

Реалии и перспективы лечения хронического запора

И.В. Маев, Е.А. Маевская, С.В. Черемушкин, Ю.А. Кучерявый

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Маев Игорь Вениаминович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, проректор по учебной работе МГМСУ им. А.И. Евдокимова, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Черемушкин Сергей Викторович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Маевская Евгения Андреевна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Контактная информация: evgenia.maevskaja@yandex.ru

Кучерявый Юрий Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Цель обзора. Проанализировать современный подход к фармакотерапии хронического запора с учетом ранее использованных средств и перспектив применения новейших препаратов.

Основные положения. Несмотря на постоянно развивающийся рынок лекарственных слабительных средств и совершенствование методологической базы лечения, хронический запор остается с трудом поддающейся коррекции патологией, распространенность которой в мире составляет около 17%, при этом отмечается тенденция к ее увеличению. Последовательная ступенчатая модификация образа жизни с применением пищевых волокон, осмотических и стимулирующих препаратов (по требованию) и энтерокинетики имеет существенную доказательную базу. Новейшие просекреторные препараты, энтерокинетики и пребиотические препараты являются перспективными группами лекарственных средств, которые активно изучают. Многие инновационные средства пока не апробированы в рандомизированных исследованиях по оценке их эффективности и безопасности, особенно при длительном применении и у разных категорий пациентов (дети, беременные, лица пожилого возраста), в связи с чем в настоящее время не могут быть рекомендованы для лечения запора.

Заключение. При долгосрочном лечении хронического запора наиболее эффективными и безопасными с позиций доказательной медицины являются препараты полиэтиленгликоля, которые можно использовать в педиатрической практике и при лечении беременных.

Ключевые слова: хронический запор, лечение, полиэтиленгликоль.

Realities and prospects of chronic constipation treatment

I.V. Mayev, Ye.A. Mayevskaya, S.V. Cheremushkin, Yu.A. Kucheryavy

The aim of review. To analyze up-to-date approach to pharmacotherapy of chronic constipation with account to established drugs and prospects of newest agents.

Summary. Despite of constantly developing market of pharmacological laxatives and improvement of methodological base of treatment, chronic constipation remains intractable issue with world-wide prevalence of about 17% and tendency to increase. Consecutive stepwise lifestyle modification with application of food fibres, on demand treatment by osmotic and stimulating drugs and application of enterokinetic agents has fundamental evidential base. The newest prosecretory, enterokinetic drugs and prebiotic preparations are perspective groups of pharmaceuticals which are under active investigation. Efficacy and safety of many innovative drugs have not yet been approved by randomized trials, especially at long-term application and in specific patient groups (children, pregnant women, elderly patients), and thus cannot be recommended for treatment of constipation now.

Conclusion. At long-term treatment of chronic constipation polyethyleneglycol drugs are the most effective and safe from standpoints of evidence-based medicine, which can be used in pediatric practice and in pregnant women.

Key words: chronic constipation, treatment, polyethyleneglycol.

Введение

Хронический запор, несмотря на пристальное внимание современной медицины к этой проблеме и постоянное развитие методологической и практической лечебной базы, остается актуальной патологией, с трудом поддающейся коррекции.

Согласно современным представлениям, хронический запор определяется как стойкое или интермиттирующее нарушение функции опорожнения кишечника, сопровождающееся рядом субъективных симптомов [1]. Критерии диагностики хронического запора четко определены еще в 2006 г. Римским консенсусом и не нуждаются в широком освещении [2].

Во всем мире отмечается тенденция к увеличению распространенности этой патологии: по результатам последнего мета-анализа, заболеваемость хроническим идиопатическим запором достигает 17% [3], что сопоставимо с заболеваемостью бронхиальной астмой, сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца в популяции [4]. Стоит отметить, что эта тенденция прослеживается не только в развитых западных странах, но и в азиатском регионе, где проблема относительно новая, однако распространенность хронического запора уже достигает 23% среди женщин и 11% среди мужчин [5, 6].

Реалии лечения хронического запора

Несмотря на все усилия, лечение хронического запора нельзя считать успешным, поскольку значительная часть пациентов не удовлетворены традиционным подходом с использованием *пищевых волокон* (ПВ) и безрецептурных слабительных [7]. Основопологающим поводом для обращения к специалисту служит отсутствие эффекта от самостоятельного лечения (безрецептурные слабительные, модификация

образа жизни, очистительные процедуры) хронического запора, что затрудняет подбор терапии. Согласно данным зарубежной литературы, модификация образа жизни не всегда эффективна при хроническом запоре [8–10], в большей степени это актуально для пациентов, у которых изначально отмечается дефицит ПВ в рационе [9]. В частности, согласно результатам зарубежных исследований, увеличение потребления продуктов, содержащих клетчатку, и жидкости в сочетании с физическими упражнениями оказывает влияние на функцию опорожнения кишечника только у здоровых людей [11]. Однако отечественные исследователи сообщают о взаимосвязи модификации образа жизни (потребление продуктов с высоким содержанием ПВ, водная нагрузка, физическая активность) и частоты дефекации при хроническом запоре: увеличение количества ПВ в рационе ассоциируется с более низкой частотой запора, при этом также прослеживается прямая корреляция между недостаточным потреблением жидкости, низкой физической активностью и частотой запора [12]. В связи с изложенным выше модификация образа жизни может быть рекомендована только в качестве одной из составляющих комплексного лечения хронического запора.

Пищевые волокна

Согласно рекомендациям ведущих мировых гастроэнтерологических ассоциаций, увеличение потребления ПВ является следующим этапом лечения хронического запора, востребованным в случае неэффективности модификации образа жизни [13], что подтверждают данные, приводимые в отечественных публикациях [14]. Начало терапии хронического запора с приема подобных препаратов оправдано, поскольку они не изменяют природный механизм дефекации, а лишь стимулирует

его. Благодаря сорбционной способности ПВ увеличивается объем каловых масс, уменьшается внутрипросветное давление в толстой кишке, при этом волокна поглощают часть солей желчных кислот, что в совокупности приводит к уменьшению длительности транзита по толстой кишке [15].

При лечении с использованием ПВ требуется постоянное потребление достаточного количества жидкости вместе с препаратом для удержания ее в просвете кишечника и стимуляции дефекации увеличенным объемом размягченного содержимого. Как правило, применение ПВ не вызывает больших затруднений у пациентов, однако в ряде случаев для индивидуального подбора необходимой дозы может потребоваться длительный период времени (4–6 нед) [16].

Из разнообразных субстанций этой группы чаще используют натуральные ПВ (отруби пшеницы и псиллиум, получаемый из оболочки семян подорожника). Синтетические волокна (пектины и метилцеллюлоза) в качестве лекарственных препаратов в нашей стране не зарегистрированы. Рекомендуемая доза отрубей 20 г в день, псиллиума 10–30 г в день. Эффективность отрубей и псиллиума доказана в ряде рандомизированных исследований [17–19]. В связи с наличием растворимых субфракций, ферментируемых бактериями, обитающими в толстой кишке, до значительного количества короткоцепочечных жирных кислот и газов, метеоризм и флатуленция являются основными побочными эффектами при лечении ПВ. В большей степени это относится к применению отрубей [20], что может способствовать значительному снижению их переносимости при необходимости проведения долговременной терапии [7].

Одними из основных преимуществ этих препаратов являются отсутствие системных побочных эффектов и возможность использовать их в течение длительного вре-

мени при отсутствии противопоказаний (кишечная непроходимость, гиперчувствительность – аллергия, острая боль в животе, тошнота, рвота, метеоризм) [21].

Осмотические слабительные средства

Применение препаратов осмотического действия, лактулозы и полиэтиленгликоля (ПЭГ), – следующий стандартный этап лечения хронического запора, устойчивого к модификации образа жизни и увеличению ПВ в рационе [22]. Лактулоза имеет хороший профиль безопасности и продолжительное время была препаратом выбора при лечении беременных, женщин в период лактации и людей пожилого возраста [23]. Эффективность лактулозы у пациентов средней и старшей возрастных групп с запором подтверждена результатами рандомизированных исследований [24–26]. Отмечены также благоприятные изменения частоты дефекаций после отмены препарата [27], что обусловлено пребиотическими свойствами лактулозы [28]. При длительном применении лактулозы у пациентов с верифицированным избыточным ростом бактерий в тонкой кишке отмечается постепенное снижение слабительного эффекта в связи с инактивацией лактулозы бактериями [29], в связи с чем требуется систематическая коррекция терапии [14]. Побочными эффектами лактулозы чаще всего являются дозозависимые метеоризм, тошнота, кишечные колики [16].

ПЭГ был и остается препаратом выбора при лечении хронического идиопатического запора, поскольку обладает доказанной эффективностью, подтвержденной результатами мультицентровых исследований [30–32], и благодаря отсутствию ферментации практически лишен побочных эффектов лактулозы, что делает возможным его длительное использование без развития привыкания. С позиций доказательной медицины безопас-

ность ПЭГ подтверждена при одновременном применении [33].

В одном из первых кохрейновских метаанализов ($n=868$) с большим разбросом пациентов по возрастной шкале подтверждено значительное превосходство ПЭГ над лактулозой в лечении запора по всем критериям сравнения [34]. Результаты последнего кохрейновского обзора, опубликованного в 2013 г. ($n=1643$), также подтвердили высокую эффективность ПЭГ при лечении хронического запора у детей в сравнении с другими группами слабительных [35]. Интересно, что ПЭГ 4000 (в режиме 8 г/сут ежедневно в течение 4 нед) оказался не только эффективным, но и хорошо переносимым препаратом при лечении детей младшего возраста (12–36 мес) с хроническим запором; в этом недавно опубликованном рандомизированном исследовании ($n=88$) ПЭГ превзошел лактулозу по нормализации частоты дефекаций и оказывал выраженное положительное влияние на консистенцию кала и пассаж ($p=0,001$) [36].

На отечественном рынке ПЭГ представлен препарат «Форлакс®» («Макрогол 4000»), который с успехом используют для лечения хронического запора благодаря эффекту «обучения кишечника» [37]. Согласно инструкции, эффективная доза препарата при лечении взрослых составляет 1–2 пакетика по 10 г, предпочтительно в виде однократного приема по утрам или по 1 пакету утром и вечером. Продолжительность курса лечения до 3 мес с возможной пролонгацией его при необходимости. Макрогол нетоксичен, не оказывает раздражающего действия на кишечную стенку, не вызывает привыкания, обеспечивая максимально физиологичный акт дефекации [38]. Среди достоинств следует отметить также хорошую переносимость и практически полное отсутствие метеоризма. Пациенты, которых особенно беспокоило вздутие живота при приеме лактулозы, отмечают значи-

тельное улучшение при переходе на ПЭГ [14]. Некоторые препараты ПЭГ содержат натрий и калий, и пока сложно прогнозировать степень риска развития гипернатриемии и гиперкалиемии у людей пожилого возраста и пациентов со сниженной функцией почек [39] при их длительном применении.

Симптоматически при подборе эффективной дозы ПЭГ можно применять смягчающие препараты (свечи с глицерином, докузат натрия в виде микроклизм), клиническая эффективность которых на данный момент не подтверждена.

В целом, опираясь на практический опыт исследований ПЭГ, можно отметить, что макрогол имеет доказанную эффективность и оптимальный профиль безопасности, что позволяет рекомендовать его для лечения широкого круга пациентов с хроническим запором, включая детей и беременных.

При отсутствии клинического эффекта от всех описанных выше методов лечения возможно дополнительное кратковременное применение стимулирующих препаратов.

Стимулирующие и раздражающие препараты

К препаратам этой группы относятся бисакодил, пикосульфат натрия, являющиеся пролекарствами, и сенна (листья кассии, александрийский лист). Поскольку активная форма пикосульфата натрия образуется в толстой кишке под воздействием нормофлоры [40], эффект этого препарата менее предсказуем, чем эффект бисакодила. Эффективность стимулирующих препаратов подтверждена результатами плацебоконтролируемых исследований, отмечено их положительное влияние на качество и частоту дефекаций [41, 42]. Однако достаточно частыми осложнениями (до половины случаев) являются кишечная колика [16] и диарея, в связи с чем около 20% пациентов вынуждены отказаться

от приема препаратов этой группы [42].

В экспериментальных исследованиях установлено, что стимулирующие слабительные средства не повреждают эпителий ободочной и толстой кишки [43], чего нельзя сказать о препаратах сенны. Сведений о токсическом воздействии сенны на организм не получено [44], однако известна их способность вызывать псевдомеланоз толстой кишки [45], а при дальнейшем приеме и почечных канальцев. Данных рандомизированных исследований об эффективности сенны как монопрепарата при хроническом запоре в открытом доступе нет. Как правило, эффективность сенны оценивают при ее применении в комбинации с пищевыми волокнами, лактулозой и другими препаратами. При регулярном использовании слабительных стимулирующего действия возможны не только нарушения электролитного баланса, но и повреждения подслизистых нервных сплетений толстой кишки, что обуславливает необходимость проведения дополнительных исследований профиля безопасности этих препаратов для человека [46] и не позволяет применять их длительно [47].

В том случае, если, несмотря на последовательное выполнение всех этапов терапии, симптомы запора сохраняются и есть уверенность в комплаентности пациента, возможно проведение следующего этапа лечения – применение энтерокинетиков.

Серотониновые энтерокинетики

Пруклоприд – единственный разрешенный к использованию энтерокинетик – относится к препаратам второй линии терапии запора, предыдущие поколения (цизаприд, рензаприд, тегасерод) не применяют ввиду высокого риска развития кардиоваскулярных осложнений [48]. Прокинетические препараты или средства, обладающие такими свойствами, например

домперидон, эритромицин, мотилак, итоприд и левосульприд, проявляющие активность в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, не могут быть использованы для лечения хронического запора, поскольку клинических испытаний, в которых бы была продемонстрирована их эффективность, нет. Так, в недавно проведенном исследовании, в котором оценивали эффективность домперидона при лечении хронического запора у детей, было отмечено отсутствие какого-либо влияния этого препарата на функцию опорожнения кишечника [49].

Пруклоприд обладает высокой аффинностью к 5-HT₄-серотониновым рецепторам толстой кишки, стимулирует ее высокоамплитудные сокращения и увеличивает подвижность, при этом позволяя свести к минимуму риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Клиническая эффективность (уменьшение дискомфорта в животе, улучшение качества дефекаций и субъективное повышение качества жизни пациентов) пруклоприда при хроническом запоре у женщин подтверждена результатами плацебоконтролируемых исследований [50–52]. Продолжительный прием (в среднем 18 мес) безопасен, но не абсолютно эффективен: 50% пациентов ($n=1455$) использовали дополнительные слабительные препараты, около 3% самостоятельно прервали прием пруклоприда [53]. Необходимо также отметить побочные действия: головная боль, тошнота, боли в животе и диарея, которые также способны значительно уменьшить приверженность пациентов назначаемой терапии [54]. Минимальная эффективная доза пруклоприда 2 мг [55], которую необходимо корректировать при лечении пациентов с почечной патологией. Для оценки эффективности и безопасности долгосрочного применения пруклоприда требуется дальнейшее проведение исследований.

Тактика лечения при рефрактерности к стандартным подходам

При отсутствии эффекта от всех описанных выше методов фармакотерапии следует провести повторное комплексное обследование пациента (включая методы инструментальной диагностики с оценкой длительности кишечного транзита, консультацию психиатра) для установления соответствия критериям хронического запора и рассмотреть вопрос о возможности хирургического лечения [56].

Перспективы лечения хронического запора

Просекреторные препараты

В перспективе при хроническом запоре можно использовать еще одну группу препаратов – просекреторные агенты: любипростон и линаклотид. Любипростон – бициклическая жирная кислота, полученная из метаболита простагландина E₁ путем фосфорилирования, избирательно активирующая хлорные каналы 2-го типа апикальной мембраны кишечного эпителия. В результате этого увеличивается внутриполостная секреция и ускоряется транзит по тонкой и толстой кишке, стимулируя местные рецепторы, чувствительные к растяжению [57].

Эффективность любипростона при хроническом идиопатическом запоре подтверждена результатами плацебоконтролируемых исследований, проведенных европейскими и азиатскими исследователями [58–60], но частота побочных эффектов в сравнении с таковой при использовании описанных выше групп лекарственных средств оказалась несколько выше: тошнота отмечена у 31,7% больных, головная боль – у 11,7% [59, 61]. При применении препарата в течение 1 года, помимо тошноты, зафиксированы: диарея (у 9,7%),

вздутие живота (у 6,9%), головная боль (у 6,9%) и боли в животе (у 5,2%) [57, 60]. Любипростон, несмотря на эффективность, все же имеет много неблагоприятных последствий, в связи с чем на настоящий момент не зарегистрирован на европейском фармацевтическом рынке.

Линаклотид – пептидный агонист гуанилатциклазы-С (GC-C) – вызывает повышение внутри- и внеклеточной концентрации циклического гуанозинмонофосфата, стимулируя секрецию хлора и бикарбоната в просвет кишечной трубки, что в совокупности приводит к увеличению скорости кишечного транзита [62]. Эффективность линаклотида при хроническом запоре подтверждена результатами двух мультицентровых рандомизированных исследований, опубликованных в 2011 г., с максимальной продолжительностью наблюдения 12 нед [63]. Основными побочными эффектами были метеоризм, боли в животе и диарейный синдром, который развился у 16% больных и послужил причиной отказа от терапии 4,2% пациентов [63]. Оценка возможности и безопасности долгосрочного применения препарата находится на стадии разработки. Препарат не прошел регистрацию на европейском фармацевтическом рынке, поэтому не может быть рекомендован для лечения запора в странах Евросоюза.

Пробиотики

Несмотря на отсутствие доказательной базы эффективности пробиотиков при коррекции хронического запора, практикующие врачи довольно активно назначают эти препараты. На сегодняшний день, действительно, имеются исследования, в которых предпринимают попытки оценить степень эффективности пробиотиков, но, как правило, в них используют комбинации с лактулозой и ПВ, исследования имеют различные конечные точки и вариабельный дизайн, что затрудняет совокупный анализ

доступных данных [64–66]. Ввиду отсутствия подтвержденных данных об эффективности пробиотиков в настоящее время они не могут быть рекомендованы для лечения хронического запора.

Малоисследованные перспективы

Относительно новыми препаратами, находящимися на разных стадиях разработки и научных исследований, являются:

- валусертаг (агонист 5-HT₄-рецепторов),
- плеканатид (агонист GC-C),
- элобиксibat (ингибитор транспортера желчной кислоты в подвздошной кишке).

Валусертаг – один из наиболее селективных (более чем 500-кратная селективность) агонистов 5-HT₄-рецепторов, полностью индифферентный к калиевым каналам, что делает этот препарат потенциально еще более безопасным. Клиническую эффективность валусертага при хроническом запоре подтверждают результаты отдельных небольших исследований [67]. Из побочных эффектов препарата наиболее часто возникали тошнота, головная боль и диарея. Негативных кардиоваскулярных событий за период наблюдения не отмечено [68], однако для оценки безопасности препарата необходимо проведение дополнительных испытаний.

Плеканатид, принадлежащий к классу агонистов GC-C, по механизму действия схож с линаклотидом. Не так давно проведено первое многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое 12-недельное исследование с целью оценки ответа на лечение хронического запора плеканатидом ($n=946$), результаты которого свидетельствуют об его эффективности [69]. О значимых побочных эффектах не сообщается, данных о безопасности при долгосрочном приеме также не получено. Для изучения препарата, безусловно, также требуется проведение дополнительных испытаний.

Один из последних препаратов, предназначенных для лечения хронического запора, – элобиксibat, являющийся энантиомером 1,5-бензотиазепина, который действует локально в желудочно-кишечном тракте. Препарат связывает и ингибирует транспорт желчных кислот в подвздошной кишке и увеличивает их транспорт в толстую кишку [70]. Оценка элобиксibата проведена в единственном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании, результаты которого подтвердили его эффективность при хроническом запоре [71]. Из негативных последствий применения препарата авторы отметили выраженный диарейный синдром. Данных о безопасности элобиксibата при долгосрочном применении в широком доступе пока нет.

Таким образом, новейшие препараты, несмотря на предварительные положительные отзывы, не имеют достаточной доказательной базы и исследованного профиля безопасности и не могут быть рекомендованы для лечения хронического запора. В связи с этим необходимо проведение дополнительных исследований.

Заключение

Несмотря на, казалось бы, достаточно широкий спектр существующих препаратов для лечения хронического запора, это заболевание все еще остается непростой задачей современной медицины. Разработка и изучение новейших средств коррекции обстипационного синдрома с различными точками приложения ввиду недостаточной доказательной базы не отменяют применения уже отработанных подходов и препаратов с известной эффективностью при хроническом запоре. Модификация образа жизни с последовательным применением пищевых волокон, осмотических средств, высокоселективных энтерокинетиков сегодня является наиболее оправданной тактикой лече-

ния пациентов с функциональным запором, эффективность которой подтверждена результатами большого количества рандомизированных испытаний. Одними из самых эффективных, всесторонне изучен-

ных и безопасных средств с преобладающим осмотическим механизмом действия считают препараты полиэтиленгликоля. В настоящее время необходимо расширение доказательной базы новейших

энтерокинетиков, просекреторных препаратов, пробиотиков и других групп, прежде чем их можно будет рекомендовать для широкого применения в коррекции хронического запора у человека.

Список литературы

1. Самсонов А.А., Кучерявый Ю.А., Андреев Н.Г. Хронический запор: проблемы терапии. *Врач* 2011; 4:24-9.
2. Drossman D.A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology* 2006; 130:1377-90.
3. Suares N.C., Ford A.C. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:1582-91.
4. Eoff J.C., Lembo A.J. Optimal treatment of chronic constipation in managed care: review and roundtable discussion. *J. Manag Care Pharm* 2008; 14:1-15.
5. Wald A., Scarpignato C., Müller-Lissner S. et al. A multinational survey of prevalence and patterns of laxative use among adults with self-defined constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28:917-30.
6. Wald A., Müller-Lissner S., Kamm M.A. et al. Survey of laxative use by adults with self-defined constipation in South America and Asia: a comparison of six countries. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31:274-84.
7. Johanson J.F., Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:599-608.
8. Suares N.C., Ford A.C. Systematic review: the effects of fiber in the management of chronic idiopathic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33:895-901.
9. Müller-Lissner S.A., Kamm M.A., Scarpignato C., Wald A. Myths and misconceptions about chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:232-42.
10. Badiali D., Corazzari E., Habib F.I. et al. Effect of wheat bran in treatment of chronic nonorganic constipation. A double-blind controlled trial. *Dig Dis Sci* 1995; 40:349-56.
11. Dukas L., Willett W.C., Giovannucci E.L. Association between physical activity, fiber intake, and other lifestyle variables and constipation in a study of women. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1790-6.
12. Лазебник Л.Б., Прилепская С.И., Барышников Е.Н. и др. Распространенность и факторы риска запоров у взрослого населения Москвы (по данным популяционного исследования «МУЗА»). *Эксп клин гастроэнтерол* 2011; 3:68-73.
13. Pare P. The approach to diagnosis and treatment of chronic constipation: suggestions for a general practitioner. *Can Gastroenterol* 2011; 25 (Suppl. B):36B-40B.
14. Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А. Доказательная медицина и лечение хронического запора. *Врач* 2012; 10:42-7.
15. Tramonte S.M., Brand M.B., Mulrow C.D. et al. The treatment of chronic constipation in adults. A systematic review. *J Gen Intern Med* 1997; 12:15-24.
16. Bove A., Bellini M., Battaglia E. et al. Consensus statement AIGO/SICCR diagnosis and treatment of chronic constipation and obstructed defecation (part II: treatment). *Wld J Gastroenterol* 2012; 18:4994-5013.
17. Anti M., Pignataro G., Armuzzi A. et al. Water supplementation enhances the effect of high-fiber diet on stool frequency and laxative consumption in adult patients with functional constipation. *Hepatogastroenterology* 1998; 45:727-32.
18. Ashraf W., Park F., Lof J., Quigley E.M. Effects of psyllium therapy on stool characteristics, colon transit and anorectal function in chronic idiopathic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9:639-47.
19. Fenn G.C., Wilkinson P.D., Lee C.E., Akbar F.A. A general practice study of the efficacy of Regulon in functional constipation. *Br J Clin Pract* 1986; 40:192-7.
20. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В. Эволюция представлений о синдроме раздраженного кишечника: Метод пособие для врачей. М., 2013.
21. Jones M.P., Talley N.J., Nuyts G. et al. Lack of objective evidence of efficacy of laxatives in chronic constipation. *Dig Dis Sci* 2002; 47:2222-30.
22. Liu L.W.C. Chronic constipation: current treatment options. *Can J Gastroenterol* 2011; 25 (Suppl. B):22-8.
23. Gwee K.A., Ghoshal U.C., Gonlachanvit S. et al. Primary care management of chronic constipation in Asia: The ANMA chronic constipation tool. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19(2):149-60.
24. Wesselius-De Casparis A., Braadbaart S., Bergh-Bohlken G.E., Mimica M. Treatment of chronic constipation with lactulose syrup: results of a double-blind study. *Gut* 1968; 9:84-6.
25. Sanders J.F. Lactulose syrup assessed in a double-blind study of elderly constipated patients. *J Am Geriatr Soc* 1978; 26:236-9.
26. Bass P., Dennis S. The laxative effects of lactulose in normal and constipated subjects. *J Clin Gastroenterol* 1981; 3 (Suppl. 1):23-8.
27. Connolly P., Hughes I.W., Ryan G. Comparison of «Duphalac» and «irritant» laxatives during and after treatment of chronic constipation: a preliminary study. *Curr Med Res Opin* 1974; 2:620-5.
28. Macfarlane S., Macfarlane G.T., Cummings J.H. Review article: prebiotics in the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:701-14.
29. Маев И.В., Ивашкина Н.Ю., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Диагностика и лечение синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. *Эксп клин гастроэнтерол* 2011; 3:125-9.
30. Corazzari E., Badiali D., Bazzocchi G. et al. Longterm efficacy, safety, and tolerability of low daily doses of isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF-100) in the treatment of functional chronic constipation. *Gut* 2000; 46:522-6.
31. DiPalma J.A., DeRidder P.H., Orlando R.C. et al. A randomized, placebo-controlled, multicenter study of the safety and efficacy of a new polyethylene glycol laxative. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:446-50.
32. Cleveland M.V., Flavin D.P., Ruben R.A. et al. New polyethylene glycol laxative for treatment of constipation in adults: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *South Med J* 2001; 94:478-81.
33. Corazzari E., Badiali D., Bazzocchi G. et al. Long term efficacy, safety, and tolerability of low daily doses of isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF-100) in the treatment of functional chronic constipation. *Gut* 2000; 46:522-6.
34. Lee-Robichaud H., Thomas K., Morgan J., Nelson R.L. Lactulose versus polyethylene glycol for chronic constipation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (7): CD007570.
35. Gordon M., Naidoo K., Akobeng A.K., Thomas A.G. Cochrane Review: Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation (Review). *Evid Based Child Health* 2013; 8(1):57-109.
36. Trepongkaruna S., Simakachorn N., Pienvichit P. et al. A randomised, double-blind study of polyethylene glycol 4000 and lactulose in the treatment of constipation in children. *BMC Pediatr* 2014; 14(1):153.
37. Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Гончаренко А.Ю. и др. Ретроспективная оценка эффекта последствия полиэтиленгликоля при лечении хронического запора. *Врач* 2013; 3:58-62.
38. Couturier D. Comparative study of Forlax and Transipeg in the treatment of functional constipation in the adult. *Ann Gastroenterol Hepatol (Paris)* 1996; 32:135-40.
39. Chaussade S., Minić M. Comparison of efficacy and safety of two doses of two different polyethylene glycol-based laxatives in the treatment of constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:165-72.
40. Manabe N., Cremonini F., Camilleri M. et al. Effects of bisacodyl on ascending colon emptying and overall colonic transit in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30(9):930-6.
41. Müller-Lissner S., Kamm M.A., Wald A. et al. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:897-903.
42. Kamm M.A., Müller-Lissner S., Wald A. et al. Oral bisacodyl is effective and

well-tolerated in patients with chronic constipation. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9:577-83.

43. Geboes K., Nijs G., Mings U. et al. Effects of 'contact laxatives' on intestinal and colonic epithelial cell proliferation. Pharmacology 1993; 47 (Suppl. 1):187-95.

44. Mitchel J.M., Mings U., McPerson S. et al. An oral carcinogenicity and toxicity study of senna (Tinnevely senna fruits) in rat. Arch Toxicol 2006; 80(1):34-44.

45. Freeman H. «Melanosis» in the small and large intestine // Wld J Gastroenterol 2008; 14(27):4296-9.

46. Ford A.C., Talley N.J. Laxatives for chronic constipation in adults. Br Med J 2012; 345: e6168.

47. Маев И., Андреев Д., Дичева Д., Гуртовенко И. Риск длительного применения слабительных препаратов. Врач 2014; 1:26-30.

48. Шептулин А.А. Прукалоприд в лечении хронических запоров функциональной природы. Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол 2012; 1:9-13.

49. Dehghani S.M., Askarian M., Kaffashan H.A. Oral domperidone has no additional effect on chronic functional constipation in children: a randomized clinical trial. Indian J Gastroenterol 2014; 33(2):125-30.

50. Camilleri M., Kerstens R., Rykx A. et al. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. N Engl J Med 2008; 358:2344-54.

51. Tack J., Van Ouyve M., Beyens G. et al. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. Gut 2009; 58:357-65.

52. Quigley E.M., Vandeplasse L., Kerstens R. et al. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation- a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29:315-28.

53. Camilleri M., Van Ouyve M.J., Beyens G. et al. Clinical trial: the efficacy of open-label prucalopride treatment in patients with chronic constipation-follow-up of patients from the pivotal studies. Aliment Pharmacol Ther 2010; 32:1113-23.

54. Ke M., Zou D., Yuan Y. et al. Prucalopride in the treatment of randomized, double-blind, placebo-controlled study. Neurogastroenterol Motil 2012; 24(11):999-e541.

55. Quigley E.M., Vandeplasse L., Kerstens R. et al. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation - a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29:315-28.

56. Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А. Принципы лечения хронического запора. Мед совет 2012; 9:52-7.

57. Lacy B.E., Chey W.D. Lubiprostone: chronic constipation and irritable bowel syndrome with constipation. Expert Opin Pharmacother 2009; 10:143-52.

58. Fukudo S., Hongo M., Kaneko H. et al. Efficacy and safety of oral lubiprostone in constipated patients with or without irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled and dose finding study. Neurogastroenterol Motil 2011; 23:544-e205.

59. Johanson J.F., Morton D., Greenan J. Multicenter 4-week, double blind, randomized, placebo-controlled trial of lubiprostone, a locally-acting type-2 chloride channel activator, in patients with chronic constipation. Am J Gastroenterol 2008; 103:170-7.

60. Lembo A.J., Johanson J.F., Parkman H.P. et al. Long-term safety and effectiveness of lubiprostone, a chloride channel (CIC-2) activator, in patients with chronic idiopathic constipation. Dig Dis Sci 2011; 56:2639-45.

61. Johanson J.F., Ueno R. Lubiprostone, a locally acting chloride channel activator, in adult patients with chronic constipation, a double-blind placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate efficacy and safety. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25(11):1351-61.

62. Lembo A.J., Schneier H., Lanvins B.J. et al. Efficacy and safety of once daily of linaclotide administered orally for 12-weeks in patients with chronic constipation: results from 2 randomized double-blind placebo-controlled phase 3 trials. Gastroenterology 2010; 138: s53-4.

63. Lembo A.J., Schneier H.A., Shiff S.J. et al. Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation. N Engl J Med 2011; 365:527-36.

64. Choi S.C., Kim B.J., Rhee P.L. et al. Probiotic fermented milk containing dietary fiber has additive effects in IBS with constipation compared to plain probiotic fermented milk. Gut Liver 2011; 5:22-8.

65. Banaszkiwicz A., Szajewska H. Ineffectiveness of Lactobacillus GG as an adjunct to lactulose for the treatment of constipation in children: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. J Pediatr 2005; 146:364-9.

66. Riezzo G., Orlando A., D'Attoma B. et al. Randomised clinical trial: efficacy of Lactobacillus paracasei-enriched artichokes in the treatment of patients with functional constipation - a double-blind, controlled, cross-over study. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35:441-50.

67. Goldberg M., Li Y.P., Johanson J.F. et al. Clinical trial: the efficacy and tolerability of velusetrag, a selective 5-HT4 agonist with high intrinsic activity, in chronic idiopathic constipation-a 4-week randomized, double-blind, placebo-controlled, doseresponse study. Aliment Pharmacol Ther 2010; 32:1102-12.

68. Tack J., Camilleri M., Chang L. et al. Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT4 agonists developed for gastrointestinal disorders. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35:745-67.

69. Miner P.B., Surowitz R., Ron Fogel R. et al. Plecanatide, a novel guanylate cyclase-C (GC-C) receptor agonist, is efficacious and safe in patients with chronic idiopathic constipation (CIC): results from a 951 patient, 12 week, multi-center trial. DDW AGA Abstracts. Gastroenterology 2013; 144 (Suppl. 1): S163.

70. Gonzalez-Martinez M.A., Ortiz-Olvera N.X., Mendez-Navarro J. Novel pharmacological therapies for management of chronic constipation. J Clin Gastroenterol 2014; 48(1):21-8.

71. Chey W.D., Camilleri M., Chang L. et al. A randomized placebo-controlled phase IIb trial of A3309, a bile acid transporter inhibitor, for chronic idiopathic constipation. Am J Gastroenterol 2011; 106:1803-12.