

Закреп у пацієнтів кардіологічного профілю: недооцінений фактор ризику та виклики терапії (Огляд літератури)

О. О. Бондаренко, Т. А. Максимець

ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»

Хронічний закреп, який традиційно розглядався як функціональний розлад шлунково-кишкового тракту, дедалі частіше визнається клінічно значущим чинником серцево-судинного ризику. Дані сучасних епідеміологічних досліджень і метааналізів свідчать про стійку асоціацію між закрепом та підвищеним ризиком великих несприятливих серцево-судинних подій, серцевої недостатності, ішемічного інсульту, венозної тромбоемболії й загальної смертності, особливо у пацієнтів із наявними серцево-судинними захворюваннями. Патофізіологічні механізми цього зв'язку включають гострий гемодинамічний стрес під час напруження, хронічне системне запалення, дисбіоз кишечника, порушення метаболізму триметиламін-N-оксиду, зниження продукції коротколанцюгових жирних кислот і підвищення кишкової проникності. Особливу увагу привертає роль осі «кишечник – серце», а також потенційна плейотропність спільних генетичних і вегетативних механізмів. У контексті сучасних рекомендацій Всесвітньої гастроентерологічної організації (2025) лактулоза розглядається не лише як ефективний осмотичний проносний засіб, а і як пребіотик, здатний впливати на ключові ланки патогенезу серцево-судинних ускладнень, пов'язаних із хронічним закрепом.

Хронічний закреп є недооціненим, але потенційно модифікованим фактором серцево-судинного ризику, який потребує активного виявлення у пацієнтів кардіологічного профілю. Комплексний підхід до корекції функції кишечника, з урахуванням впливу на кишково мікробіоту й системне запалення, може мати важливе значення для покращення прогнозу. Лактулоза, завдяки поєднанню осмотичної та пребіотичної дії, є перспективним терапевтичним засобом у веденні пацієнтів кардіологічного профілю із закрепом, що обґрунтовує доцільність подальших проспективних досліджень.

Ключові слова: хронічний закреп, серцево-судинні захворювання, вісь «кишечник – серце», кишкова мікробіота, серцево-судинний ризик, лактулоза.

Constipation in cardiac patients: an underestimated risk factor and therapy challenges (Literature review)

О. О. Bondarenko, T. A. Maksymets

Chronic constipation, traditionally considered as a functional gastrointestinal disorder, is increasingly recognized as a clinically significant cardiovascular risk factor. The current epidemiological studies and meta-analyses demonstrate a consistent association between constipation and an increased risk of major adverse cardiovascular events, heart failure, ischemic stroke, venous thromboembolism, and all-cause mortality, particularly in patients with preexisting cardiovascular disease. Pathophysiological mechanisms of this association include acute hemodynamic stress during straining, chronic systemic inflammation, intestinal dysbiosis, impaired trimethylamine-N-oxide metabolism, decreased short-chain fatty acid production, and increased intestinal permeability. Of particular interest is the role of the “gut–heart” axis, as well as the potential pleiotropic nature of shared genetic and autonomic mechanisms. In the context of current recommendations of the World Gastroenterology Organization (2025), lactulose is considered not only as an effective osmotic laxative, but also as a prebiotic capable of influencing key links in the pathogenesis of cardiovascular complications which are associated with chronic constipation.

Chronic constipation is an underappreciated but potentially modifiable cardiovascular risk factor that requires active detection in patients with a cardiac profile. A comprehensive approach to correcting intestinal function, taking into account the impact on the intestinal microbiota and systemic inflammation, may be important for improving the prognosis. Lactulose, due to the combination of osmotic and prebiotic action, is a promising therapeutic agent in the management of cardiac patients with constipation, which justifies the feasibility of further prospective studies.

Keywords: chronic constipation, cardiovascular diseases, “gut–heart” axis, intestinal microbiota, cardiovascular risk, lactulose.

Хронічний закреп, який традиційно розглядається як переважно доброякісний розлад шлунково-кишкового тракту, усе частіше визнається індикатором і потенційним рушієм системних захворювань, зокрема серцево-судинних. Цей стан, що характеризується рідкісними (менше ніж 3 рази на тиждень) або ускладненими випороженнями, потребою в напруженні чи фрагментованими та щільними каловими масами, є глобальною проблемою охорони здоров'я, яка уражує

близько 16% дорослого населення світу [1]. Його поширеність значно зростає з віком, а також серед пацієнтів із хронічними захворюваннями, як-от серцевою недостатністю (СН) (17,3–32,2%) та хронічною хворобою нирок (ХХН) (до 38,8% на пізніх стадіях). Історично склалося так, що кардіологія та кардіохірургія зосереджувалися на очевидних факторах ризику, часто ігноруючи значну загрозу, яку становить закреп. Цей огляд має на меті виправити таке упущення шляхом

синтезу нових доказів, які висвітлюють складний зв'язок між здоров'ям кишечника та серцево-судинною системою [2, 37, 38].

Центральною тезою цього аналізу є концепція вісь «кишечник – серце» – складної системи двостороннього зв'язку, в якій стан шлунково-кишкового тракту безпосередньо впливає на серцево-судинну функцію, і навпаки. Зв'язок між закрепом і серцево-судинними подіями (ССП) опосередковується багатогранною взаємодією трьох ключових механізмів: 1) гострих гемодинамічних змін, спричинених нагущуванням; 2) хронічного системного запалення, що походить із кишечника; 3) глибоких змін у складі та метаболічній активності кишкової мікробіоти. Ці механізми створюють патологічний каскад, що перетворює закрп із простого симптому на активного учасника розвитку й прогресування атеросклерозу, артеріальної гіпертензії (АГ) та серцевої недостатності [2, 3].

Особливу тривогу зумовлює висока поширеність закрепу серед пацієнтів, госпіталізованих із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), що сягає 47%. Примітно, що майже половина з цих випадків (46%) розвивається вже після госпіталізації, що вказує на ятрогенний або індукований хворобою характер проблеми. Пацієнт, госпіталізований із приводу гострої ССП, потрапляє в середовище, яке сприяє розвитку закрепу: обмежена рухливість, зміни в дієті, застосування лікарських препаратів (опіоїдів, діуретиків). Гостра ССП, зокрема декомпенсація СН, призводить до зниження перфузії кишечника, що спричиняє набряк стінки кишки та порушення її моторики. Унаслідок цього гостро виниклий закрп накладає додатковий гемодинамічний (нагущування) та запальний (дисбіоз) стрес на вже скомпрометовану серцево-судинну систему. Це перетворює закрп із супутньої патології на активне ускладнення, яке може погіршувати результати лікування та подовжувати терміни госпіталізації [36]. Такий погляд обґрунтовує необхідність проактивного, превентивного ведення функції кишечника як стандартного компонента догляду в кардіологічних відділеннях.

У цьому огляді детально розглянуто епідеміологічні докази, розкрито патофізіологічні механізми та оцінено терапевтичний потенціал лактулози як засобу, що може впливати на ключові ланки такого патологічного зв'язку [1–4].

Накопичені дані великомасштабних обсерваційних досліджень переконливо демонструють, що хронічний закрп є незалежним фактором ризику для широкого спектра несприятливих ССП та смертності. Цей зв'язок виходить за межі спільних факторів ризику, як-от віку, малорухливого способу життя чи дієти, і вказує на наявність глибинних біологічних механізмів [35].

Асоціація з великими несприятливими ССП. Аналіз даних біобанку Великої Британії, що охопив понад 400 тис. учасників, визначив закрп як потужний і незалежний фактор ризику для великих несприятливих ССП (major adverse cardiovascular events – MACE), які є комбінованою кінцевою точкою, що включає гострий коронарний синдром (ГКС), ішемічний інсульт та СН. Згідно з цим дослідженням, особи із закрепом мали значно вищий ризик MACE (із відношенням шан-

сів (ВШ) 2,15), порівняно з тими, хто відзначав нормальне випорожнення. Ця асоціація залишалася статистично значущою навіть після поправки на традиційні фактори ризику, такі як вік, стать, індекс маси тіла, АГ, цукровий діабет та гіперхолестеринемію. Особливо важливим є синергічний ефект закрепу й АГ. Пацієнти з АГ, які також страждали на закрп, мали в 1,68 раза вищі шанси розвитку MACE порівняно з гіпертензивними пацієнтами без закрепу. Ба більше, наявність закрепу у пацієнтів з АГ підвищувала ризик наступної події MACE на 34%. Це свідчить про те, що закрп не просто є маркером ризику, а й активно сприяє прогресуванню ССЗ у вразливих популяціях. Т. Zheng та співавт. також виявили позитивні генетичні кореляції між закрепами та MACE [5].

Зв'язок закрепу не обмежується загальним показником MACE, а поширюється на окремі ССЗ, демонструючи різний ступінь ризику для кожної патології. Численні метааналізи підтверджують стійкий зв'язок, повідомляючи про підвищення ризику ішемічного інсульту на 41–50% в осіб із закрепом [34]. Когортне дослідження ветеранів США (n > 3,3 млн) виявило на 19% вищу частоту ішемічного інсульту [3, 6, 7]. Асоціація із закрепом є особливо сильною для СН. Данське когортне дослідження показало підвищення ризику в 1,52 раза (скориговане відношення ризиків (сВР) 1,52). Дані UK Biobank вказують на ще вищий ризик із ВШ 2,72 [3, 5]. Данська когорта виявила підвищення ризику інфаркту міокарда в 1,24 раза. Дані UK Biobank демонструють ВШ 1,62 для ГКС. У дослідженні ветеранів США повідомлено про вищу на 11% частоту ішемічної хвороби серця [3, 5, 7]. Також закрп асоціюється з підвищенням ризику фібриляції передсердь в 1,27 раза [3, 6]. Зв'язок є надзвичайно сильним для венозної тромбоемболії, зі сВР 2,04 [6]. Продемонстровано підвищення ризику атеросклерозу периферичних артерій в 1,34 раза.

Характер розподілу ризиків між різними ССЗ є показовим. Величина ризику не є однаковою. Наприклад, ВШ для ГКС становить 1,62, тоді як для СН – 2,72, а сВР для венозної тромбоемболії – 2,04 (із піком 4,23 для тромбозу вісцеральних вен).

Традиційний атеросклероз є основним чинником ГКС та ішемічного інсульту. Хоча закрп сприяє цьому процесу через запалення, підвищення ризику є помірним. Натомість патофізіологія СН є складнішою і включає запалення, затримку рідини та зниження перфузії органів. Закрп може посилювати всі ці фактори: системне запалення внаслідок дисбіозу, підвищення внутрішньочеревного тиску від нагущування, що впливає на венозне повернення, а також той факт, що СН викликає закрп, створюючи порочне коло. Це пояснює дуже високе ВШ 2,72.

Тромбоз вісцеральних вен безпосередньо пов'язаний із підвищенням внутрішньочеревного тиску, що зумовлює венозний стаз саме в цьому судинному басейні. Крім того, локалізоване запалення від дисбіотичного, проникного кишечника може створювати протромботичне середовище безпосередньо на місці. Таким чином, характер ризику вказує на багатфакторну модель. Закрп – це не просто загальний промотор атеросклерозу, а багатогранна патологія, різноманітні компоненти

якої (натужування, запалення, дисбіоз) справляють диференційований вплив на різні частини серцево-судинної системи. Це означає, що стратифікація ризику та лікування мають враховувати специфічний серцево-судинний фенотип пацієнта. Для пацієнта із СН або ризиком венозної тромбоемболії лікування закрепу має бути найвищим пріоритетом [3–5].

Вплив закрепу на смертність. Метааналіз 2025 р. з включенням 13 досліджень за участю 3 710 453 пацієнтів демонструє значущу асоціацію між закрепом та смертністю від усіх причин у загальній популяції (ВР 1,10). Цей ризик є суттєво вищим у пацієнтів із ХХН (ВР 1,40) та СН (ВР 1,85) [1]. Дослідження ветеранів США виявило на 12% вищу смертність від усіх причин [7]. Стосовно серцево-судинної смертності, то докази цього зв'язку є менш однозначними. В одному японському дослідженні повідомлено, що низька частота дефекації є значущим ризиком серцево-судинної смерті, тоді як у великому метааналізі не виявлено статистично значущої асоціації для серцево-судинної смертності в загальній популяції або у пацієнтів із ХХН. Ця розбіжність вимагає подальших досліджень для уточнення зв'язку [1, 2].

Патофізіологічні механізми. Епідеміологічні дані, що пов'язують закреп із ССЗ, підкріплюються низкою біологічно правдоподібних механізмів, які пояснюють, як локальна дисфункція кишечника трансформується в системну патологію, що уражає судини та серце. Негативний вплив закрепу на серцево-судинну систему є багатовекторним і включає гострі фізичні стресори, хронічні запальні шляхи, а також спільні генетичні та вегетативні схильності.

Найбільш очевидний зв'язок між закрепом і гострою ССП полягає в гемодинамічних ефектах натужування під час дефекації. Цей акт, відомий як маневр Вальсальви, викликає значне, хоча й тимчасове, підвищення артеріального та внутрішньогрудного тиску. У здорової людини ці коливання тиску зазвичай добре переносяться. Однак у пацієнтів із вже наявними ССЗ такий гострий гемодинамічний стрес може стати тригером для катастрофічних подій. Раптове підвищення тиску може спровокувати загострення застійної СН, виникнення аритмій, розвиток ГКС, розшарування аорти або відрив тромба, що призводить до інсульту. Цей механізм пояснює безпосередній ризик, пов'язаний з епізодами тяжкого закрепу, особливо в пацієнтів старшого віку та з обтяженим кардіологічним анамнезом [2, 3, 6].

Якщо натужування пояснює гострі ризики, то основним механізмом, що пов'язує хронічний закреп із хронічними ССЗ, є зміна кишкової мікробіоти – стан, відомий як дисбіоз. Уповільнення транзиту кишечника вмісту при закрепі створює сприятливі умови для росту певних видів бактерій та зміни метаболічного середовища в товстій кишці. Цей дисбіоз не є пасивним наслідком, а стає активним учасником патологічного процесу, індукуючи атеросклероз, підвищуючи артеріальний тиск і безпосередньо сприяючи ССП через складні метаболічні та запальні шляхи, які будуть детально розглянуті далі [2, 3, 6].

Закреп асоціюється зі станом хронічного, низькоінтенсивного системного запалення, про що свідчить підвищення рівня С-реактивного білка у крові. Це запалення

походить із кишечника. Прозапальні цитокіни, як-от фактор некрозу пухлин-альфа та інтерлейкін-6, які залучені до патогенезу порушень моторики кишечника, також є відомими чинниками пошкодження ендотелію й формування атеросклеротичних бляшок. Це створює прямий молекулярний міст між дисфункцією кишечника та атеросклерозом. Такий спільний запальний шлях є особливо актуальним для пояснення підвищеного ризику захворювань периферичних артерій у пацієнтів із закрепом [3, 5].

Зв'язок між закрепом і ССЗ також може пояснюватися спільними базовими факторами ризику, що виходять за рамки способу життя. До них належить дисрегуляція вегетативної нервової системи, яка контролює як моторику кишечника, так і серцевий ритм та артеріальний тиск. Ба більше, новітні дані вказують на спільну генетичну основу. Повногеномні асоціативні дослідження виявили, що закреп має до 27% спільних генетичних факторів ризику з окремими компонентами МАСЕ. Яскравим прикладом є ген *SCN5A*, що кодує натрієвий канал (Nav1.5), який відіграє ключову роль у генерації ритму як у серці, так і в шлунково-кишковому тракті. Втрата функції цього гена через мутації асоціюється одночасно із серцевими аритміями та синдромом подразненого кишечника з переважанням закрепу. Наявність спільної генетичної архітектури, як у випадку із *SCN5A*, фундаментально змінює наше розуміння взаємозв'язку між закрепом та ССЗ. Це переводить його зі звичайної асоціації в площину потенційного плейотропного синдрому, де один генетичний дефект може проявлятися одночасно і в кишечнику, і в серці. Обсерваційні дослідження показують кореляцію, а механістичні дослідження пропонують шляхи, де закреп викликає ССЗ. Однак генетичні дані вводять третю можливість: спільну першопричину. Ген *SCN5A* є класичним прикладом плейотропії, коли один ген впливає на кілька, на перший погляд, не пов'язаних фенотипових ознак. Це означає, що для певної підгрупи пацієнтів закреп є не просто фактором ризику їхнього серцевого захворювання, а паралельним проявом тієї самої основної генетичної проблеми. Це має глибокі клінічні наслідки. Кардіолог, який оглядає молодого пацієнта з аритмією та історією тяжкого закрепу, повинен розглянути можливість генетичного тестування на каналопатії, пов'язані з *SCN5A*. Такий підхід перетворює шлунково-кишковий анамнез пацієнта з другорядного занепокоєння на первинну діагностичну підказку, що потенційно може призвести до єдиного діагнозу, який пояснює обидва набори симптомів. Це відкриває шлях до майбутнього «кишково-серцевої» клінічної генетики.

Саме через кишковий мікробіом хронічний закреп реалізує свій довгостроковий негативний вплив. Стан дисбіозу, або порушення балансу мікробної спільноти, стійко асоціюється з такими патологіями, як атеросклероз, АГ та СН. Цей стан часто характеризується зміною співвідношення двох домінуючих типів бактерій (*Firmicutes* та *Bacteroidetes*) і загальним зниженням мікробного різноманіття. Наприклад, у пацієнтів з АГ спостерігається нижче мікробне різноманіття та зменшена кількість корисних бактерій, що виробляють коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК). Крім того, в

атеросклеротичних бляшках було виявлено бактеріальну дезоксирибонуклеїнову кислоту, що вказує на можливість безпосередню участь мікробів або їхніх компонентів у формуванні бляшок [4, 8, 10].

Метаболічний шлях триметиламін-N-оксиду (ТМАО) є наріжним каменем осі «кишечник – серце». Певні кишкові мікроби (переважно з типу *Firmicutes*) метаболізують дієтичні попередники, як-от холін та L-карнітин (яких багато в червоному м'ясі, яйцях), утворюючи газ триметиламін (ТМА). Потім фермент печінки хазяїна ФМОЗ перетворює ТМА на проатерогенну молекулу ТМАО [14, 15].

Високі циркулювальні рівні ТМАО сприяють розвитку атеросклерозу через кілька механізмів:

- 1) ТМАО підвищує експресію макрофагальних рецепторів-сміттярів (SR-A, CD36), що призводить до посиленого поглинання холестерину та утворення навантажених ліпідами пінистих клітин – ключового елемента атеросклеротичних бляшок [12];
- 2) ТМАО погіршує здатність організму виводити холестерин зі стінок судин, що сприяє його накопиченню;
- 3) ТМАО підвищує реактивність тромбоцитів, збільшуючи ризик тромбозу, що є кінцевою причиною більшості інфарктів та інсультів [17, 18];
- 4) ТМАО зумовлює судинне запалення й ендотеліальну дисфункцію, роблячи судини більш «липкими» та схильними до розвитку атеросклеротичних бляшок [15].

На противагу ТМАО, КЛЖК (бутират, пропіонат, ацетат) є корисними метаболітами, що утворюються, коли кишкові бактерії (наприклад, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*) ферментують харчові волокна. Їхні захисні ефекти багатогранні [19, 20]. КЛЖК можуть знижувати артеріальний тиск, діючи на рецептори в судинах і нирках, а також через шляхи комунікації «кишечник – мозок» [10, 19]. Вони зміцнюють кишковий бар'єр та модулюють імунну систему, зменшуючи системне запалення. Бутират є основним джерелом енергії для клітин товстої кишки (колоноцитів), підтримуючи цілісність кишечника [10, 20].

Дисбіоз, особливо зменшення кількості корисних бактерій, таких як *Bifidobacterium*, може порушити цілісність стінки кишечника, що призводить до підвищеної проникності, або так званого «дірявого» кишечника. Це дає змогу бактеріальним компонентам, зокрема ліпополісахаридам (ЛПС) із зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій, проникати з кишечника в кровотік. Циркулювальні ЛПС (стан, що називається метаболічною ендотоксемією) запускають потужну запальну відповідь по всьому організму, що безпосередньо сприяє ендотеліальній дисфункції, інсулінорезистентності та прогресуванню атеросклерозу [10, 12].

Серцево-судинний ризик, пов'язаний із мікробіомом, визначається метаболічним виходом усєї мікробної спільноти у відповідь на дієту. Це фундаментально змінює підхід до терапевтичних стратегій – від простих пробіотиків до складнішого «метаболічного перепрограмування» кишечника. Ключовими є метаболіти – ТМАО, КЛЖК, ЛПС – які є біологічно активними мо-

лекулами, що впливають на серцево-судинну систему хазяїна. Утворення цих метаболітів є результатом взаємодії мікробного механізму і дієтичного субстрату. Наприклад, для генерації високих рівнів ТМАО потрібні як бактерії, що виробляють ТМА, так і дотримання дієти, багатой на холін. Для виробництва корисних КЛЖК необхідними є бактерії, що ферментують клітковину, і дієта з високим умістом клітковини. Отже, додавання пробіотика з *Bifidobacterium* (виробник КЛЖК) людині, яка дотримується дієти з низьким умістом клітковини та високим умістом червоного м'яса, може давати мінімальний ефект, оскільки бактеріям бракуватиме необхідного субстрату для роботи. І навпаки, дієта з високим умістом клітковини буде менш ефективною за відсутності необхідних ферментувальних мікробів. Це пояснює, чому загальні пребіотичні/пробіотичні втручання мали неоднозначні результати в дослідженнях ССЗ. Майбутнє полягає в «синбіотичних» підходах, які забезпечують правильні мікроби та правильний субстрат для них, потенційно керуючись метаболічним профілюванням, щоб визначити, що насправді виробляє кишечник пацієнта [4, 10, 13].

Лактулоза як терапевтичний модулятор осі «кишечник – серце». На тлі зростаючого розуміння зв'язку між закрепом, мікробіомом і серцево-судинним ризиком, виникає потреба в терапевтичних стратегіях, що впливають на ключові ланки цього патологічного ланцюга. Лактулоза – давно відомий засіб, що заслуговує на критичну переоцінку не просто як ліки проти симптому закрепу, а як потенційний багатомодальний терапевтичний агент, що націлений на фундаментальні патофізіологічні механізми [32].

Лактулоза – це синтетичний, неабсорбований дисахарид. Її основне клінічне застосування – як осмотичний проносний засіб для лікування закрепу та засіб для зниження рівня аміаку в разі печінкової енцефалопатії. Однак її ключова властивість – нездатність перетравлюватися в тонкій кишці – дозволяє їй досягати товстої кишки в незмінененому вигляді, де вона стає ідеальним пребіотичним субстратом для мікробної ферментації. Ця подвійна дія лежить в основі її потенційних кардіопротекторних властивостей [20–22].

Діючи як пребіотик, лактулоза стимулює ріст і активність корисних бактерій, що призводить до сприятливих змін у кишковому середовищі. Численні доклінічні та клінічні дослідження показують, що навіть у низьких дозах лактулоза сприяє зростанню корисних бактерій, зокрема видів *Bifidobacterium* та *Lactobacillus* [20, 22]. Ферментація лактулози цими корисними бактеріями зумовлює значне збільшення виробництва захисних КЛЖК, переважно ацетату. Хоча лактобацили не виробляють бутират безпосередньо, утворені ними ацетат і лактат можуть використовуватися іншими бактеріями в процесі перехресного живлення для синтезу бутирату [20]. Виробництво КЛЖК знижує рН у товстій кишці, створюючи середовище, несприятливе для багатьох патогенних бактерій (наприклад, деяких видів *Clostridium*), і посилює колонізаційну резистентність – здатність нормальної мікрофлори протистояти заселенню патогенами [20]. Сприяючи росту корисних бактерій та зміцнюючи кишковий бар'єр,

лактоза може зменшити проникність кишечника і, як наслідок, знизити рівень циркулювальних ендотоксинів, як-от ЛПС [21].

Хоча дослідження лактулози спеціально для профілактики ССЗ перебувають на ранніх стадіях, наявні дані є багатообіцяючими. Попереднє ретроспективне дослідження 165 пацієнтів після гострого інфаркту міокарда виявило, що застосування лактулози було незалежно пов'язане зі значно нижчим ризиком МАСЕ під час госпіталізації (скориговане ВШ 0,40, 95% довірчий інтервал [0,16–0,95]). Це найпряміший, хоча й попередній, клінічний доказ [24].

У моделі фототромботичного інсульту на мишах додавання лактулози значно покращило функціональні результати, зменшило об'єм ураження, відновило цілісність кишкового бар'єра та пригнітило запальні реакції як у мозку, так і в кишечнику [21].

Дослідження показало, що 4-тижневе застосування лактулози значно знижувало артеріальний тиск у мишей, які перебували на дієті з високим вмістом солі. Цей ефект був пов'язаний зі зменшенням запалення та збільшенням кількості *Bifidobacterium* [21].

Описано випадок успішного застосування лактулози для лікування гіперамоніємічної енцефалопатії, яка виникла внаслідок тяжкої СН, що вказує на її роль у пом'якшенні метаболічних ускладнень при прогресуючих захворюваннях серця [24].

Кардіопротекторний ефект лактулози, ймовірно, є результатом не одного механізму, а комбінації кількох сприятливих впливів. Лактулоза, як ефективний засіб проти закреп, усуває гострий гемодинамічний стресор у вигляді маневру Вальсальви. Діючи як пребіотик, вона зміщує метаболічний вихід кишечника від виробництва шкідливих метаболітів (таких як ТМАО та ЛПС, витісняючи шкідливі бактерії) до виробництва корисних КЛЖК. Згідно з новою гіпотезою, ферментація лактулози призводить до утворення значної кількості молекулярного водню. Водень є селективним антиоксидантом, здатним нейтралізувати найбільш цитотоксичні активні форми кисню (гідроксильні радикали), які відіграють центральну роль в ішемічно-реперфузійному пошкодженні, що лежить в основі інсульту та інфаркту міокарда. Це позиціонує лактулозу як потенційні «проліки», а саме – ендогенний антиоксидант [27].

Лактулоза може бути унікально потужним терапевтичним інструментом для осі «кишечник – серце», оскільки вона одночасно впливає як на гострі механічні (натужування), так і на хронічні метаболічні (дисбіоз) чинники серцево-судинного ризику, пов'язані із закрепом. Більшість втручань спрямовані на певний аспект. Наприклад, інший тип проносного (стимулювальний) може розв'язати проблему натужування, але не вплине на основний дисбіоз. Пробиотик може допомогти при дисбіозі, але є недостатньо потужним для усунення важкого механічного закреп. Лактулоза поєднує властивості осмотичного проносного й потужного пребіотика, що забезпечує її одночасний вплив на обидва напрямки. Вона усуває фізичну обструкцію та натужування, водночас фундаментально переформатує мікробну екосистему, роблячи її менш запаль-

ною й метаболічно сприятливішою. Додатковий, новий механізм виробництва водню забезпечує третю, пряму антиоксидантну перевагу на місці ішемічного пошкодження. Отже, лактулоза не просто проносний засіб, який випадково є пребіотиком. Її клінічна корисність у цьому контексті зумовлена синергією цих дій. Це одна молекула, що забезпечує багатовекторну атаку на патологію осі «кишечник – серце». Це переконливо обґрунтовує пріоритетність лактулози над іншими проносними засобами в пацієнтів із ССЗ із закрепом і створює вагомі підстави для розробки великомасштабних рандомізованих контрольованих досліджень для перевірки її ефективності у вторинній профілактиці [20, 27].

Синтез наявних доказів дає змогу сформулювати практичні клінічні рекомендації та визначити перспективні напрямки для майбутніх досліджень. Це вимагає зміни парадигми в підході клініцистів до закреп у пацієнтів із серцево-судинним ризиком та окреслює критичні наступні кроки для валідації терапевтичного потенціалу кишково-орієнтованих втручань, таких як застосування лактулози.

Лікарі, особливо кардіологи й лікарі загальної практики, повинні активно виявляти та документувати хронічний закреп як модифікований серцево-судинний фактор ризику, нарівні з курінням або дисліпідемією. Звичайне оцінювання частоти та характеру випорожнень має стати рутинною частиною збору анамнезу в пацієнтів кардіологічного профілю [2].

Пацієнтів із ССЗ або з високим ризиком їх розвитку слід інформувати про системні наслідки здоров'я кишечника й важливість дієти (багатої на клітковину), адекватної гідратації та фізичної активності для підтримки регулярної функції кишечника [3, 5]. У пацієнтів із встановленими ССЗ, які потребують проносного засобу, лактулозу потрібно розглядати як препарат вибору через її потенційні плейотропні переваги для мікробіому та метаболічного здоров'я, очікуючи на результати подальших клінічних досліджень.

Важливо визнати, що поточні клінічні докази є попередніми й ретроспективними. Крім того, дослідження з використанням менделівської рандомізації не підтвердило причинно-наслідкового зв'язку між генетично передбаченим закрепом та більшістю ССЗ (за можливим винятком фібриляції передсердь). Це засвідчує, що спільні фактори навколишнього середовища (наприклад, дієта) або зворотна причинність можуть відігравати значну роль, яку обсерваційні дослідження не здатні повністю врахувати. Це наголошує на складності проблеми та необхідності обережної інтерпретації даних [24, 28].

Веселітня гастроентерологічна організація (World Gastroenterology Organisation – WGO) опублікувала оновлені Глобальні каскадні рекомендації щодо діагностики та лікування хронічного закреп (2025), які відображають сучасний, ресурс-орієнтований підхід до терапії цього поширеного стану [39].

Ключова особливість – каскадний підхід, що передбачає адаптацію терапевтичної стратегії залежно від наявних ресурсів, від базових до спеціалізованих. Оскільки поширеність закрепів досить висока – закреп уражує кожную п'яту людину у світі – таке оновлення може

суттєво змінити підходи клініцистів до діагностики та лікування пацієнтів у різних закладах.

Згідно з WGO 2025, лікування хронічного закрепу здійснюється поступово і включає 3 етапи. Перший етап передбачає немедикаментозні заходи, а саме: корекцію харчування, адекватне споживання рідини, підвищення фізичної активності. Другий етап актуальний у разі недостатньої ефективності немедикаментозних заходів. При цьому WGO рекомендує застосування осмотичних проносних засобів як препаратів першої лінії фармакотерапії. Серед них лактулоза зазначена як доступний і доказово ефективний варіант, включений до каскадної моделі терапії. Третій етап – стимулювальні проносні засоби: препарати цієї групи (бісакодил, натрію пікосульфат) WGO розглядає винятково як опцію для короточасного застосування – так звану rescue therapy – у випадках недостатньої ефективності попередніх етапів [39].

Ці оновлення наголошують на важливості індивідуалізованого та поетапного підходу до лікування закрепку, а також підтверджують роль лактулози як значущого терапевтичного інструмента з доведеним профілем ефективності й безпеки. Лактулоза залишається ключовим осмотичним проносним засобом у базовому каскаді терапії закрепку, а її застосування обґрунтоване як засіб першої лінії фармакотерапії після неефективності немедикаментозних заходів [39].

Кінцевою метою науковців і клініцистів у вивченні проблеми закрепку в пацієнтів із ССЗ є перехід до майбутнього персоналізованої медицини. У ній оцінювання серцево-судинного ризику пацієнта включатиме аналіз його кишкового мікробіому та метаболізму, а для оптимізації осі «кишечник – серце» та покращення довготривалих результатів призначатимуть індивідуально підібрану дієтичну та пребіотичну/синбіотичну терапію.

Відомості про авторів

Бондаренко Ольга Олександрівна – ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»; тел.: (050) 733-66-62. E-mail: olha.tyshchenko@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2266-5743

Максимець Тетяна Андріївна – ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»; тел.: (097) 747-16-13. E-mail: maksymets.t@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2659-1083

Information about the authors

Bondarenko Olga O. – SNPE “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”; tel.: (050) 733-66-62. E-mail: olha.tyshchenko@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2266-5743

Maksymets Tetiana A. – SNPE “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”; tel.: (097) 747-16-13. E-mail: maksymets.t@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2659-1083

ПОСИЛАННЯ

- Liu B, Wu X, Wang Y, Hu X. Association between constipation and risk of cardiovascular or all-cause mortality: A meta-analysis. *Ann Med.* 2025;57(1):2561803. doi: 10.1080/07853890.2025.2561803.
- Ishiyama Y, Hoshide S, Mizuno H, Kario K. Constipation-induced pressor effects as triggers for cardiovascular events. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2019;21(3):421-5. doi: 10.1111/jch.13489.
- Hassan M, Oladinni D, Singh G, Saleem R, Gopu A, Ghei K, et al. Exploring the link between constipation and cardiovascular risk: Evidence and mechanisms. *Open J Gastroenterol.* 2025;15(9):535-58. doi: 10.4236/ojgas.2025.159049.
- Tang WHW, Kitai T, Hazen SL. Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circulation Research.* 2017;120(7):1183-96. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309715.
- Zheng T, Camargo Tavares L, D'Amato M, Marques FZ. Constipation is associated with an increased risk of major adverse cardiac events in a UK population. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2024;327(4):956-64. doi: 10.1152/ajpheart.00519.2024.
- Sundboll J, Szépligeti SK, Adelborg K, Szentkúti P, Gregersen H, Sørensen HT. Constipation and risk of cardiovascular diseases: A Danish population-based matched cohort study. *BMJ Open.* 2020;10(9):e037080. doi: 10.1136/bmjopen-2020-037080.
- Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK, Thomas F, Lu JL, Yamagata K, et al. Constipation and risk of death and cardiovascular events. *Atherosclerosis.* 2019;281:114-20. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.021.
- Liu W, Wang L, Ou J, Peng D, Zhang Y, Chen W, et al. Gut Microbiota Metabolites and Chronic Diseases: Interactions, Mechanisms, and Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci.* 2025;26(8):3752. doi: 10.3390/ijms26083752.
- Ma J, Li H. The Role of gut microbiota in atherosclerosis and hypertension. *Front Pharmacol.* 2018;9:1082. doi: 10.3389/fphar.2018.01082.
- Yang L, Yang J, Zhang T, Xie X, Wu Q. Gut microbiota: a novel strategy affecting atherosclerosis. *Microbiol Spectr.* 2025;13(8):e0048224. doi: 10.1128/specrum.00482-24.
- Verhaar BJH, Prodan A, Nieuw-dorp M, Muller M. Gut microbiota in hypertension and atherosclerosis: A review. *Nutrients.* 2020;12(10):2982. doi: 10.3390/nu12102982.
- Almeida C, Barata P, Fernandes R. The influence of gut microbiota in cardiovascular diseases—a brief review. *Porto Biomed J.* 2021;6(1):e106. doi: 10.1097/pbj.000000000000106.
- Witkowski M, Weeks TL, Hazen SL. Gut microbiota and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2020;127(4):553-570. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316242.
- Zhang S, Li J, Yi Z, Wu Y, Yang J, Chen D, et al. The gut microbiota (microbiome) in cardiovascular disease and its modulators. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:903570. doi: 10.3389/fcimb.2022.903570.
- Shyshkan-Shyshova KO, Zynych OV. Product of metabolic activity of intestinal microbium trimethylamine-N-oxide (TMAO) – biomarker of progression of atherosclerosis-copy in the heart of the heart. *Int J Endocrinol (Ukraine).* 2022;18(4):231-8. doi: 10.22141/2224-0721.18.4.2022.1177.
- Al Samarraie A, Pichette M, Rousseau G. Role of the Gut Microbiome in the Development of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6):5420. doi: 10.3390/ijms24065420.
- Trøseid M, Andersen GØ, Røsevold TO, Svoldal A. Intestinal microbiota in cardiovascular health and disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(15):1808-21. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.024.
- Xu S, Yang K, Hong P, Liu D, Ma Y, Zhang Y, et al. Role of gut microbiota and their metabolites on atherosclerosis, hypertension and human blood platelet function: A review. *Nutrients.* 2021;13(1):144. doi: 10.3390/nu13010144.
- Mirzahassemi HK, Mirzazadeh S, Khosravi-Darani K, Hosseini M, Vahidi-Yeganeh F, Razi T. Factors affecting gut microbiota and its relationship with cardiovascular diseases: a narrative review. *J Med Bacteriol.* 2024;13(3-4):1-14. doi: 10.5812/jmb-159140.
- Karakan T, Tuohy KM, 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.
- Wang F, He H, Gu S, Zhou M, Wu S, Li X, et al. Lactulose improves neurological outcomes by repressing harmful bacteria and regulating inflammatory reactions in mice after stroke. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:644448. doi: 10.3389/fcimb.2021.644448.
- Gridnev OM. Clinical efficacy of lactulose. *Rational Pharmacother.* 2012;3(24):56-62.

23. Ma C, Han M, Li Y, Pang M, Yang Z, Liu Z, et al. Lactulose modulates the structure of gut microbiota and alleviates colitis-associated tumorigenesis. *Nutrients*. 2022;14(3):649. doi: 10.3390/nu14030649.
24. Strilchuk L. The use of lactulose in the treatment of hepatic encephalopathy: Reduction of ammonia content, laxative effect, correction of dysbiosis. *Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2018;47(1):60.
25. Chen L, Wang F, Ishigami T. Efficacy of lactulose supplementation as a preventive measure for cardiovascular events post myocardial infarction: a preliminary retrospective study. *Research Square* [Preprint]. 2023. doi: 10.21203/rs.3.rs-3195623/v1.
26. Kawaguchi T, Takabatake H, Kushihata T, Kariyasu M, Ota S, Miyamoto M, et al. The efficacy of lactulose for the treatment of hyperammonemic encephalopathy due to severe heart failure. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(2):70. doi: 10.3390/diagnostics10020070.
27. Chen X, Zhai X, Kang Z, Sun X. Lactulose: an effective preventive and therapeutic option for ischemic stroke by production of hydrogen. *Med Gas Res*. 2012;2:3. doi: 10.1186/2045-9912-2-3.
28. Geng X, Geng T, Song J, Tian Y, Liu Y, Zhang Y, et al. Constipation and cardiovascular disease: A two-sample Mendelian randomization analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2023;9:1080982. doi: 10.3389/fcvm.2023.1080982.
29. ClinicalTrials.gov. Effects of lactulose on gut microbiota and metabolism in diabetic constipated patients [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2025. Identifier NCT07065942. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07065942>.
30. Oniszczuk A, Oniszczuk T, Gancarz M, Szymańska J. Role of gut microbiota, probiotics and prebiotics in the cardiovascular diseases. *Molecules*. 2021;26(4):1172. doi: 10.3390/molecules26041172.
31. So D, Whelan K, Rossi M, Morrison M, Holtmann G, Kelly JT, et al. Dietary fiber intervention on gut microbiota composition in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2018;107(6):965-983. doi: 10.1093/ajcn/nqy041.
32. Pranami D, Sharma R, Pathak H. Lactulose: a prebiotic, laxative and detoxifying agent. *Drugs Ther Perspect*. 2017;33:228-33. doi: 10.1007/s40267-017-0384-z.
33. Judkins CP, Wang Y, Jelincic M, Bobik A, Vinh A, Sobey CG, et al. Association of constipation with increased risk of hypertension and cardiovascular events in elderly Australian patients. *Sci Rep*. 2023;13(1):10943. doi: 10.1038/s41598-023-38068-y.
34. Du W, Yang S, Zhou H, Wu Y, Cai Y, Meng H, et al. The association between constipation and stroke based on the NHANES and Mendelian randomization study. *Front Neurosci*. 2023;17:1276032. doi: 10.3389/fnins.2023.1276032.
35. Marques FZ, Mackay CR, Kaye DM. Beyond gut feelings: how the gut microbiota regulates blood pressure. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(1):20-32. doi: 10.1038/nrcardio.2017.120.
36. Namiuchi S, Tanita A, Sunamura S, Onodera K, Ogata T, Noda K, et al. Effect of constipation on readmission for heart failure in patients with acute heart failure. *ESC Heart Fail*. 2024;11(2):819-25. doi: 10.1002/ehf2.14650.
37. Salmoirago-Blotcher E, Crawford S, Jackson E, Ockene J, Ockene I. Constipation and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *Am J Med*. 2011;124(8):714-23. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.03.026.
38. World Heart Report 2023: Confronting the World's number one killer [Internet]. WHF; 2023. 52 p. Available from: <https://www.knowledge-action-portal.com/en/content/world-heart-report-2023-confronting-worlds-number-one-killer>.
39. World Gastroenterology Organisation. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: A global cascade approach to diagnosis and management of chronic constipation [Internet]. WGO; 2025. Available from: <https://www.world-gastroenterology.org/guidelines/constipation/constipation-english>.

Стаття надійшла до редакції 22.12.2025. – Дата першого рішення 25.12.2025. – Стаття подана до друку 29.01.2026