

Jarosław Daniluk

Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

# Przewlekłe zaparcia

## — niedoceniany problem kliniczny

### Chronic constipation — an underestimated clinical concern

#### STRESZCZENIE

Przewlekłe zaparcia należą do najczęstszych schorzeń układu pokarmowego, na które choruje około 14% populacji na świecie. Do typowych objawów należą zmniejszona liczba wypróżnień (< 3/tydzień), wysiłek podczas defekacji, uczucie niepełnego wypróżnienia, oddawanie twardego stolca. Przewlekłe zaparcia mogą być spowodowane między innymi wydłużonym czasem pasażu jelitowego stolca, zaburzeniami defekacji lub mieć charakter wtórny do innych chorób. Patofizjologia przewlekłych zaparć jest wieloczynnikowa i nie została do końca wyjaśniona. Diagnoza powinna być ustalona na podstawie standardowo przyjętych kryteriów. Zaawansowane badania diagnostyczne są zalecane

#### ABSTRACT

Chronic constipation (CC) is extremely common gastrointestinal disorder with an estimated global prevalence of 14%. It is characterized by infrequent defecation, difficult stool passage or straining during defecation. Chronic constipation may be due to normal or slow colonic transit, defecation disorders or due to underlying medical conditions. The pathophysiology of CC is multifactorial and incompletely understood. The diagnosis should be made using standard criteria. Advanced spe-

cialized tests are recommended in the case of ineffective initial therapy. Most patients with CC should be treated in primary care. Treatment of CC involves identifying and managing of secondary causes and lifestyle advice (increased fluid and fiber intake, physical activity). First line pharmacologic therapy includes osmotic and stimulant laxatives. Prokinetic or secretagogues drugs as well as surgical treatment should be restricted to the patients not responding to initial therapy.

**Gastroenterologia Kliniczna 2018, tom 10, nr 1, 1–13**

**Słowa kluczowe:** zaparcie, makrogole, leki prokinetyczne

cialized tests are recommended in the case of ineffective initial therapy. Most patients with CC should be treated in primary care. Treatment of CC involves identifying and managing of secondary causes and lifestyle advice (increased fluid and fiber intake, physical activity). First line pharmacologic therapy includes osmotic and stimulant laxatives. Prokinetic or secretagogues drugs as well as surgical treatment should be restricted to the patients not responding to initial therapy.

**Gastroenterologia Kliniczna 2018, tom 10, nr 1, 1–13**

**Key words:** constipation, macrogoles, prokinetics

#### WSTĘP

Zaparcia są jednym z najczęstszych objawów dotyczących przewodu pokarmowego. W Stanach Zjednoczonych stanowią czwarte co do częstości rozpoznanie spośród chorób gastroenterologicznych u pacjentów

ambulatoryjnych [1]. Zaparcia powodują istotne obniżenie jakości życia chorych z tym schorzeniem. Dominują zaparcia czynnościowe, stanowiące ponad 90% przyczyn tych dolegliwości [2]. W zależności od czasu występowania zaparcia można podzielić na ostre lub przewlekłe. Ostre zatrzymanie

#### Adres do korespondencji:

Jarosław Daniluk  
Klinika Gastroenterologii  
i Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytet Medyczny  
w Białymstoku  
tel.: 534 028 140  
e-mail: danilukj@poczta.onet.pl

stolca jest najczęściej objawem przeszkody mechanicznej w jelicie, na przykład nowotworu. Natomiast zaparcia przewlekłe trwają przez minimum 3 miesiące. W zależności od etiologii wyróżniamy zaparcia pierwotne (nazywane inaczej czynnościowymi lub idyopatycznymi) oraz wtórne do innych patologii.

## DEFINICJA ZAPARĆ

W literaturze dostępnych jest wiele różnorodnych definicji zaparć, natomiast kluczowe znaczenie ma określenie, co pacjent rozumie pod tym terminem. Podczas gdy dla większości lekarzy synonimem zaparć jest oddawanie mniej niż 3 stolców na tydzień, pacjenci określają je jako utrudnione oddawanie stolca lub defekację z wysiłkiem, uczucie niepełnego wypróżnienia bądź oddawanie stolców o twardej konsystencji [3]. Ze względu na niejednorodne kryteria rozpoznania, w przypadku zaparć czynnościowych, wprowadzono bardziej rygorystyczne zasady diagnozy. Zgodnie z kryteriami rzymskimi IV zaparcia czynnościowe można rozpoznać wtedy, gdy w ciągu ostatnich 3 miesięcy (z początkiem objawów  $\geq 6$  miesięcy) występowały dwa lub więcej z poniższych objawów:

- 1) wysiłek podczas parcia na stolec w ponad 25% defekacji,
- 2) grudkowy lub twardej stolce w ponad 25% defekacji,
- 3) uczucie niepełnego wypróżnienia w ponad 25% defekacji,
- 4) uczucie przeszkody/blokady w obrębie odbytnicy/odbycie w ponad 25% wypróżnień,
- 5) ręczne zabiegi celem ułatwienia ewakuacji stolca w ponad 25% wypróżnień,
- 6) mniej niż 3 samoistne wypróżnienia na tydzień.

Dodatkowo luźne stolce występują sporadycznie bez użycia leków przeczyszczających oraz niespełnione są kryteria zespołu jelita drażliwego.

Chociaż wielu klinicystów uważa kryteria rzymskie za niepraktyczne i przydatne głównie w badaniach klinicznych, to ich zastosowanie może pomóc w wyselekcjonowaniu pacjentów z nasilonymi, opornymi na leczenie zaparciami, którzy wymagają specjalistycznej diagnostyki.

## EPIDEMIOLOGIA

Zaparcia są niezwykle częstą dolegliwością dotyczącą 2–24% populacji, w zależności od użytych kryteriów rozpoznania choroby [4]. Zgodnie z wynikami metaanalizy, problem zaparć dotyczy globalnie 14% populacji. Jest wyższy w krajach Europy Zachodniej (16%), natomiast w Azji odsetek pacjentów z zaparciami jest niższy i wynosi 11% [5]. Dane epidemiologiczne z Polski wykazują, że w naszym kraju na przewlekłe zaparcia cierpi 13% społeczeństwa, a więc co ósmy Polak. Częstość występowania wzrasta z wiekiem, szczególnie po 65. rż. i może sięgać nawet 80% wśród pensjonariuszy domów pomocy społecznej [6]. Zaparcia występują 2–3 krotnie częściej u kobiet, co jest prawdopodobnie spowodowane różnicami anatomicznymi oraz hormonalnymi (wzrost stężenia progesteronu w surowicy). Do innych czynników ryzyka wystąpienia zaparć zalicza się małą aktywność fizyczną, niski status socjoekonomiczny, niski poziom wykształcenia, dietę ubogoresztkową, niektóre leki [7]. Należy również pamiętać o tym, że zaparcia, choć dominują u osób dorosłych, mogą stanowić istotny problem u pacjentów pediatrycznych [8].

## PATOFIZJOLOGIA I POSTACI KLINICZNE ZAPARĆ

Patogeneza przewlekłych zaparć jest złożona. Zaburzenia oddawania stolca mogą być spowodowane pojedynczym czynnikiem lub też być wykładnikiem wielu nakładających się na siebie przyczyn. Biorąc pod uwagę etiologię, zaparcia możemy podzielić na wtórne i pierwotne.

### Zaparcia wtórne

Wiele czynników biologicznych, środowiskowych i farmakologicznych odpowiada za wystąpienie przewlekłych zaparć:

- przyczyny organiczne — rak jelita grubego, ucisk na jelito z zewnątrz (guz jajnika, macicy, endometrioza), choroby zapalne jelit, zwężenie niedokrwienne lub po zabiegu chirurgicznym, szczelina lub zwężenie odbytu, choroba uchyłkowa okrężnicy;

- choroby metaboliczne/endokrynne — cukrzyca, niedoczynność tarczycy, nadczynność przytarczyc, hipokaliemia, hiperkalcemia, porfiria, przewlekła choroba nerek, niedoczynność przysadki, ciąża;
- przyczyny neurologiczne — uraz rdzenia kręgowego, udar mózgu, choroba Parkinsona, stwardnienie rozsiane, neuropatia autonomiczna, choroba Hirschsprunga, zespół rzekomej niedrożności przewodu pokarmowego;
- czynniki psychologiczne — depresja, zaburzenia lękowe, anoreksja, bulimia;
- miopatie — dystrofia mięśniowa, zapalenie skórno-mięśniowe i wielomięśniowe, sklerodermia, amyloidoza;
- leki — hipotensyjne (antagoniści wapnia, sartany, diuretyki), leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, imipramina, fluoksetyna), cholinolityczne (hioscyna), preparaty żelaza i wapnia, leki przeciwdrgawkowe (fenytoina, karbamazepina), przeciwpsychotyczne (haloperidol, klozapina), leki stosowane w chorobie Parkinsona (antycholinergiczne lub dopaminergiczne), leki zobojętniające (preparaty glinu i wapnia), leki przeciwbólowe (opioidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne [NLPZ]).

Szczególnie istotny problem kliniczny stanowią leki opioidowe. W ostatnich latach obserwuje się ogromny wzrost przyjmowania tych farmaceutyków u pacjentów z bólami o różnorodnej etiologii [9]. Opioidy zwalniają pasaż jelitowy, zwiększają absorpcję płynów oraz zmniejszają wydzielanie wody i elektrolitów do światła jelita [10]. Uważa się, że 40–90% pacjentów przyjmujących regularnie opioidy cierpi na zaparcia [11]. Powoduje to zwiększoną częstość wizyt u lekarza, absencję w pracy oraz obniża jakość życia tych chorych [12]. Mechanizm działań niepożądanych na przewod pokarmowy jest spowodowany oddziaływaniem opioidów na 3 typy receptorów:  $\mu$ ,  $\kappa$  i  $\delta$ . Najważniejsze znaczenie mają receptory  $\mu$ , zlokalizowane w ścianie jelita oraz ośrodkowym układzie nerwowym. Blokowanie tych receptorów znalazło zastosowanie w leczeniu zaparć wywołanych opioidami (np. nalokson).

## Zaparcia pierwotne (czynnościowe)

Najczęstszą przyczyną zaburzeń oddawania stolca są zaparcia czynnościowe. U ich podłoża leżą zaburzenia czynności zarówno jelita grubego, jak i nieprawidłowości w obrębie dna miednicy i zwieracza odbytu. Na tej podstawie zaparcia czynnościowe zostały podzielone na: 1) zaburzenia defekacji, 2) zaparcia z prawidłowym pasażem jelitowym, 3) zaparcia ze zwolnionym pasażem jelitowym [13]. Podział ten ma ogromne znaczenie w wyborze odpowiednich metod diagnostycznych i terapeutycznych w zależności od rodzaju schorzenia.

### Zaburzenia defekacji

Są przyczyną nawet 50% przewlekłych zaparć u pacjentów kierowanych do ośrodków specjalistycznych [14]. Defekacja jest złożonym procesem i rozpoczyna się momencie, gdy masy kałowe wypełniają odbytnicę. W warunkach prawidłowych proces defekacji poprzedzony jest zsynchronizowaną relaksacją mięśni odbytniczo-łonowych oraz zwieraczy odbytu. W zaburzeniach defekacji akt wydalania stolca jest upośledzony wskutek nieprawidłowego skurczu zwieracza odbytu („anismus”) lub braku relaksacji bądź też paradoksalnego skurczu mięśni dna miednicy („dyssynergia”). Głównymi objawami zgłaszanymi przez pacjentów są: utrudnione wypróżnienie lub uczucie niepełnego wypróżnienia, wzmożony wysiłek w trakcie defekacji. Pacjentów z zaburzeniami defekacji możemy podzielić na tych, u których stwierdza się nieprawidłowości anatomiczne (uchyłek odbytnicy [rectocele], wypadanie odbytnicy lub obniżenie dna miednicy) oraz pacjentów z czynnościowymi zaburzeniami defekacji, głównie na skutek dyssynergii.

### Zaparcia z prawidłowym pasażem jelitowym i zwolnionym pasażem jelitowym

Aktywność motoryczna jelita decyduje o przechodzeniu jego zawartości do dystalnych odcinków przewodu pokarmowego. W warunkach prawidłowych pasaż stolca przez jelito grube trwa 20–72 godzin, w zależności od stopnia aktywności fizycznej

danej osoby, rodzaju diety, przyjmowanych leków oraz czynników emocjonalnych. Propulsywne skurcze segmentalne okrężnicy sprzyjają resorpcji wody i soli mineralnych, natomiast skurcze masowe (długiego odcinka okrężnicy) powodują szybkie przesuwanie się mas kałowych. Skurcze występują zwykle w godzinach porannych, wskutek odruchu żołądkowo-okrężniczego spowodowanego rozciągnięciem żołądka pokarmem. Dochodzi do uwalniania serotoniny przez komórki enterochromatofilne i jej łączenia z receptorami (głównie 5-HT<sub>4</sub>) oraz uwalniania neurotransmiterów (m.in. acetylocholino) powodujących skurcze mięśni gładkich okrężnicy. Za proces skurczów jelita odpowiedzialne są między innymi śródmiąższowe komórki Cajala. W efekcie tych procesów dochodzi do stopniowego przemieszczenia się stolca do odbytnicy. Wykazano, że u części pacjentów z przewlekłymi zaparciami liczba komórek Cajala jest obniżona [15]. Efektem tego jest ograniczona aktywność motoryczna przewodu pokarmowego po posiłkach, zmniejszona amplituda skurczów propulsywnych jelit oraz zwiększona częstość wstecznej perystaltyki powodującej cofanie się treści jelitowej [16]. U pacjentów ze zwolnionym pasażem jelitowym (STC, *slow transit constipation*,) stwierdza się wydłużony czas pasażu stolca przez jelito grube powyżej 5 dni. Prawidłowy pasaż jelitowy (NTC, *normal transit constipation*) rozpoznaje się u pacjentów z przewlekłymi zaparciami, u których czas pasażu stolca w okrężnicy jest prawidłowy. Chorzy z tym typem zaparć zgłaszają zwykle zaburzenia wydalania stolca, oddawanie twardego stolca, dyskomfort w jamie brzusznej.

## DIAGNOSTYKA

### Wywiad lekarski

W praktyce klinicznej kluczowym zagadnieniem jest zróżnicowanie pierwotnych i wtórnych przyczyn zaparć. W tym celu niezmiernie istotne jest prawidłowe badanie podmiotowe i przedmiotowe. W pierwszym etapie należy dążyć do uzyskania dokładnych informacji na podstawie wywiadu lekarskiego. Wywiad powinien zawierać następujące dane:

- czas trwania dolegliwości (zaparcia ostre lub przewlekłe),
- rodzaj diety, ilość przyjmowanych płynów, aktywność fizyczna,
- choroby współistniejące i przyjmowane z ich powodu leki,
- przebyte zabiegi chirurgiczne, z uwzględnieniem operacji w obrębie przewodu pokarmowego, pęcherza moczowego, zabiegów ginekologicznych,
- częstotliwość oddawanego stolca, jego wygląd i spistość, obecność śluzu lub krwi. W ocenie wyglądu stolca pomocna jest siedmiostopniowa bristolska skala uformowania stolca. Za zaparciami przemawia typ 1 (pojedyncze, twarde, trudne do wydalania grudki) oraz typ 2 (podłużne grudki) stolca [17],
- przedłużony i nadmierny wysiłek w trakcie oddawania stolca, konieczność ręcznego usuwania stolca przemawiają za zaburzeniami defekacji,
- objawy towarzyszące, takie jak wzdęcia lub bóle brzucha przed lub po defekacji — mogą sugerować zespół jelita drażliwego,
- skuteczność stosowanej dotychczas terapii, z uwzględnieniem leków oczyszczających,
- wywiad rodzinny, w tym obciążenia w kierunku raka jelita grubego,
- choroby psychiczne, zęcanie się fizyczne w przeszłości.

### Badanie przedmiotowe

Na kolejnym etapie należy przeprowadzić dokładne badanie przedmiotowe ze szczególnym uwzględnieniem:

- badania palpacyjnego brzucha w celu wykluczenia oporów patologicznych w obrębie jamy brzusznej,
- badania *per rectum* w spoczynku (wykluczenie guza w obrębie kanału odbytu lub w odbytnicy, szczeliny odbytu, guzków krwawniczych) oraz w trakcie symulowanej defekacji (ocena czynności skurczowej mięśni dna miednicy, spoczynkowego napięcia zwieracza odbytu i w trakcie symulowanej ewakuacji stolca). Brak relaksacji zwieracza odbytu i mięśnia łonowo-odbytniczego lub ich

paradoksalny skurcz mogą sugerować dyssynergię. Prawidłowo wykonane badanie *per rectum* ma bardzo wysoką, bo aż w 90% dodatnią wartość predykcijną w porównaniu z manometrią odbytu i odbytnicy w rozpoznawaniu zaburzeń defekacji [18]. Należy jednak pamiętać, że prawidłowy wynik badania nie wyklucza całkowicie zaburzeń defekacji, — badania ginekologicznego w przypadku podejrzenia rectocele, wypadania macicy lub pochwy.

## Badania diagnostyczne

Nie zaleca się rutynowego wykonywania szerokiego panelu badań laboratoryjnych u pacjentów z zaparciami. Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologii (AGA, *American Gastroenterological Association*) jedynym zalecanym badaniem laboratoryjnym jest morfologia krwi obwodowej [13]. Pozostałe testy, takie jak oznaczenie poziomu hormonu tyreotropowego, glukozy, wapnia czy kreatyniny, powinny być wykonywane jedynie wtedy, gdy sugeruje to określona sytuacja kliniczna. Dalsza diagnostyka specjalistyczna jest wskazana po wykluczeniu wtórnej przyczyny zaparcia, tylko u tych pacjentów, u których standardowa terapia z zastosowaniem błonnika i preparatów osmotycznych nie spowodowała pożądanego efektu (ryc. 1). Wykonanie badań endoskopowych (sigmoidoskopia, kolonoskopia), kolonografii metodą tomografii komputerowej lub wlewu doodbytniczego z barytem jest zalecane jedynie w przypadku podejrzenia zmian strukturalnych leżących u podłoża zaparcia (objawy alarmowe) bądź u osób po 50. roku życia, u których nie wykonano dotychczas badań przesiewowych w kierunku raka jelita grubego. Przed wykonaniem pogłębionej diagnostyki zaparcia wskazane jest odstawienie leków mogących być ich przyczyną.

## Diagnostyka specjalistyczna

Według wytycznych AGA, manometria odbytu i odbytnicy oraz test wydalania balonu są badaniami pierwszego wyboru

u pacjentów z przewlekłymi zaparciami opornymi na leczenie farmakologiczne [13]. Charakteryzują się one wysoką czułością (88%) i swoistością (89%) w przypadku zaburzeń defekacji [19]

### *Manometria odbytu i odbytnicy*

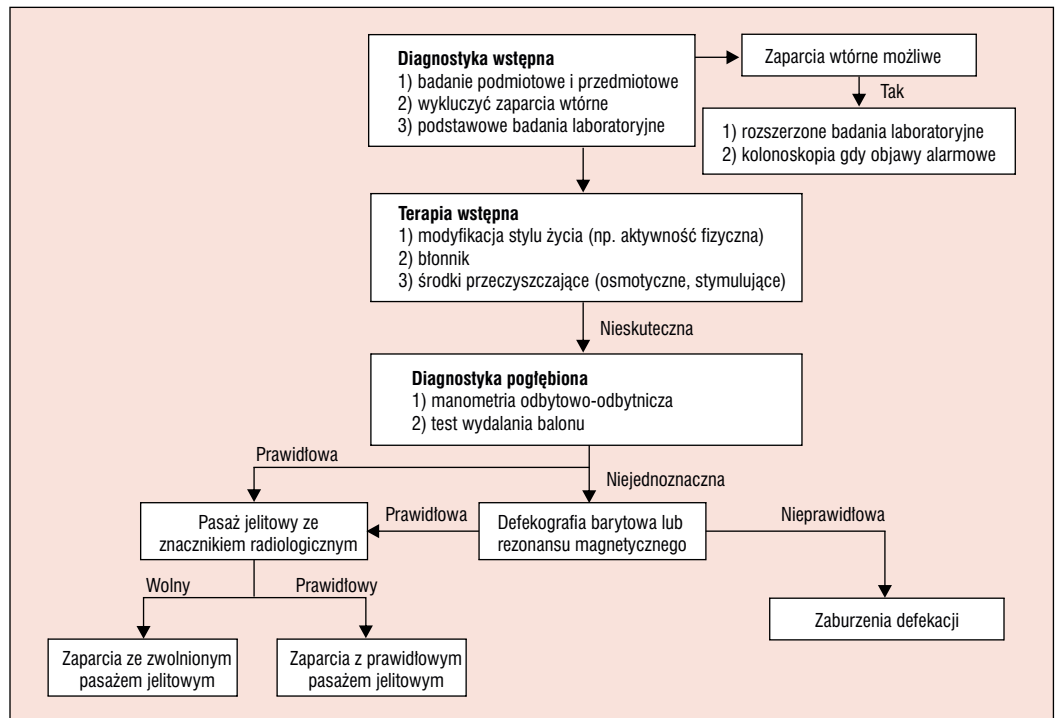
Badanie pozwala na pomiar ciśnienia zwieracza wewnętrznego odbytu oraz w obrębie odbytnicy, w spoczynku oraz podczas parcia na stolec. Polega na wprowadzeniu do odbytnicy sondy wysokiej rozdzielczości posiadającej na całej swej długości czujniki pomiaru ciśnienia oraz balon. W trakcie badania balon jest stopniowo wypełniany, natomiast detektory sondy dokonują pomiaru napięcia mięśni. Zwiększanie objętości balonu pozwala również na ocenę wrażliwości ściany odbytnicy na rozciąganie. Ocenia się objętość wypełnienia balonu, przy jakiej występuje pierwsze odczucie rozpierania, gwałtowna potrzeba defekacji oraz maksymalne tolerowane wypełnienie. Na tej podstawie różnicuje się pacjentów z osłabionym czuciem w odbytnicy oraz pacjentów z nadwrażliwością trzewną, charakterystyczną dla zespołu jelita drażliwego. Badanie jest szczególnie przydatne w diagnostyce choroby Hirschsprunga, w której nie stwierdza się odbytniczo-odbytowego odruchu hamującego.

### *Test wydalania balonu*

Polega na wprowadzeniu balonu do odbytnicy i wypełnieniu go wodą lub powietrzem do ustalonej objętości (zwykle 50 ml) lub do objętości, przy której chory odczuwa potrzebę defekacji. Ze względu na brak standaryzacji istnieją rozbieżności odnośnie do czasu niezbędnego do wydalania balonu. Czas przekraczający 5 minut uważany jest za nieprawidłowy, jednak większość specjalistów uważa, że nie powinien on przekraczać 60 sekund [13]. Test ten wykrywa zaburzenia defekacji z czułością sięgającą 87% i swoistością 89%, nie określa natomiast ich przyczyny [20].

### *Defekografia*

W sytuacji gdy badanie manometryczne ani test wydalania balonu nie pozwalają na jednoznaczne zdiagnozowanie lub



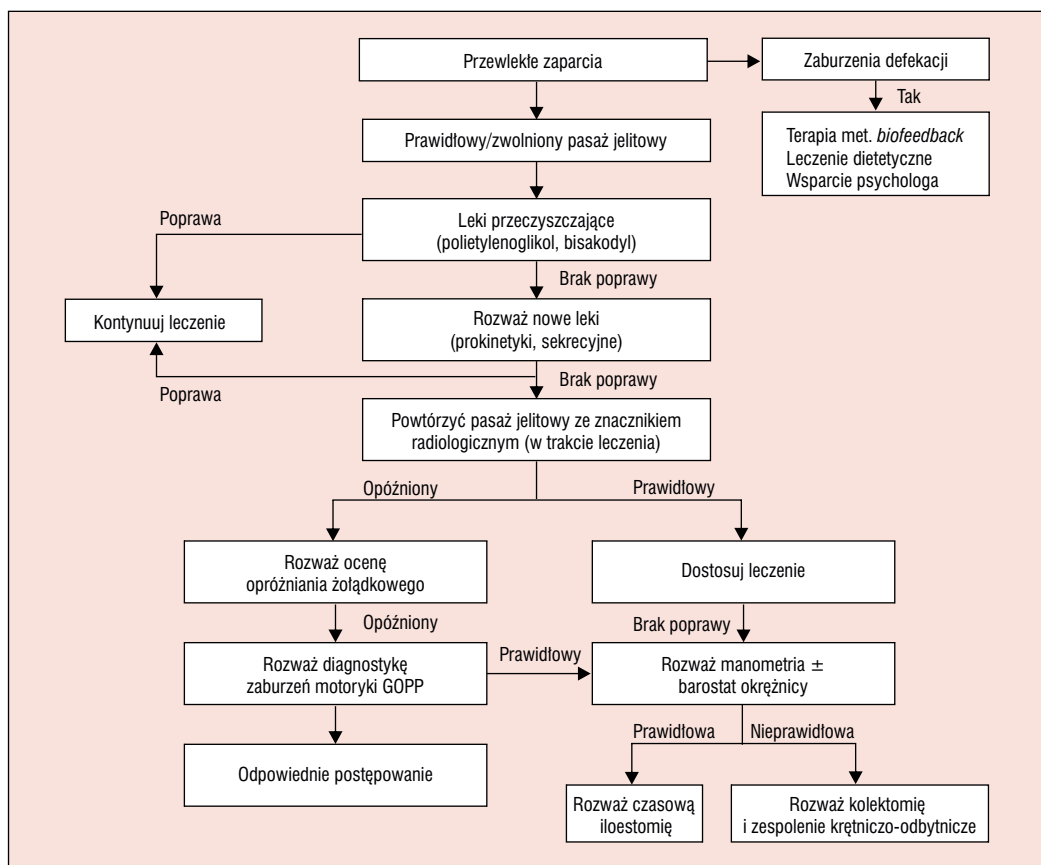
**Rycina 1.** Algorytm postępowania diagnostycznego w przewlekłych zaparciach (modyfikacja zaleceń Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologii) [13]

wykluczenie zaburzeń defekacji, konieczne może być wykonanie defekografii z zastosowaniem barytu lub metodą rezonansu magnetycznego. Badanie polega na podaniu doodbytniczo pasty barytowej, a następnie oceny fluoroskopowej w spoczynku oraz podczas defekacji. Analizowany jest kąt odbytniczo-odbytowy, którego nieprawidłowe rozwarcie utrudnia proces defekacji. Badanie pozwala na stwierdzenie dysfunkcji mięśni dna miednicy, nieefektywnej defekacji oraz nieprawidłowości anatomicznych (np. rectocele, wypadanie odbytnicy). W ostatnim czasie coraz szerzej stosuje się czynnościowy rezonans magnetyczny pozwalający na ocenę anatomii i funkcji mięśni dna miednicy.

#### *Badanie pasaży jelitowego ze znacznikiem radiologicznym*

Nawet u 50% pacjentów z zaburzeniami defekacji stwierdza się jednocześnie zwolniony pasaż jelitowy. Aktualne wytyczne AGA zalecają wykonanie pasaży jelitowego ze znacznikiem jedynie po wykluczeniu zaburzeń defekacji lub w sytuacji, gdy pomimo znanej przyczyny zapać czynnościowych zastosowana terapia nie przyniosła

zmniejszenia dolegliwości. Badanie pozwala na ocenę czasu pasaży w obrębie jelita grubego i zlokalizowanie odcinków jelita o zmniejszonej czynności motorycznej. W warunkach prawidłowych czas pasaży nie powinien przekraczać 72 godzin. Istnieje kilka protokołów tego badania: 1) pojedyncze połknięcie znacznika z następczym jednorazowym wykonaniem zdjęcia radiologicznego jamy brzusznej (zwykle po 4 dniach) — pozwala na półilościową ocenę czasu pasaży jelitowego, 2) podanie znacznika przez kilka kolejnych dni (3–6) z następczym wykonaniem pojedynczego zdjęcia w dniu 4. lub 7. — pozwala na ilościową ocenę pasaży jelitowego w odniesieniu zarówno do całego jelita grubego, jak i jego poszczególnych odcinków, 3) pojedyncze połknięcie znacznika połączone z wykonaniem serii zdjęć radiologicznych. Zasadniczo, obecność ponad 20% znacznika w obrębie okrężnicy przemawia za opóźnionym pasażem jelitowym. Natomiast gromadzenie się znacznika w odbytnicy sugeruje zaburzenia defekacji. Wykazanie zwolnionego pasaży jelitowego może upewnić pacjenta co do istoty jego dolegliwości, służyć jako obiektywny wyznacznik



Rycina 2. Algorytm leczenia przewlekłych zaparć (modyfikacja zaleceń Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologii) [13]

odpowiedzi na leczenie, a także usprawiedliwiać zastosowanie nowych, niejednokrotnie droższych leków w terapii zaparć. Nowszą, niezwykle obiecującą metodą oceny czasu pasażu jelitowego jest zastosowanie kapsułki endoskopowej.

## LECZENIE

Zdecydowana większość chorych z przewlekłymi zaparciami może być leczona przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Jedynie chorzy z objawami alarmowymi sugerującymi istotną chorobę organiczną oraz pacjenci z utrzymującymi się objawami pomimo zastosowania adekwatnego leczenia powinni być kierowani do specjalisty. Najczęściej stosowane środki przeczyszczające są w większości dostępne bez recepty i stosunkowo tanie. Mimo to, jak wykazują badania ankietowe, wielu pacjentów nie jest zadowolonych z dotychczasowego leczenia [21]. Przed wdrożeniem leczenia farmakologicznego należy zastosować zalecenia

ogólne, takie jak modyfikacja stylu życia oraz diety. Algorytm leczenia przewlekłych zaparć przedstawiono na rycinie 2.

## Zalecenia ogólne

Leczenie nefarmakologiczne zaparć jest terapią pierwszego wyboru, szczególnie u pacjentów ze zwolnionym i prawidłowym pasażem jelitowym stolca. Należy rozpocząć od modyfikacji stylu życia oraz zmiany diety. Zaparcia są bardzo silnie związane z brakiem ruchu. U zdrowych osób aktywność fizyczna pobudza motorykę jelita grubego, skracając czas pasażu jelitowego. Zastosowanie umiarkowanego wysiłku fizycznego, przez 30–60 minut dziennie, istotnie poprawia konsystencję stolca, zmniejsza ilość gromadzących się gazów i wzdęcia jamy brzusznej [22, 23]. Kolejnym elementem nefarmakologicznego leczenia zaparć jest przedstawienie pacjentowi prawidłowej techniki defekacji. Szczególny nacisk należy położyć na to, aby pacjent nie wstrzymywał potrzeby defekacji, przyjął

prawidłową postawę, ułatwiając wydalenie stolca (pochylenie się do przodu z uniesieniem kolan powyżej bioder i oparciem stóp na wzniesieniu celem złagodzenia kąta odbytowo-odbytniczego). Należy ponadto unikać nadmiernego naprężania się w trakcie defekacji, stosować techniki relaksacyjne oraz przebywać w toalecie maksymalnie przez 5–10 minut.

Przewlekłe zaparcia mają związek z małym spożyciem błonnika pokarmowego oraz płynów [24]. Błonnik pokarmowy jest elementem nietrawionym przez enzymy w jelicie cienkim. Dzięki temu dostaje się on w postaci niezmienionej do okrężnicy, gdzie zatrzymuje wodę i zwiększa masę stolca. Błonnik może być składnikiem spożywanego pokarmu lub być dostarczany w postaci oczyszczonej jako suplement. Zwiększenie spożycie błonnika z pokarmem do zalecanej dawki (25–30 g/d.) wpływa na skrócenie czasu pasażu jelitowego oraz redukuje objawy zaburzeń wypróżniania [25]. Wyniki metaanalizy porównującej zastosowanie psyllium i placebo, wykazały korzystne działanie tego pierwszego u chorych z zaparciami (NNT [*number needed to treat*] = 2; 95% CI [*confidence interval*] 1,6–3,0) [26]. Wyróżniamy błonnik rozpuszczalny (np. psyllium) i nierozpuszczalny w wodzie (np. otręby). Preferowany jest błonnik rozpuszczalny, ponieważ powoduje mniej działań niepożądanych w porównaniu z błonnikiem nierozpuszczalnym. Zalecana dobową dawką błonnika w postaci suplementu wynosi 12 g/dobę. W celu uniknięcia objawów niepożądanych, do których najczęściej należą dyskomfort w jamie brzusznej i wzdęcia brzucha, korzystne może być stopniowe zwiększanie dawki błonnika, co tydzień o 3 g/dobę. Umiarkowane zwiększenie wypijanych płynów nie powoduje istotnego wpływu na czynność motoryczną jelita grubego, jednak przyjmowanie co najmniej 2 litrów płynów dziennie potęguje korzystny wpływ podaży błonnika pokarmowego [27].

## Leczenie farmakologiczne

### *Środki osmotyczne*

Stanowią podstawę terapii farmakologicznej przewlekłych zaparć. Zawierają

niewchłaniające w przewodzie pokarmowym oraz niemetabolizowane przez mikrobiotę jelitową jony lub molekuly, które powodują gromadzenie się wody w świetle jelita. Do najczęściej stosowanych osmotycznych środków przeczyszczających zalicza się makrogle (polietylenoglikol [PEG]), niewchłaniające alkohole (laktulozę, sorbitol), sole magnezu i roztwory fosforanów sodu. Spośród nich najlepiej udokumentowaną skuteczność ma PEG. W badaniu porównującym skuteczność (mierzoną liczbą wypróżnień w ciągu tygodnia) podawania przez 6 miesięcy PEG lub placebo w leczeniu przewlekłych zaparć, wykazano istotną statystycznie przewagę PEG (7,9 v. 5,6;  $p < 0,001$ ) [28]. W analizie 5 badań klinicznych u chorych z zaparciami przewlekłymi, wykazano zdecydowaną przewagę glikolu polietylenowego nad placebo w zmniejszeniu objawów (NNT = 3; 95% CI 2–4), przy jednoczesnym braku różnicy w odniesieniu do zgłaszanych działań niepożądanych [26]. Zalecana dobową dawką PEG to 17 g, a przy braku skuteczności może być ona zwiększona do 34 g. Sugeruje się zastosowanie PEG przez 8 tygodni przed ewentualnym podjęciem decyzji o zmianie sposobu terapii. Wykazano utrzymywanie się efektu terapeutycznego PEG w przypadku jego długotrwałego, bo nawet dwuletniego stosowania [28]. Polietylenoglikol jest również stosowany w przypadku zaklinowania stolca. Zalecana dawka w takim przypadku to 68 g rozłożone w czasie kilku godzin.

Laktuloza jest cukrem, który nie wchłania się w przewodzie pokarmowym, natomiast w jelicie grubym bakterie powodują jej rozkład do kwasów organicznych, takich jak kwasy mlekowy i octowy. Efektem tego jest zakwaszenie środowiska i przyspieszenie perystaltyki, a także wzrost ciśnienia osmotycznego, co prowadzi do gromadzenia się wody w jelicie grubym. W dwóch badaniach porównawczych wykazano przewagę laktulozy nad placebo w zmniejszeniu objawów u pacjentów z zaparciami (NNT = 4) [26]. Częstość występowania działań niepożądanych, głównie bólów brzucha lub głowy, nie różniły się w porównaniu z placebo.

Dostępnych jest kilka badań porównujących skuteczność PEG i laktulozy w leczeniu przewlekłych zaparć. Metaanaliza



10 randomizowanych badań klinicznych wykazała przewagę PEG nad laktulozą jeśli chodzi o częstość i konsystencję oddawanego stolca, redukcję bólów brzucha oraz konieczności stosowania innych leków, przy jednoczesnym bardzo niskim wskaźniku działań niepożądanych porównywalnym z placebo [29]. Również u pacjentów pediatrycznych, z zaparciami neurogennymi w przebiegu przepukliny oponowo-rdzeniowej, zastosowanie PEG 4000 spowodowało znamienne częstsze całkowite ustąpienie objawów w porównaniu z laktulozą (46% v. 22%) jak również zwiększenie częstości wypróżnień (5,1 v. 2,9 wypróżnień/tydz.,  $p < 0,01$ ) [30]. Osoby w podeszłym wieku, u których problem zaparcie jest bardzo częsty, są szczególnie narażone na działania niepożądane środków przeczyszczających. Wykazano między innymi zaburzenia wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach po stosowaniu parafiny, jak również upośledzoną absorpcję elektrolitów i aminokwasów wskutek przyjmowania drażniących środków przeczyszczających lub środków zwiększających masę stolca [31]. W badaniu porównującym skuteczność i bezpieczeństwo 6-miesięcznego stosowania PEG 4000 (10–30 g/d.) i laktulozy (10–30 g/d.) u osób powyżej 70. rż., wykazano istotną statystycznie przewagę PEG nad laktulożą ocenianą mianem zwiększonej częstości oddawanego stolca i poprawy jego konsystencji [32]. Terapia PEG była ponadto dobrze tolerowana przez osoby starsze. Po 6 miesiącach leczenia nie wykazano istotnych klinicznie nieprawidłowości w parametrach biochemicznych i stanie odżywienia pacjentów. Częstość występowania działań niepożądanych nie różniła się pomiędzy obiema grupami [32]. Zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi *American College of Gastroenterology* (ACG) rekomenduje zarówno PEG, jak i laktulozę w leczeniu przewlekłych zaparć czynnościowych, jednak jakość dowodów potwierdzających skuteczność stosowania PEG jest wysoka, podczas gdy dla laktulozy — niska [26].

### Środki stymulujące

Powodują sekrecję wody i elektrolitów do światła jelita oraz pobudzają perystaltykę

okrężnicy. Do stymulujących środków przeczyszczających zalicza się pikosiarczan sodu, bisakodyl, senes, aloes, rzewień oraz cascara sagrada. Pomimo powszechności stosowania tych środków, dostępne są jedynie dwa randomizowane badania oceniające skuteczność stosowania bisakodylu i pikosiarczanu sodu przez okres 4 tygodni [33, 34]. W obu badaniach wykazano przewagę zarówno bisakodylu, jak i pikosiarczanu sodu nad placebo, ocenianą zwiększoną częstością spontanicznych wypróżnień (NNT = 3). Do najczęstszych objawów niepożądanych należały biegunka i kurczowe bóle brzucha [33]. Środki stymulujące, na przykład bisakodyl mogą być łączone ze środkami osmotycznymi, gdy działanie tych ostatnich nie powoduje wystarczającego zmniejszenia dolegliwości. Powinny być podawane 30 minut po posiłku, aby wzmacniać odruch żołądkowo-jelitowy.

## NOWE LEKI PROKINETYCZNE I POBUDZAJĄCE WYDZIELANIE

### Agoniści receptora 5-HT<sub>4</sub>

Serotonina, poprzez wpływ na wydzielanie i motorykę, pełni kluczową rolę w prawidłowym funkcjonowaniu przewodu pokarmowego. Pobudzenie receptora 5-HT<sub>4</sub> nasila wydzielanie jelitowe, wzmacnia odruchy perystaltyczne i nasila pasaż żołądkowo-jelitowy [26]. Prukaloptyd selektywnie pobudza receptory 5-HT<sub>4</sub> w ścianie jelita, co powoduje gromadzenie się wody i jonów w świetle okrężnicy. Sugerowana dawka wynosi 2 mg/dobę, a u osób w podeszłym wieku 1 mg/dobę. W 8 badaniach klinicznych wykazano skuteczność prukaloptydu w leczeniu pacjentów z przebiegłymi zaparciami (NNT = 5) [26]. Główny punkt końcowy, jakim było uzyskanie co najmniej 3 wypróżnień w tygodniu, osiągnęło 28% pacjentów otrzymujących prukaloptyd w porównaniu z 13% otrzymujących placebo. Nie stwierdzono poważnych działań niepożądanych (m.in. zaburzeń rytmu serca), co budziło największych obaw przy stosowaniu wcześniejszych agonistów 5-HT<sub>4</sub> (cisapryd). Najczęstszymi objawami ubocznymi podawania prukaloptydu były bóle głowy, nudności

i biegunki [35]. Zgodnie z wytycznymi ACG, prukalopryd jest zalecany w leczeniu chorych z przewlekłymi zaparciami czynnościowymi przy nieskuteczności standardowej terapii (poziom rekomendacji silny, poziom dowodów średni) [26]. Do innych, selektywnych agonistów receptora 5-HT<sub>4</sub> zalicza się velusetrag i naronaprid, jednak dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ich stosowania są ograniczone [36].

### Leki pobudzające wydzielanie

Leki te są zalecane pacjentom z NTC i STC w sytuacji, gdy tradycyjne formy farmakoterapii były nieskuteczne. Lubiproston aktywuje kanały chlorkowe na powierzchni enterocytów, a linaklotyd jest agonistą guanylejowej cykazy-C. Leki te pobudzają wydzielanie jonów oraz wody do światła jelita i w konsekwencji przyspieszają pasaż jelitowy. W randomizowanych badaniach klinicznych wykazano przewagę obu tych leków w porównaniu z placebo u pacjentów z przewlekłymi zaparciami [37–39]. Lubiproston, pochodna prostaglandyny E<sub>1</sub>, jest zalecany u chorych z przewlekłymi zaparciami w dawce 24 µg 2 razy dziennie w postaci kapsułek żelatynowych. Może być bezpiecznie stosowany w terapii długoterminowej zaparc [40]. Do najczęstszych objawów niepożądanych związanych z jego stosowaniem zalicza się nudności (do 30%) i ból głowy [39]. Linaklotyd, 14-aminokwasowy peptyd niewchłaniany z przewodu pokarmowego, jest zarejestrowany w leczeniu przewlekłych zaparc czynnościowych i zaparciowej postaci zespołu jelita nadwrażliwego (IBS, *irritable bowel syndrome*) [36]. W przypadku zaparc czynnościowych rozpoczyna się od dawki 145 µg /dobę. Lek podaje się 30–60 minut przed śniadaniem, aby zredukować ryzyko działań niepożądanych, głównie biegunki, która może dotyczyć do 45% pacjentów przyjmujących linaklotyd [41]. W przypadku nieskuteczności leczenia dawkę można zwiększyć do 290 µg /dobę. Oba te leki uzyskały silne rekomendacje ACG w leczeniu przewlekłych zaparc czynnościowych (NNT = 4 dla lubiprostonu i NNT = 6 dla linaklotydu) [26, 42].

### Rola probiotyków w leczeniu przewlekłych zaparc

Aktualnie brak jest dostatecznych dowodów na skuteczność stosowania probiotyków w przewlekłych zaparciach czynnościowych [26]. Łączna analiza dwóch randomizowanych badań nie wykazała skuteczności probiotyków w zmniejszeniu objawów u pacjentów z przewlekłymi zaparciami czynnościowymi (RR = 0,29, 95% CI 0,07 – 1,12) [26].

### Leczenie zaburzeń defekacji

#### Biofeedback

Biofeedback ma na celu przywrócenie prawidłowego procesu defekacji poprzez trening adekwatnego i skoordynowanego parcia na stolec. Polega na umieszczeniu sondy w odbycie i wizualizacji napięcia mięśni, tak by pomóc pacjentowi w nauce skoordynowanego skurczu mięśni jamy brzusznej, odbytnicy, łonowo-odbytniczych oraz zwieraczy, co inicjuje proces defekacji. Przy zastosowaniu tej techniki należy pamiętać o kilku niezwykle istotnych elementach: przyjęcie przez pacjenta prawidłowej pozycji w trakcie defekacji, spokojnym oddychaniu, wypychaniu mięśni jamy brzusznej do przodu z jednoczesnym rozluźnieniem zwieraczy. Trening biofeedback składa się z sześciotygodniowych sesji, każda trwająca około 45–60 minut. Terapia przynosi długotrwały korzystny efekt jedynie u pacjentów z zaparciami spowodowanymi zaburzeniami defekacji [43]. Randomizowane badania kliniczne wykazały przewagę biofeedbacku u pacjentów z ciężkimi zaparciami powstałymi wskutek dyssynergii [44]. Ten sposób terapii powoduje ustąpienie objawów u około 70% pacjentów [13]. Ograniczeniami metody jest jej mała dostępność, brak wykwalifikowanego personelu oraz te wynikające ze strony pacjenta, na przykład brak współpracy ze względu na zaburzenia demencyjne lub upośledzenie umysłowe.

#### Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne jest zarezerwowane dla pacjentów, u których objawy utrzymują się pomimo zastosowania optymalnej terapii farmakologicznej. Kolektomia z zespoleniem krętniczo-odbytniczym

jest opcją terapeutyczną jedynie u wyselekcjonowanych pacjentów z STC i ciężkimi objawami zaparcí opornymi na dostępne metody farmakologiczne. Przed podjęciem decyzji o kolektomii należy pogłębić diagnostykę w celu wykluczenia współistniejących zaburzeń defekacji, ponieważ wyniki leczenia w tej grupie chorych mogą być gorsze [45]. U pacjentów poddanych kolektomii obserwuje się wzrost częstości defekacji oraz redukcję konieczności stosowania środków przeczyszczających [46]. Niestety leczenie chirurgiczne jest obciążone wysokim ryzykiem powikłań sięgającym nawet 43% [47]. Aktualnie brakuje jednoznacznych wytycznych określających, którzy chorzy z zaparciami powinni być poddani zabiegowi chirurgicznemu. Alternatywą do całkowitej kolektomii jest usunięcie segmentu okrężnicy, którym stwierdza się opóźniony pasaż znacznika radiologicznego. Z kolei u pacjentów z zaburzeniami defekacji leczenie chirurgiczne polega na okrężnej resekcji śluzówki odbytnicy z użyciem staplera. Procedura pozwala na zmniejszenie objawów u około 80% w okresie rocznej obserwacji, jednak jest obciążona wysokim, bo niemal 50-procentowym współczynnikiem powikłań [48, 49]. Do mniej inwazyjnych procedur zabiegowych zalicza się stymulację nerwu krzyżowego, polegającą na umieszczeniu elektrody na otworze tylnym kości krzyżowej. Zastosowanie tej metody u wyselekcjonowanej grupy chorych powoduje zmniejszenie objawów zaparcí u około 50% pacjentów [50]. Operacja Malone polega na wyłonieniu niewielkiej stomii w obrębie wyrostka robaczkowego, przez którą można wprowadzić zgłębnik w celu wykonania lewatywy (objętość 1000 ml co drugi dzień). Procedura jest zabiegiem małoinwazyjnym, jednak obciążonym dużą częstością niegroźnych powikłań sięgającą aż 80% [51].

## PODSUMOWANIE

Zaparcia są powszechnym, przewlekłym schorzeniem przewodu pokarmowego, które w sposób istotny wpływają na jakość życia pacjentów. Rozpoznanie zaparcí powinno

opierać się na kryteriach uzyskanych z wywiadu lekarskiego, natomiast specjalistyczne testy diagnostyczne są zalecane jedynie w przypadku niepowodzenia wstępnej terapii farmakologicznej. Obecnie postępowaniem z wyboru w leczeniu zaparcí są zmiana stylu życia oraz przyjmowanie środków przeczyszczających (np. glikol polietylenowy). Wybór terapii zależy od tego, czy współistnieje przedłużony pasaż jelitowy lub zaburzenia defekacji. Leczenie chirurgiczne jest zarezerwowane wyłącznie u wyselekcjonowanej grupy pacjentów z ciężkimi objawami zaparcí opornymi na dostępne metody farmakoterapii.

## Piśmiennictwo:

1. Peery AF, Crockett SD, Barritt AS, et al. Burden of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States. *Gastroenterology*. 2015; 149(7): 1731–1741.e3, doi: [10.1053/j.gastro.2015.08.045](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.08.045), indexed in Pubmed: [26327134](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26327134/).
2. Ziólkowski B, Pacholec A, Kudlicka M, et al. Prevalence of abdominal symptoms in the Polish population. *Gastroenterology Review*. 2012; 1: 20–25, doi: [10.5114/pg.2012.27218](https://doi.org/10.5114/pg.2012.27218).
3. Pare P, Ferrazzi S, Thompson WG, et al. An epidemiological survey of constipation in Canada: definitions, rates, demographics, and predictors of health care seeking. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96(11): 3130–3137, doi: [10.1111/j.1572-0241.2001.05259.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.05259.x), indexed in Pubmed: [11721760](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11721760/).
4. Stewart SL, Wike JM, Kato I, et al. A population-based study of colorectal cancer histology in the United States, 1998–2001. *Cancer*. 2006; 107(5 Suppl): 1128–1141, doi: [10.1002/cncr.22010](https://doi.org/10.1002/cncr.22010), indexed in Pubmed: [16802325](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16802325/).
5. Suares NC, Ford AC. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106(9): 1582–91; quiz 1581, 1592, doi: [10.1038/ajg.2011.164](https://doi.org/10.1038/ajg.2011.164), indexed in Pubmed: [21606976](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21606976/).
6. Stewart WF, Liberman JN, Sandler RS, et al. Epidemiology of constipation (EPOC) study in the United States: relation of clinical subtypes to sociodemographic features. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94(12): 3530–3540, doi: [10.1111/j.1572-0241.1999.01642.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01642.x), indexed in Pubmed: [10606315](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10606315/).
7. Sandler RS, Jordan MC, Shelton BJ. Demographic and dietary determinants of constipation in the US population. *Am J Public Health*. 1990; 80(2): 185–189, indexed in Pubmed: [2297063](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2297063/).
8. Levy EI, Lemmens R, Vandenplas Y, et al. Functional constipation in children: challenges and solu-

- tions. *Pediatric Health Med Ther*. 2017; 8: 19–27, doi: [10.2147/PHMT.S110940](https://doi.org/10.2147/PHMT.S110940), indexed in Pubmed: [29388621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29388621/).
9. Berterame S, Erthal J, Thomas J, et al. Use of and barriers to access to opioid analgesics: a worldwide, regional, and national study. *Lancet*. 2016; 387(10028): 1644–1656, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)00161-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00161-6), indexed in Pubmed: [26852264](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26852264/).
  10. Wald A. Constipation: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2016; 315(2): 185–191, doi: [10.1001/jama.2015.16994](https://doi.org/10.1001/jama.2015.16994), indexed in Pubmed: [26757467](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26757467/).
  11. Chey WD, Webster L, Sostek M, et al. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. *N Engl J Med*. 2014; 370(25): 2387–2396, doi: [10.1056/NEJMoa1310246](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310246), indexed in Pubmed: [24896818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24896818/).
  12. Bell T, Annunziata K, Leslie JB. Opioid-induced constipation negatively impacts pain management, productivity, and health-related quality of life: findings from the National Health and Wellness Survey. *J Opioid Manag*. 2009; 5(3): 137–144, indexed in Pubmed: [19662923](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19662923/).
  13. Bharucha AE, Dorn SD, Lembo A, et al. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement on constipation. *Gastroenterology*. 2013; 144(1): 211–217, doi: [10.1053/j.gastro.2012.10.029](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.10.029), indexed in Pubmed: [23261064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23261064/).
  14. Surrenti E, Rath DM, Pemberton JH, et al. Audit of constipation in a tertiary referral gastroenterology practice. *Am J Gastroenterol*. 1995; 90(9): 1471–1475, indexed in Pubmed: [7661172](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7661172/).
  15. Lyford GL, He CL, Soffer E, et al. Decreased interstitial cell of cajal volume in patients with slow-transit constipation. *Gastroenterology*. 2000; 118(1): 14–21, indexed in Pubmed: [10611149](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10611149/).
  16. Dinning PG, Wiklendt L, Maslen L, et al. Colonic motor abnormalities in slow transit constipation defined by high resolution, fibre-optic manometry. *Neurogastroenterol Motil*. 2015; 27(3): 379–388, doi: [10.1111/nmo.12502](https://doi.org/10.1111/nmo.12502), indexed in Pubmed: [25557630](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25557630/).
  17. Saad RJ, Rao SSC, Koch KL, et al. Do stool form and frequency correlate with whole-gut and colonic transit? Results from a multicenter study in constipated individuals and healthy controls. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105(2): 403–411, doi: [10.1038/ajg.2009.612](https://doi.org/10.1038/ajg.2009.612), indexed in Pubmed: [19888202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19888202/).
  18. Soh JS, Lee HJ, Jung KW, et al. The diagnostic value of a digital rectal examination compared with high-resolution anorectal manometry in patients with chronic constipation and fecal incontinence. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110(8): 1197–1204, doi: [10.1038/ajg.2015.153](https://doi.org/10.1038/ajg.2015.153), indexed in Pubmed: [26032152](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26032152/).
  19. Rao SSC, Singh S. Clinical utility of colonic and anorectal manometry in chronic constipation. *J Clin Gastroenterol*. 2010; 44(9): 597–609, doi: [10.1097/MCG.0b013e3181e88532](https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181e88532), indexed in Pubmed: [20679903](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20679903/).
  20. Minguez M, Herreros B, Sanchiz V, et al. Predictive value of the balloon expulsion test for excluding the diagnosis of pelvic floor dyssynergia in constipation. *Gastroenterology*. 2004; 126(1): 57–62, indexed in Pubmed: [14699488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14699488/).
  21. Johanson JF, Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25(5): 599–608, doi: [10.1111/j.1365-2036.2006.03238.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03238.x), indexed in Pubmed: [17305761](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17305761/).
  22. De Schryver AM, Keulemans YC, Peters HP, et al. Effects of regular physical activity on defecation pattern in middle-aged patients complaining of chronic constipation. *Scand J Gastroenterol*. 2005; 40(4): 422–429, indexed in Pubmed: [16028436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16028436/).
  23. Villoria A, Serra J, Azpiroz F, et al. Physical activity and intestinal gas clearance in patients with bloating. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101(11): 2552–2557, doi: [10.1111/j.1572-0241.2006.00873.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00873.x), indexed in Pubmed: [17029608](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17029608/).
  24. Markland AD, Palsson O, Goode PS, et al. Association of low dietary intake of fiber and liquids with constipation: evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108(5): 796–803, doi: [10.1038/ajg.2013.73](https://doi.org/10.1038/ajg.2013.73), indexed in Pubmed: [23567352](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23567352/).
  25. Ashraf W, Park F, Lof J, et al. Effects of psyllium therapy on stool characteristics, colon transit and anorectal function in chronic idiopathic constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995; 9(6): 639–647, indexed in Pubmed: [8824651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8824651/).
  26. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, et al. Task Force on the Management of Functional Bowel Disorders. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109 Suppl 1: S2–26; quiz S27, doi: [10.1038/ajg.2014.187](https://doi.org/10.1038/ajg.2014.187), indexed in Pubmed: [25091148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25091148/).
  27. 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(21): 727–732, indexed in Pubmed: [9684123](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9684123/).
  28. Dipalma JA, Cleveland MVb, McGowan J, et al. A randomized, multicenter, placebo-controlled trial of polyethylene glycol laxative for chronic treatment of chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102(7): 1436–1441, doi: [10.1111/j.1572-0241.2007.01199.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01199.x), indexed in Pubmed: [17403074](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17403074/).
  29. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, et al. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(7): CD007570, doi: [10.1002/14651858.CD007570.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007570.pub2), indexed in Pubmed: [20614462](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20614462/).
  30. Rendeli C, Ausili E, Tabacco F, et al. Polyethylene glycol 4000 vs. lactulose for the treatment of neurogenic constipation in myelomeningocele children: a randomized-controlled clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23(8): 1259–1265, doi: [10.1111/j.1365-2036.2006.02872.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02872.x), indexed in Pubmed: [16611288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16611288/).

31. Gattuso JM, Kamm MA. Adverse effects of drugs used in the management of constipation and diarrhoea. *Drug Saf.* 1994; 10(1): 47–65, indexed in Pubmed: [8136086](#).
32. Chassagne P, Ducrotte P, Garnier P, et al. Tolerance and Long-Term Efficacy of Polyethylene Glycol 4000 (Forlax®) Compared to Lactulose in Elderly Patients with Chronic Constipation. *J Nutr Health Aging.* 2017; 21(4): 429–439, doi: [10.1007/s12603-016-0762-6](#), indexed in Pubmed: [28346570](#).
33. Kamm MA, Mueller-Lissner S, Wald A, et al. Oral bisacodyl is effective and well-tolerated in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol.* 2011; 105(9): 577–583.
34. Mueller-Lissner S, Kamm MA, Wald A, et al. Multi-center, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105(4): 897–903, doi: [10.1038/ajg.2010.41](#), indexed in Pubmed: [20179697](#).
35. Camilleri M, Piessevaux H, Yiannakou Y, et al. Efficacy and safety of prucalopride in chronic constipation: an integrated analysis of six randomized, controlled clinical trials. *Dig Dis Sci.* 2016; 61(8): 2357–2372, doi: [10.1007/s10620-016-4147-9](#), indexed in Pubmed: [27056037](#).
36. Hayat U, Dugum M, Garg S. Chronic constipation: Update on management. *Cleve Clin J Med.* 2017; 84(5): 397–408, doi: [10.3949/ccjm.84a.15141](#), indexed in Pubmed: [28530898](#).
37. Lembo AJ, Kurtz CB, Macdougall JE, et al. Efficacy of linaclotide for patients with chronic constipation. *Gastroenterology.* 2010; 138(3): 886–95.e1, doi: [10.1053/j.gastro.2009.12.050](#), indexed in Pubmed: [20045700](#).
38. Lembo AJ, Schneier HA, Shiff SJ, et al. Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation. *N Engl J Med.* 2011; 365(6): 527–536, doi: [10.1056/NEJMoa1010863](#), indexed in Pubmed: [21830967](#).
39. Johanson JF, Morton D, Geenen J, et al. 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(1): 170–177, doi: [10.1111/j.1572-0241.2007.01524.x](#), indexed in Pubmed: [17916109](#).
40. Lacy BE, Levy LC. Lubiprostone: a novel treatment for chronic constipation. *Clin Interv Aging.* 2008; 3(2): 357–364, indexed in Pubmed: [18686757](#).
41. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, et al. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107(11): 1702–1712, doi: [10.1038/ajg.2012.254](#), indexed in Pubmed: [22986437](#).
42. Ford AC, Suares NC. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2011; 60(2): 209–218, doi: [10.1136/gut.2010.227132](#), indexed in Pubmed: [21205879](#).
43. Chiarioni G, Salandini L, Whitehead WE. Biofeedback benefits only patients with outlet dysfunction, not patients with isolated slow transit constipation. *Gastroenterology.* 2005; 129(1): 86–97, indexed in Pubmed: [16012938](#).
44. Rao SSC, Valestin J, Brown CK, et al. Long-term efficacy of biofeedback therapy for dyssynergic defecation: randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105(4): 890–896, doi: [10.1038/ajg.2010.53](#), indexed in Pubmed: [20179692](#).
45. Pemberton JH, Rath DM, Ilstrup DM. Evaluation and Surgical Treatment of Severe Chronic Constipation. *Annals of Surgery.* 1991; 214(4): 403–413, doi: [10.1097/0000658-199110000-00005](#).
46. Arebi N, Kalli T, Howson W, et al. Systematic review of abdominal surgery for chronic idiopathic constipation. *Colorectal Dis.* 2011; 13(12): 1335–1343, doi: [10.1111/j.1463-1318.2010.02465.x](#), indexed in Pubmed: [20969711](#).
47. Dudekula A, Huffless S, Bielefeldt K. Colectomy for constipation: time trends and impact based on the US Nationwide Inpatient Sample, 1998–2011. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 42(11–12): 1281–1293, doi: [10.1111/apt.13415](#), indexed in Pubmed: [26423574](#).
48. Jayne DG, Schwandner O, Stuto A. Stapled transanal rectal resection for obstructed defecation syndrome: one-year results of the European STARR Registry. *Dis Colon Rectum.* 2009; 52(7): 1205–12; discussion 1212, doi: [10.1007/DCR.0b013e3181a9120f](#), indexed in Pubmed: [19571694](#).
49. Madbouly KM, Abbas KS, Hussein AM. Disappointing long-term outcomes after stapled transanal rectal resection for obstructed defecation. *World J Surg.* 2010; 34(9): 2191–2196, doi: [10.1007/s00268-010-0638-6](#), indexed in Pubmed: [20533038](#).
50. Kamm MA, Dudding TC, Melenhorst J, et al. Sacral nerve stimulation for intractable constipation. *Gut.* 2010; 59(3): 333–340, doi: [10.1136/gut.2009.187989](#), indexed in Pubmed: [20207638](#).
51. Worsøe J, Christensen P, Krogh K, et al. Long-term results of antegrade colonic enema in adult patients: assessment of functional results. *Dis Colon Rectum.* 2008; 51(10): 1523–1528, doi: [10.1007/s10350-008-9401-6](#), indexed in Pubmed: [18622642](#).