·新药述评与论坛·

新型成人慢性特发性便秘治疗药物乳糖醇

李少强[1,2],李健春[1],张亚同[2],胡　欣[2]
(1 北京大学药学院药事管理与临床药学系,北京 100083;2 北京医院药学部,国家老年医学中心,药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室,北京 100730)

[摘要] 乳糖醇(lactitol)于1985年由诺华公司首次在瑞士注册,商品名为Importal,用于肝性脑病引起的高氨血症。2020年2月12日获美国FDA批准用于治疗成人慢性特发性便秘,商品名为Pizensy。lactitol可增加患者排便频率,治疗成人慢性特发性便秘不劣于鲁比前列酮。其最常见的不良反应为上呼吸道感染、腹胀、腹泻等。本文对lactitol的作用机制、药动学、有效性、安全性等进行综述。

[关键词] 乳糖醇;成人慢性特发性便秘;临床疗效
[中图分类号] R975.3　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2021)16-1451-05

A new therapeutic agent for adult chronic idiopathic constipation, lactitol

LI Shao-qiang[1,2], LI Jian-chun[1], ZHANG Ya-tong[2], HU Xin[2]
(1 *Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Science, Peking University, Beijing* 100083, *China*; 2 *Department of Pharmacy, National Center of Geriatrics, Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application Key Laboratory, Beijing Hospital, Beijing* 100730, *China*)

[**Abstract**] Lactotol was first registered by Novartis in Switzerland in 1985. Its trade name is Importal. It is used for the treatment of hyperammonemia caused by hepatic encephalopathy. On February 12, 2020, it was approved by the US FDA for the treatment of chronic idiopathic constipation in adults. Its trade name is Pizensy. Latitol can increase the defecation frequency of patients, and the treatment efficacy for chronic idiopathic constipation in adults is not inferior to that of rubiprostone. The most common adverse reactions are upper respiratory tract infection, abdominal distension and diarrhea. The mechanism of action, pharmacokinetics, effectiveness, and safety of lactitol were reviewed in this article.

[**Key words**] lactitol; adult chronic idiopathic constipation; clinical efficacy

慢性特发性便秘(chronic idiopathic constipation, CIC)是临床常见疾病,常表现为排便困难、粪便干结、数天甚至1周才排便1次、排便时可有左腹痉挛性疼痛与下坠感。据统计,2019年香港CIC的患病率约为14%,美国约有3 500万CIC患者[1]。北美成年人中CIC的患病率约为2%~27%(平均约为15%)。尤其是在65岁及以上的老年患者中,CIC的患病率随年龄增长而增加。其中,在该年龄组中,有26%的男性和34%的女性主诉便秘[2]。

CIC治疗的总体目标是增加排便频率,改善大便的黏稠度并减轻与排便相关的劳累。针对成人CIC,非药物治疗方法包括饮食和生活方式的调整,如补充纤维、补水、服用益生菌等。药物治疗中聚乙二醇(PEG)是常用的治疗药物,但成人便秘为慢性疾病,需要长期治疗,而聚乙二醇建议使用的时间期限仅为7 d,因此亟需可长期使用且安全有效的药物来满足患者的需求。现将全球已上市治疗CIC的药物汇总,见表1。

[作者简介] 李少强,男,硕士研究生,研究方向:医院药学。E-mail:1811210147@pku.edu.cn。
[通讯作者] 胡欣,男,主任药师,研究方向:医院药学管理。E-mail:huxinbjyy@126.com。

表 1 全球已上市治疗 CIC 药物信息

药物名称	上市年份	靶点	剂量	不良反应	美国	欧盟	日本	中国	警告
lubiprostone	2006	尖端管腔细胞膜上的 2 型氯离子通道	24 μg,*bid*	腹泻、腹痛和腹胀	√	√	√		
PEG	2008	渗透压调节剂	17 g,*qd*,最多 7 d	疏松、水样的大便	√	√	√	√	
linaclotide	2012	鸟甘环化酶 C	145 μg,*qd*	腹泻	√	√	√	√	儿童严重腹泻
plecanatide	2017	鸟甘环化酶 C	3 mg,*qd*	腹泻	√				儿童严重脱水;6 岁以下儿童禁忌
prucalopride	2018	5-羟色胺受体 4	2 mg,*qd*	自杀	√	√		√	
elobixibat	2018	胆汁酸转运体(IBAT)	5 mg,*qd*	腹痛、腹泻			√		
lactitol	2020	渗透压调节剂	20 g,*qd*	上呼吸道感染、腹胀	√				

乳糖醇(lactitol)于 1985 年由诺华公司首次在瑞士注册,商品名为 Importal,随后在欧洲多个国家和地区销售,用于治疗肝性脑病引起的高氨血症。lactitol 与 PEG 相同,均为渗透压调节剂,但由于其耐受性及安全性良好,CIC 患者可长期服用。在美国本品由 Braintree 实验室开发,商品名为 Pizensy,于 2020 年 2 月 12 日获美国 FDA 批准上市,它通过渗透作用,使水渗入小肠,从而在结肠起到通便作用,用于成年 CIC 的治疗。本文就其作用机制、药动学、有效性及安全性等方面进行综述,旨在为药物遴选和临床用药提供参考。

1 基本信息

乳糖醇化学名称为 4-*O*-β-*D*-半乳糖吡喃糖基-*D*-葡萄糖醇,结构式如图 1 所示。其活性成分为乳糖醇一水合物,10 g 乳糖醇等效于 10.5 g 乳糖醇一水合物。乳糖醇一水合物是乳糖的合成单糖衍生物,由半乳糖和山梨糖醇通过糖苷键连接而成。本品为白色至类白色结晶性粉末,易溶于水,微溶于乙醇,为生物药剂学分类系统Ⅲ类(BCSⅢ类)高溶解低渗透性药物。它是一种手性化合物,包含 9 个手性中心,旋光度为 +13.5° ~ +15.5°,分子式为 $C_{12}H_{24}O_{11}\cdot H_2O$,分子量为 362.33[3]。

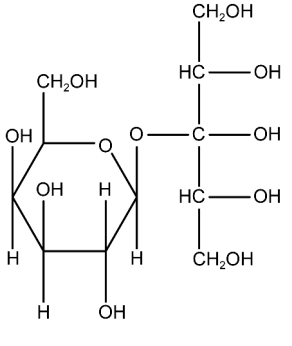


图 1 lactitol 的化学结构式

2 作用机制

乳糖醇是一种口服渗透性泻药,极少被全身吸收,在肠道内不被吸收,而是被结肠微生物代谢成 *D*-半乳糖和 *D*-山梨醇,发酵成有机酸,包括乳酸、甲酸、丙酸、丁酸和乙酸。通过渗透作用,使额外的液体输送到结肠,从而促进了肠道的蠕动,起到通便的作用[3]。

在改善菌群方面,动物研究结果显示,添加益生菌、乳糖醇及其联合应用对小鼠黏膜菌群均有明显的调节作用,并且乳糖醇可明显促进艾克曼菌(*Akkermansia*)在粪便和肠道中的增殖[4];人体试验研究显示,补充乳糖醇后粪便菌群组成发生变化,双歧杆菌显著增加[5]。

3 药动学

本品为口服溶液,有 280 和 560 g 2 种规格。成人推荐剂量为每次 20 g(*qd*);若大便持续松散,则减至 10 g·d^{-1}(*qd*),服用时可将药物溶于 4 ~ 8 盎司(即 120 ~ 250 mL)的水、果汁或饮料(咖啡、茶、苏打水等)中,无需进行剂量个体化给药。与进食条件相比,空腹条件下的血浆峰浓度(C_{max})和药物浓度-时间曲线下面积(AUC)值增加了 2 倍以上[6]。因空腹服药最常见的不良反应是上呼吸道反应(发生率≥3%),所以最好随餐服用;由于乳糖醇在胃内及肠道的渗透通便作用可能会减少同时服用的口服药物的吸收量,故需要在服用前或后 2 h 服用其他口服药物。

3.1 吸收 健康成人单次口服 20 g 乳糖醇后,空腹条件下 C_{max} 为(2 780 ± 1 711) ng·mL^{-1},高脂饮食条件下为(776 ± 253) ng·mL^{-1}。肥胖患者随餐服用乳糖醇可使血浆中全身乳糖暴露血药浓度-时间曲线下面积(AUC_{inf})从(14 941 ± 8 966)降低至(6 019 ± 1 771) ng·h·mL^{-1},即高脂膳食对乳糖醇的暴露量

减少 >50%。在进食条件下,乳糖醇的平均血浆半衰期约为 2.4 h[7],达峰时间(T_{max})为(3.6 ± 1.2) h[6]。

3.2 分布 因乳糖醇在体内吸收较少,无法计算该药物的分布容积。乳糖醇的血浆蛋白结合率及绝对生物利用度未知[6]。

3.3 代谢 在进食和空腹条件下,乳糖醇的中位半衰期分别为 2.5 和 2.2 h[7]。

3.4 排泄 乳糖醇在小肠中的吸收程度最低。未被吸收的乳糖醇预计会在结肠中降解为有机酸,通过粪便排出较少。通过肾脏排泄的途径尚未确定[7]。

4 药物相互作用

乳糖醇可能会减少同时服用的口服药物的吸收量[6]。

5 疗效评价

入组标准:受试者至少满足下列 1 项:至少 25% 的排便期间紧张;至少 25% 的大便出现块状或硬便;至少 25% 的排便服用药物。并且在 2 周的筛查期内,平均不到 3 次完整的自发性排便,自发性排便的粪便性状评分量表(BSFS)评分不超过 6。通过对受试者分析和完全自发排便(CSBM)终点的基线变化进行疗效评估。

终点改善定义为在第 1 个 12 周治疗期至少 9 周内每周有反应,其中至少 3 周发生在前 12 周治疗期的后 4 周内。每周阳性受试者定义为在给定的 1 周内具有≥3 次 CSBM,并且从基线增加 >1 次 CSBM。

研究 301 为乳糖醇与鲁比前列酮治疗成人便秘的安全性和有效性评价,是一项随机、双盲、双模拟、阳性对照、平行、多中心为期 12 周的非劣效性Ⅲ期临床试验(NCT02481947),研究对象为来自 49 个国家或地区的 459 例成年 CIC 患者,平均年龄为 46(18 ~ 87)岁,其中 80% 是女性,66% 是白种人,29% 是黑人。研究时间为 2015 年 5 月 5 日—11 月 16 日。试验组给予乳糖醇 20 g,*qd*;阳性对照组给予鲁比前列酮 24 μg,*bid*。还为受试者提供必可定片剂作为抢救药物,如果有严重不适或在 4 d 内未排便,则遵医嘱服用 5 ~ 10 mg。在 12 周时评估主要疗效终点。根据意向治疗(ITT)人群,确定乳糖醇与鲁比前列酮的非劣效值为 -12.6,47 例受试者对乳糖醇有反应(21.1%),57 例受试者对路比前列酮有反应(25.7%),治疗界限为 -4.6,95% 的置信区间为 -12.5 ~ 3.3。表明乳糖醇治疗 CIC 不劣于鲁比前列酮[8]。

研究 302 为乳糖醇治疗成人便秘的安全性和有效性评价,是一项随机、双盲、安慰剂对照、平行、多中心为期 6 个月的Ⅲ期临床试验(NCT02819297),研究对象为来自 51 个国家或地区的 623 例成年 CIC 患者,平均年龄 52(18 ~ 88)岁,其中 76% 为女性,60% 为白人,31% 为黑人。研究时间为 2016 年 6 月 7 日—2017 年 6 月 19 日。试验组给予乳糖醇每次 20 g(*qd*),与安慰剂组进行比较。过程中若患者出现持续性腹泻或大便稀疏,则剂量减少到每次 10 g(*qd*)。在治疗 12 周时评估主要疗效终点。在第 1 周出现 CSBM 平均频率的改善,并持续到第 12 周。乳糖醇组从基线到第 12 周的 CSBM 平均增加了 0.8 次·周$^{-1}$,比安慰剂组增加了 0.8 次·周$^{-1}$。第 13 ~ 24 周与前 12 周相似。乳糖醇组主要终点的疗效缓解率为 25.1%(n = 73),安慰剂组主要终点的疗效缓解率为 12.9%(n = 39),疗效差异具有统计学意义(P < 0.001),差异性达 12%,95% 的置信区间为 6.0 ~ 18.5,该研究证明了乳糖醇治疗 CIC 的有效性[7]。

研究 303 为乳糖醇治疗成人便秘的安全性评价,是一项开放、多中心、为期 12 个月的Ⅲ期临床试验(NCT02819310)。在参与该研究的 298 例受试者中,有 243 例先前未参与研究 301 或 302,53 例已参与研究 301,2 例已参与研究 302[7]。

6 安全性

乳糖醇的安全性评价也基于 3 个Ⅲ期临床试验的数据:阳性对照试验(研究 301)、安慰剂对照试验(研究 302)及长期开放的安全性研究(研究 303)。安全性评估包括对治疗相关的紧急不良事件(TEAE)、严重不良事件(SAE)、严重 TEAE 的分析,检测患者指标、生命体征和心电图测量。807 例患者中,698 例(86%)患者暴露时间为 3 个月,473 例(59%)患者暴露时间为 6 个月,220 例(27%)患者暴露时间为 12 个月,暴露时间足以评估受试群体的安全性[7]。

研究 301 中,乳糖醇组有 3 例(1.4%)的患者出现 SAE:死亡(与试验药物无关)、腹胀和蜂窝组织炎(与试验药物无关)。鲁比前列酮组中有 5 例(2.3%)患者发生 8 例次 SAE:谷丙转氨酶升高、谷草转氨酶升高、血碱性磷酸酶升高、γ-谷氨酰转移酶升高、胃溃疡、头痛、肢体损伤、滥用[7]。乳糖醇组最常见的不良事件(AEs)是胀气(7.8%)、腹泻(5%)、头痛(2.3%)、血肌酐磷酸激酶升高(2.3%)和腹胀(2.3%)。除胀气外,所有这些事件发生的几

率与鲁比前列酮组相似[8]。乳糖醇组的胃肠胀气发生率高于鲁比前列酮组(7.8% vs 1.4%)。对于65岁以下的受试者,乳糖醇组较鲁比前列酮组发生的TEAE比例低4.8%,而不低于65岁的受试者,乳糖醇组较鲁比前列酮组发生的TEAE比例高16.5%。乳糖醇和鲁比前列酮组发生TEAE的比例在性别、种族、民族之间无显著性差异[7]。

研究302中至少有3%的患者出现不良反应,发生率大于安慰剂组,如上呼吸道感染(包括病毒性上呼吸道感染和鼻咽炎)、胃肠胀气、腹泻、血肌酐磷酸激酶升高、腹胀和血压升高,在乳糖醇组的291例受试者中,至少有74例降低了药物剂量。乳糖醇组中有2例(1%)患者出现严重腹泻,安慰剂组中无严重腹泻;乳糖醇组中有11例患者(3.8%),安慰剂组中有10例患者(3.3%)因不良反应而停止研究。乳糖醇组中有8例(2.7%)发生10例次SAE(6例为消化系统不良反应,包括腹痛、腹泻和腹胀;2例与血压升高有关,高血压的潜在风险尚未确定),安慰剂组中有11例(3.6%)患者报告了12例次SAE。在乳糖醇和安慰剂组中,女性患者的TEAE比例都高于男性患者。乳糖醇和安慰剂组中发生TEAE的比例在性别、种族、民族之间无显著性差异。研究过程中无死亡病例[7]。

研究303中接受乳糖醇(n=298)的受试者在1年中的不良反应发生率≥3%,最常见的为腹泻(7.7%)、腹胀(5.4%)、尿路感染(5.4%)、腹痛(2.7%)、腹胀(2.3%)和上呼吸道感染(2.3%)。其中共有16例(5.4%)出现SAE,与乳糖醇治疗相关的为腹胀4例和腹泻3例,其余的SAE均与研究药物无关,4.4%的患者因不良反应停用药物[8]。1~6个月期间,有82例(27.5%)患者发生了AEs,而7~12个月期间,有39例(16.7%)患者发生了AEs。分析原因可能因7~12月期间患者人数较少234例(78.5%)及受试者可能对不良反应产生耐受性所致。研究过程中无死亡病例[7]。上市后报告偶有过敏反应发生,包括皮疹和瘙痒。

7 毒性

一项针对Tg.rasH2小鼠进行为期26周的致癌性研究中,给予乳糖醇高达2 g·kg^{-1}·d^{-1}(基于体表面积,约为人体每日推荐剂量的0.93倍),未发现与药物相关的肿瘤[6]。Sinkeldam等[9]的研究显示长期使用乳糖醇可观察到与剂量相关的大鼠盲肠的增大。生化结果显示,分别喂饲5%,10%及20%乳糖醇的大鼠血浆碱性磷酸酶水平均升高。试验中尚未观察到睾丸效应或其他肿瘤反应,并且在致畸致突变试验中乳糖醇为完全阴性。

在一项口服饮食致癌性综合研究中,分别给予小鼠0%,2%,5%和10%乳糖醇一水合物的饮食104周。高剂量组雄性和雌性小鼠的平均每日摄入乳糖醇剂量分别约为11和7.5 g·kg^{-1},剂量分别比成人推荐剂量(21 g)高约31和21倍。结果显示乳糖醇具有很好的耐受性。各组非肿瘤、癌前病变和肿瘤性病变的发生率相似,高达10%的乳糖醇一水合物尚未显现出致癌作用及其他毒性[10]。

8 特殊人群用药

8.1 妊娠期 Koeter等[11]发现给予雌性大鼠0%,2%,5%和10%乳糖醇后,总体耐受性良好,没有影响生殖功能,对胎儿的内脏和骨骼的检查也没有发现任何胚胎毒性或致畸效应。Sinkeldam与Koeter[12]合作的另一项研究也显示,连续3代大鼠饲料中添加不超过10%的乳糖醇,对雌雄生殖能力均无不良影响。

目前尚不清楚母体使用是否会导致胎儿暴露于药物。现有数据不足以评估任何与药物相关的重大出生缺陷、流产或不良母婴结局的风险[6]。

8.2 哺乳期 现无证据表明人或动物乳汁中是否含有乳糖醇,尚不确定服用药物后母乳对胎儿及药物对母乳产量的影响。应将母体服用乳糖醇的临床需要以及乳糖醇对母体状况及对婴儿的潜在不利影响一起考虑。

8.3 儿童用药 乳糖醇在儿童患者中的安全性和有效性尚未确定[13]。

8.4 老年用药 在临床试验中接受乳糖醇治疗的807例患者中,202例(25%)年龄不低于65岁,59例(7%)年龄不低于75岁。在老年患者和年轻患者之间尚未观察到乳糖醇的安全性或有效性存在差异。

9 小结

成人CIC给患者带来了巨大的身体重创和精神负担。乳糖醇作为2020年2月12日获FDA批准的新药,具有良好的应用前景。有效性方面,乳糖醇可以增加患者排便次数,并且临床效果不劣于鲁比前列酮。缓解症状方面优于刺激性泻药[14]。安全性方面,乳糖醇最常见的不良反应为上呼吸道感染、腹胀、腹泻。为减少相关症状的发生,建议随餐服用。长期使用可能增加机体对不良反应的耐受性。

并且相对于传统 PEG 疗法可以长期使用,提高患者依从性。乳糖醇具有低血糖指数,对健康人的葡萄糖、胰岛素和 C 肽几乎没有影响[15],由于临床研究中未收集糖化血红蛋白(HbA1c)或空腹血糖,尚不确定乳糖醇是否能在糖尿病患者中安全使用。Li 等[5]的研究结果显示对于糖尿病患者,乳糖醇可能是一种很有前途的益生菌候选药物。针对服用乳糖醇是否会升高患者血压,仍需临床试验进一步证实。

[参 考 文 献]

[1] 中国药科大学学报. 8 大创新药接连获批 癌症新靶点被成功突破[EB/OL]. (2020 - 03 - 20)[2020 - 07 - 05]. http://www.zgykdxxb.cn/jcpu/ch/reader/view_news.aspx? id = 20200320160658001.

[2] WALD A, TALLEY NJ, GROVER S. Etiology and evaluation of chronic constipation in adults[EB/OL]. (2020 - 02 - 26)[2020 - 07 - 05]. https://www.uptodate.com/contents/etiology-and-evaluation-of-chronic-constipation-in-adults? search = Etiology% 20and% 20evaluation% 20of% 20chronic% 20constipation% 20in% 20adults&source = Out% 20of% 20date% 20-% 20zh-Hans &selectedTitle = 1 ~ 150.

[3] FDA. Product quality review(s)[EB/OL]. [2020 - 07 - 05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/211281Orig1s000 ChemR.pdf.

[4] WANG YN. Effects of lactitol on the intestinal microbiota in mice by 16S rRNA sequencing[J]. *China Med Abstracts*(*Internal Medicine*), 2018, 35(3): 168 - 169.

[5] LI XQ, ZHANG XM, WU X, *et al*. Beneficial effects of lactitol on the composition of gut microbiota in constipated patients[J]. *J Digest Dis*, 2020, 21(8): 445 - 453.

[6] FDA. Lactitol[EB/OL]. [2020 - 07 - 05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/211281s000lbl.pdf.

[7] FDA. Multi-discipline review[EB/OL]. [2020 - 07 - 05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/211281Orig1s000 MultidisciplineR.pdf.

[8] FDA. Risk assessment and risk mitigation review(s)[EB/OL]. [2020 - 07 - 05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/211281Orig1s000RiskR.pdf.

[9] SINKELDAM EJ. Subchronic and chronic toxicity/carcinogenicity feeding studies with lactitol in rats[J]. *Int J Toxicol*, 1992, 11(2): 165 - 188.

[10] TIL HP. Chronic toxicity and carcinogenicity study of lactitol in mice[J]. *Int J Toxicol*, 1992, 11(2): 209 - 217.

[11] KOËTER HBWM. Embryotoxicity and teratogenicity studies with lactitol in rats[J]. *Int J Toxicol*, 1992, 11(2): 249 - 257.

[12] SINKELDAM EJ. Multigeneration reproduction study of lactitol in rats[J]. *Int J Toxicol*, 1992, 11(2): 233 - 248.

[13] 伍戈,胡思源,张琪,等. 罗马基金会儿科临床试验小组委员会《儿童功能性便秘药物临床试验建议》解读[J]. 中国新药杂志,2019,28(24):2992 - 2996.

[14] MILLER LE, TENNILÄ J, OUWEHAND AC. Efficacy and tolerance of lactitol supplementation for adult constipation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Exp Gastroente*, 2014, 7(1): 241 - 248.

[15] FDA. Other review(s)[EB/OL]. [2020 - 07 - 05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/211281Orig1s000OtherR.pdf.

编辑:王宇梅/接受日期:2021 - 01 - 15