te wyniki także u osób twierdzących, że znaczne dolegliwości pojawiają się u nich już po spożyciu bardzo małej ilości laktozy w pożywieniu⁽¹⁶⁾. Badania przeprowadzone w Chinach, według rekomendacji National Institutes of Health (NIH), w których pacjentom z nietolerancją podawano laktozę w 3 różnych dawkach – 10, 20 i 40 g, wykazały, że na dawkę 10 g zareagowało objawami poniżej 20% badanych, czyli nawet mniej niż w przypadku placebo (co stanowiło 30%) w innych randomizowanych i kontrolowanych badaniach. Wyszło wniosek, że u pacjentów reagujących na bardzo małe ilości mleka może to być związane z alergią na białka mleka krowiego, a nie z nietolerancją laktozy⁽¹⁷⁾. Ponadto istnieją dowody, że laktoza jest lepiej tolerowana, gdy przyswajaniu towarzyszą inne składniki pokarmowe. Dawka 15–18 g laktozy nie wywołuje zazwyczaj dolegliwości, jeśli mleko przyjmowane jest wraz z innymi rodzajami pożywienia. Niektórzy autorzy dowodzą również, że rozłożenie spożycia laktozy na kilka mniejszych dawek w ciągu dnia pozytywnie wpływa na zmniejszenie występowania objawów^(14,15). Przeprowadzone badania wykazały także, że w przypadku laktozy istnieje zjawisko adaptacji mikroflory jelit do zwiększających się dawek tego dwucukru przy codziennym spożyciu. U osób z nietolerancją laktozy może to powodować stopniową poprawę tolerancji. Zaznacza się jednak, że obecnie istnieje za mało dowodów, by móc uznać ten sposób leczenia nietolerancji laktozy za dostatecznie wiarygodny^(14,15).

Jak podkreśla NIH, obecnie dużym problemem jest samodzielne diagnozowanie u siebie nietolerancji laktozy przez pacjentów. U wielu z tych osób nie występuje zespół

złego wchłaniania laktozy^(13,18). Podobne wyniki otrzymano w 2015 roku Zheng i wsp. w prospektywnym badaniu kohortowym na dużej grupie badanej ($n = 910$). W populacji chińskiej, gdzie blisko 100% dorosłych ma niedobór laktozy, deklarowana przez pacjenta nietolerancja wykazała słaby związek z wystąpieniem objawów w wodorowym teście oddechowym z 20 g laktozy. Po przeprowadzeniu tego testu zespół złego wchłaniania udało się potwierdzić u 76% deklarujących nietolerancję laktozy, a jedynie u 58% wystąpiły objawy. U osób zdrowych objawy po przyjęciu 20 g laktozy wystąpiły u 22%. Wynika z tego, że nawet w populacji, gdzie większość osób ma hipolaktazję, nie u wszystkich występują objawy nietolerancji laktozy i wiele osób toleruje mniejsze jej ilości w pożywieniu⁽¹⁹⁾. Ponadto, jak wykazały badania, subiektywnie stwierdzana przez pacjentów nietolerancja laktozy wiąże się często ze znacznym ograniczeniem spożycia nabiału, a tym samym ze zmniejszeniem dostarczania wapnia i witaminy D. Przekłada się to na częstsze występowanie zmniejszonej masy kostnej, osteoporozy oraz związane z tym powikłania^(13,20). Nicklas i wsp. wykazali, że u tych osób znacznie częściej rozpoznaje się cukrzycę i nadciśnienie niż u osób, które nie zgłaszają u siebie występowania nietolerancji⁽²⁰⁾. Stwierdzono także, że zarówno subiektywna nietolerancja, jak i obiektywnie potwierdzony zespół złego wchłaniania i związana z tym dieta wykluczająca nabiał wiążą się z obniżoną subiektywną oceną jakości życia⁽²¹⁾. Dlatego istotne jest odpowiednie diagnozowanie pacjentów za pomocą obiektywnych testów oraz informowanie tych osób, że w większości przypadków nie jest konieczne całkowite wyeliminowanie laktozy z diety.

TOLERANCJA LAKTOZY W LEKACH

Znaczenie laktozy zawartej w lekach w wywoływaniu objawów nietolerancji nie jest do końca znane. W literaturze można odnaleźć niewiele badań odnoszących się do tego zagadnienia, mimo że problem nietolerancji laktozy jest coraz szerzej dyskutowany na całym świecie.

Zawartość laktozy w lekach jest różna, zazwyczaj wynosi 100–200 mg i nie przekracza 400 mg na tabletkę lub kapsułkę (tab. 1)⁽⁸⁾. U pacjentów przyjmujących kilka leków zawierających laktozę dawka ta jest odpowiednio większa, jednak rzadko się zdarza, aby przekraczała 2 g na dzień⁽¹⁾. Ocena ilości laktozy przyjmowanej w lekach może sprawiać trudności ze względu na to, że wielu producentów wciąż nie zamieszcza dokładnych informacji na temat zawartości laktozy w charakterystyce produktu leczniczego. Ponadto ilość laktozy różni się w zależności od rodzaju leku, producenta i dawki, a różnice pomiędzy lekiem oryginalnym a lekami generycznymi mogą być znaczne (tab. 1)⁽²²⁾. Nie można również w łatwy sposób przewidzieć, jak zmieni się ilość laktozy w danym produkcie leczniczym w zależności od dawki substancji czynnej – w niektórych tabletkach ilość laktozy wzrośnie wraz z dawką, w innych zmniejszy się, a w części przypadków pozostanie bez większych zmian.

Autorzy nie są zgodni, czy tak małe dawki laktozy mogą wywołać objawy nietolerancji. Do tej pory nie przeprowadzono badań populacyjnych, doniesienia na ten temat są nieliczne, a badania – często mało aktualne. W literaturze istnieje kilka opisów przypadków ciężkiej biegunki wywołanej lekami zawierającymi laktozę^(23–25). Petrini i wsp. przytoczyli przypadki dwóch kobiet z chorobą Gravesa–Basedowa, u których po włączeniu tyreostatyku wystąpiła ciężka biegunka wymuszająca odstawienie leku. Po wprowadzeniu do leczenia tyreostatyku niezawierającego laktozy objawy żołądkowo-jelitowe nie występowały. U obu kobiet nietolerancja laktozy została potwierdzona za pomocą wodorowego testu oddechowego⁽²³⁾. Z kolei Yagoda opisał nietolerancję na kolejny lek u pacjentów chorych na raka prostaty leczonych flutamidem. Objawy żołądkowo-jelitowe ustępowały całkowicie po zaprzestaniu przyjmowania leku, a także były mniejsze przy zastosowaniu laktazy⁽²⁴⁾. Choć autorzy tych prac jedynie podejrzewają, że za objawy mogła odpowiadać laktoza, a przypadki te są bardzo nieliczne, nie należy wykluczać, że istnieją osoby bardzo wrażliwe, reagujące nawet na tak niewielkie dawki jak 200 mg. Hertzer i wsp. w 1996 roku zaobserwowali, że bardzo małe dawki laktozy, tj. 2 g, nie wywołują znacznych różnic w wodorowym teście oddechowym w porównaniu z placebo. Chociaż oznaki zespołu złego wchłaniania w teście oddechowym zaczynały występować po spożyciu 6 g laktozy, to objawy

Nazwa substancji czynnej	Nazwa handlowa leku	Dawka leku [mg]	Ilość laktozy w leku [mg]
Atorwastatyna	Sortis	10	27,25
		80	218
	Atrox	10	38,12
		80	304,96
Tiamazol	Metizol	5	94
		5	200
	Thyrozol	20	185
Bisoprolol	Bisocard	5	120
		10	115
	Bisoratio	5	135,20
		10	130
Ramipril	Axtil	2,5	158,8
		5	96,47
		10	193,2
	Vivace	2,5	150
		5	92
		10	184
Flutykazon propionianu	Flutixon	0,125	25
		0,250	25
Lewocetyryzyna	Zyx	5	79
	Lirra	5	60,27

Tab. 1. Przykładowe często stosowane leki wraz z zawartością laktozy, na podstawie charakterystyki produktu leczniczego

nietolerancji pacjenci odczuwali dopiero po przyjęciu 12 g laktozy⁽²⁶⁾. Podobne wyniki otrzymali w 2008 roku włoscy badacze, którzy przeprowadzili badanie w układzie naprzemiennym z próbą podwójnie ślepą na grupie 77 osób z potwierdzoną nietolerancją laktozy. Pacjentom podawano kapsułki zawierające 400 mg laktozy lub 400 mg placebo, a następnie przeprowadzano wodorowy test oddechowy oraz oceniono nasilenie objawów nietolerancji za pomocą skali VAS (*visual-analogue scale*). Pomiędzy grupami nie zaobserwowano znaczących różnic w wynikach testu oddechowego oraz w ocenie nasilenia objawów. Podobne wyniki otrzymano u osób, które przed badaniem twierdziły, że zawarta w lekach laktoza miała wpływ na występowanie objawów nietolerancji. Może to sugerować, że osoby te często omyłkowo łączyły pojawienie się objawów żołądkowo-jelitowych występujących z innymi przyczyn z przyjęciem leku zawierającego laktozę⁽⁸⁾.

ZASTĘPSTWO DLA LAKTOZY W LEKACH

Poza laktozą funkcję wypełniaczy mogą pełnić także inne substancje, takie jak skrobia, sacharoza, glukoza, mannitol, celuloza mikrokrystaliczna⁽⁷⁾. Należy jednak pamiętać, że każda substancja pomocnicza wpływa na wiele właściwości leku, np. rozpuszczalność w wodzie, szybkość wchłaniania leku czy biodostępność. Powoduje to, że modyfikacja w składzie leku może znacznie zmienić jego właściwości fizykochemiczne, co wymaga przeprowadzenia nowych, często czasochłonnych i kosztownych badań fizykochemicznych oraz biofarmaceutycznych⁽⁷⁾. Substancją wypełniającą o innych właściwościach niż laktoza jest skrobia, która w zależności od postaci może być nierozpuszczalna lub charakteryzować się dużą zdolnością do pęcznienia. Dlatego często pełni funkcję substancji rozsadzającej, powodując bardzo szybki rozpad tabletki i przyspieszone uwalnianie substancji czynnej^(1,6).

Należy pamiętać, że inne substancje pomocnicze mogą mieć różne działania niepożądane. Sacharoza, stanowiąca częsty składnik tabletek do ssania, niekorzystnie wpływa na stan zębów oraz może wywoływać objawy niepożądane u chorych na cukrzycę lub z glukozo-galaktozowym zespołem złego wchłaniania. Z kolei mannitol, wykorzystywany do produkcji roztworów do wstrzykiwań, tabletek podjęzykowych czy tabletek do ssania, może powodować podrażnienie żołądka i jelit, a w ich efekcie – biegunki. Opisano także przypadki reakcji anafilaktycznych⁽⁹⁾. Zastąpienie laktozy w lekach alternatywną substancją jest możliwe, ale jej obecność może wywołać inne objawy niepożądane. Ponadto obecnie dostępne są leki generyczne pozbawione laktozy. Należy o tym pamiętać w rozmowach z pacjentami cierpiącymi na znacznie nasiloną nietolerancję laktozy.

PODSUMOWANIE

Hipolaktazja występuje u około 70% światowej populacji dorosłych, ale nietolerancja laktozy i związane z nią objawy

występują znacznie rzadziej. Ponadto, jak wykazały badania, wiele osób ze zdiagnozowaną nietolerancją laktozy może spożywać małe ilości laktozy bez wystąpienia jakichkolwiek objawów. Dieta pozbawiona nabiału jest obciążona wieloma powikłaniami, dlatego należy dążyć do potwierdzenia nietolerancji laktozy za pomocą obiektywnych testów oraz informować pacjentów, że całkowite wyeliminowanie tego dwucukru z diety często nie jest potrzebne. Istotne dla pacjentów mogą okazać się także informacje o sposobach zwiększenia tolerowanej dawki laktozy, takich jak spożywanie nabiału w obecności innych składników pokarmowych i rozłożenie spożywanego nabiału na kilka mniejszych porcji w ciągu dnia. Rola leków w wywoływaniu objawów nietolerancji laktozy nie została do tej pory potwierdzona. Pomimo że istnieją badania dowodzące bezpieczeństwa stosowania leków u osób z nietolerancją, nie przeprowadzono do tej pory odpowiednich badań populacyjnych, a informacje na temat dokładnej zawartości laktozy w lekach są często ograniczone. Zasadna wydaje się więc dokładna analiza tego problemu w przyszłości. Lekarze powinni pamiętać, że zawartość laktozy w lekach może się różnić w zależności od producenta oraz że istnieją leki generyczne pozbawione tego dwucukru w składzie. Wiedza na temat roli leków w wywoływaniu objawów nietolerancji laktozy może przydać się w codziennej praktyce, a także korzystnie wpłynąć na przestrzeganie przez pacjentów zaleceń lekarskich.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

1. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME (eds.): Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., Pharmaceutical Press, London 2009.
2. Mądry E, Fidler E, Walkowiak J: Lactose intolerance – current state of knowledge. *Acta Sci Pol Technol Aliment* 2010; 9: 343–350.
3. Deng Y, Misselwitz B, Dai N et al.: Lactose intolerance in adults: biological mechanism and dietary management. *Nutrients* 2015; 7: 8020–8035.
4. Lomer MCE, Parkes GC, Sanderson JD: Review article: lactose intolerance in clinical practice – myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 93–103.
5. Mądry E, Lisowska A, Kwiecień J et al.: Adult-type hypolactasia and lactose malabsorption in Poland. *Acta Biochim Pol* 2010; 57: 585–588.
6. Janicki S, Fiebig A, Sznitowska M (eds.): Farmacja stosowana. Podręcznik dla studentów farmacji. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002.
7. Wesolowski M: Niezgodności fizykochemiczne między składnikami produktów leczniczych. *LAB Laboratoria, Aparatura, Badania* 2012; 17: 19–22.
8. Montalto M, Gallo A, Santoro L et al.: Low-dose lactose in drugs neither increases breath hydrogen excretion nor causes gastrointestinal symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1003–1012.
9. Nagpal N, Kaur P, Kumar R et al.: Pharmaceutical diluents and their unwanted effects: a review. *Bull Pharm Res* 2016; 6: 45–49.

10. Mądry E, Krasieńska B, Walkowiak J et al.: Hipolaktazja, zespół złego wchłaniania laktozy, nietolerancja laktozy. *Fam Med Prim Care Rev* 2011; 13: 334–336.
11. Marasz A: Częstość i obraz kliniczny hypolaktazji u dzieci, młodzieży i studentów ze Szczecina. *Pom J Life Sci* 2015; 61: 207–213.
12. Argnani F, Di Camillo M, Marinaro V et al.: Hydrogen breath test for the diagnosis of lactose intolerance, is the routine sugar load the best one? *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6204–6207.
13. Suchy FJ, Brannon PM, Carpenter TO et al.: National Institutes of Health Consensus Development Conference: lactose intolerance and health. *Ann Intern Med* 2010; 152: 792–796.
14. Shaukat A, Levitt MD, Taylor BC et al.: Systematic review: effective management strategies for lactose intolerance. *Ann Intern Med* 2010; 152: 797–803.
15. Levitt M, Wilt T, Shaukat A: Clinical implications of lactose malabsorption versus lactose intolerance. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 471–480.
16. Suarez FL, Savaiano DA, Levitt MD: A comparison of symptoms after the consumption of milk or lactose-hydrolyzed milk by people with self-reported severe lactose intolerance. *N Engl J Med* 1995; 333: 1–4.
17. Yang J, Deng Y, Chu H et al.: Prevalence and presentation of lactose intolerance and effects on dairy product intake in healthy subjects and patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 262–268.e1.
18. Jellema P, Schellevis FG, van der Windt DA et al.: Lactose malabsorption and intolerance: a systematic review on the diagnostic value of gastrointestinal symptoms and self-reported milk intolerance. *QJM* 2010; 103: 555–572.
19. Zheng X, Chu H, Cong Y et al.: Self-reported lactose intolerance in clinic patients with functional gastrointestinal symptoms: prevalence, risk factors, and impact on food choices. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 1138–1146.
20. Nicklas TA, Qu H, Hughes SO et al.: Self-perceived lactose intolerance results in lower intakes of calcium and dairy foods and is associated with hypertension and diabetes in adults. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 191–198.
21. Casellas F, Aparici A, Pérez MJ et al.: Perception of lactose intolerance impairs health-related quality of life. *Eur J Clin Nutr* 2016; 70: 1068–1072.
22. Zarbock SD, Magnuson B, Hoskins L et al.: Lactose: the hidden culprit in medication intolerance? *Orthopedics* 2007; 30: 615–617.
23. Petrini L, Usai P, Caradonna A et al.: Lactose intolerance following antithyroid drug medications. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 569–570.
24. Yagoda A: Flutamide-induced diarrhea secondary to lactose intolerance. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1839–1840.
25. Manka RL: Exogenous lactase in the treatment of oral acyclovir intolerance. *Am J Ophthalmol* 1989; 108: 733.
26. Hertzler SR, Huynh BC, Savaiano DA: How much lactose is low lactose? *J Am Diet Assoc* 1996; 96: 243–246.