Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором

В. Т. Ивашкин[1], С. Р. Абдулхаков[2], Е. К. Баранская[1], Т. Л. Лапина[1], И. В. Маев[3], М. Ф. Осипенко[4], Е. А. Полуэктова[1], В. И. Симаненков[5], А. С. Трухманов[1], А. А. Шептулин[1], О. С. Шифрин[1], И. Б. Хлынов[6]

[1] *ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация*
[2] *ФГАУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Российская Федерация*
[3] *ГБОУ ВПО «Московский государственный медицинский университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация*
[4] *ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская Федерация*
[5] *ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация*
[6] *ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Российская Федерация*

Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association on diagnostics and treatment of chronic constipation in adults

V. T. Ivashkin[1], S. R. Abdulkhakov[2], Ye. K. Baranskaya[1], T. L. Lapina[1], I. V. Mayev[3], M. F. Osipenko[4], Ye. A. Poluektova[1], V. I. Simanenkov[5], A. S. Trukhmanov[1], A. A. Sheptulin[1], O. S. Shifrin[1], I. B. Khlynov[6]

[1] *State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation*
[2] *State educational autonomous institution of higher professional education «Kazan federal university», Kazan, Russian Federation*
[3] *State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation*
[4] *State educational government-financed institution of higher professional education «Novosibirsk state medical university», Ministry of Healthcare of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation*
[5] *State educational government-financed institution of higher professional education Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation*
[6] *State educational government-financed institution of higher professional education «Ural state medical university», Ministry of healthcare of Russia, Yekaterinburg, Russian Federation*

Полуэктова Елена Александровна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИО инновационной терапии, врач отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко УКБ № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: polouektova@rambler.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1
Poluektova Yelena A — MD, leading research associate, Scientific Research Department of innovative therapy, doctor of department of chronic bowel and pancreatic diseases, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of Russian Federation. Contact information: polouektova@rambler.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

Клинические рекомендации созданы с целью оптимизации организации медицинской помощи пациентам с хроническим запором, отражают общепринятые подходы к ведению таких больных и содержат информацию, приведенную в систематических обзорах и обзорах литературы, посвященных данной проблеме.

Предназначены для врачей и других сотрудников здравоохранения.

Симптомы запора, к числу которых относятся уменьшение количества дефекаций в единицу времени, изменение консистенции каловых масс до твердой или комковатой, необходимость в дополнительном натуживании, ощущение неполного опорожнения кишечника, вздутие живота, встречаются у 12–19% взрослого населения таких стран, как Соединенные Штаты Америки, Великобритания, Германия, Франция, Италия, Бразилия и Северная Корея. Приводятся также данные о том, что у лиц старше 60 лет запор встречается чаще — в 36% случаев [1]. В России распространенность рассматриваемой патологии составляет 20%, возрастая параллельно увеличению возраста пациентов [2].

Качество жизни лиц, страдающих хроническим запором, сравнимо с качеством жизни больных сахарным диабетом, артериальной гипертензией и депрессией [3, 4].

Определение

Достаточно часто под термином «запор» врачи и пациенты подразумевают различные симптомы. По мнению большинства врачей общей практики (46%), запор — это урежение актов дефекации (например, менее четырех в неделю) [5]; по мнению пациентов, это не только урежение дефекации, но и целый комплекс симптомов, включающих в себя изменение консистенции стула (твердый, фрагментированный), чувство неполного опорожнения кишечника, а также необходимость в избыточном натуживании для совершения дефекации [6].

Согласно Римским критериям III пересмотра, для постановки диагноза функционального запора необходимо появление за 6 месяцев и наличие на протяжении 3 месяцев, предшествующих постановке диагноза, не менее двух симптомов из нижеперечисленных:

- натуживание при акте дефекации по меньшей мере в четверти всех дефекаций;
- стул твердый или фрагментированный по меньшей мере в 25% дефекаций;
- ощущение неполного опорожнения кишечника во время 25% дефекаций;
- ощущение аноректальной обструкции в 25% дефекаций;
- необходимость мануальных манипуляций при опорожнении кишечника в 25% дефекаций;
- менее трех дефекаций в неделю;
- жидкий стул только после приема слабительных;
- нет достаточных критериев для постановки диагноза *синдрома раздраженного кишечника* (СРК) [7].

Классификация

Согласно принятой классификации, выделяют *первичный* (функциональный) *запор* — наблюдается значительно чаще и *вторичный запор* (запор как симптом), встречающийся при:

- механическом препятствии прохождению каловых масс (колоректальный рак, воспалительные заболевания кишечника, анальные трещины, сдавление кишки снаружи и др.);
- неврологических заболеваниях (автономная нейропатия, болезнь Паркинсона, опухоль спинного мозга, ОНМК, рассеянный склероз и пр.);
- эндокринных заболеваниях (сахарный диабет, гипотиреоз, нарушения электролитного обмена при заболеваниях надпочечников и т.д.);
- психических расстройствах (эмоциональные расстройства, соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы, анорексия и др.);
- системных заболеваниях соединительной ткани (дерматомиозит, системная склеродермия и пр.);
- особенностях питания (низкое содержание в рационе неперевариваемой клетчатки, употребление термически обработанной пищи, нарушение ритма питания — прием пищи 1–2 раза в день);
- применении некоторых медикаментов (антидепрессанты, блокаторы Ca^{++} каналов, антихолинергические препараты, соединения железа, одновременный прием большого количества лекарственных средств и др.) [8].

Патогенез

Причину возникновения запора удается установить далеко не у всех пациентов, даже при длительном наблюдении [9]. Однако с учетом времени транзита содержимого по кишечнику, а также состояния мышц тазового дна могут быть выделены группы больных с преимущественно следующими механизмами формирования хронического запора:

- связанный с замедлением транзита;
- обусловленный нарушением акта дефекации (диссинергичная дефекация);
- развивающийся при нормальном транзите СРК [10].

Обследование пациентов с хроническим запором

I. Сбор жалоб и анамнеза — основной и в подавляющем большинстве случаев достаточный метод установления диагноза.

Следует выяснить:

1) количество актов дефекации в течение недели;

2) консистенцию стула (наличие комков и/или твердых испражнений);

3) наличие примесей в кале (кровь, слизь, непереваренные фрагменты пищи);

4) качество дефекации (ощущение препятствия или затруднения при ее совершении);

5) потребность в чрезмерном натуживании;

6) неудовлетворенность дефекацией (чувство неполного опорожнения кишечника);

7) необходимость специфических манипуляций для облегчения дефекации (мануальное опорожнение кишки);

8) сопутствующие жалобы (вздутие живота, боль в животе, общая слабость, недомогание, похудание);

9) на протяжении какого времени беспокоят вышеперечисленные симптомы (быстрое или постепенное появление симптомов);

10) прием слабительных — кратность применения и дозы, применение очистительных клизм;

11) перенесенные и сопутствующие заболевания;

12) прием лекарственных препаратов по поводу сопутствующих заболеваний;

13) хирургические вмешательства (в том числе гинекологические и урологические).

Рекомендуется заполнение пациентом опросника, включающего вышеуказанные пункты, на протяжении недели.

II. Объективное обследование:

1) общее состояние больного;

2) поверхностная и глубокая пальпация живота;

3) психоневрологический статус;

4) обследование аноректальной области (перианальные экскориации, геморрой, рубцы, пролапс, ректоцеле, анальная трещина, объемное образование, тонус сфинктера, наличие крови в кале).

III. Диагноз устанавливается на основании жалоб, анамнеза и объективного обследования. В подавляющем большинстве случаев лечение проводится без дополнительного инструментального обследования [11].

IV. Дополнительное инструментальное обследование назначают в случаях:

— отсутствия улучшения на фоне лечения (включая изменение образа жизни, применение слабительных и энтерокинетиков);

— наличия «симптомов тревоги» [11, 27].

V. При отсутствии уменьшения выраженности симптомов на фоне адекватной терапии, например назначения энтерокинетиков, осуществляется поэтапное дополнительное инструментальное обследование, включающее на 1-м этапе изучение времени транзита содержимого по толстой кишке (метод рентгеноконтрастных маркёров), тест изгнания баллона и аноректальную манометрию, а на 2-м этапе — дефекографию и электромиографию сфинктеров.

Рентгенологический метод исследования времени транзита содержимого по толстой кишке (метод рентгеноконтрастных маркёров). Позволяет верифицировать нарушение транзита по толстой кишке и тем самым определить преимущественный патофизиологический механизм развития запора. Однако требуется дальнейшая стандартизация результатов.

Тест изгнания баллона. Дает возможность выявить нарушения синхронной деятельности мышц аноректальной зоны, участвующих в акте дефекации (диссинергия мышц тазового дна). Метод простой, недорогой, широко применим.

Аноректальная манометрия. Необходима для проведения дифференциальной диагностики между нарушением эвакуации, гипо- и гиперчувствительностью аноректальной области, болезнью Гиршспрунга. В процессе исследования изучаются такие показатели, как максимальное и среднее давление сжатия анального сфинктера, ректоанальный ингибиторный рефлекс, комплайенс (растяжимость) прямой кишки, висцеральная чувствительность, векторный объем, асимметрия сжатия сфинктера.

Дефекография — рентгенологический контрастный метод, который предназначен для изучения анатомических особенностей и структурных нарушений аноректальной области. Включает в себя измерение аноректального угла, выявление опущения тазового дна, ректоцеле, инвагинации.

Динамическая магнитно-резонансная томография (МРТ) **таза, электромиография сфинктеров** могут быть выполнены для диагностики структурных и функциональных нарушений.

VI. Дополнительное инструментальное обследование при наличии симптомов тревоги. При развитии симптомов тревоги (внезапное/острое появление запоров, признаков кишечной непроходимости, наличие крови в кале, железодефицитная анемия, потеря массы тела, уменьшение диаметра сформированных каловых масс) должно быть рекомендовано проведение колоноскопии [11]. В дальнейшем в алгоритм обследования могут быть включены обзорная рентгенография брюшной полости, *компьютерная томография* (КТ), МРТ.

Лечение

Лечение хронического запора должно быть комплексным и предусматривать изменение образа жизни, характера питания, прием лекарственных препаратов.

Общие мероприятия

Больным рекомендуется повышение физической активности, употребление в течение дня значительного объема жидкости (не менее 2 л), увеличение содержания в пищевом рационе ***пищевых волокон*** (в частности, *пшеничных отрубей*), задерживающих воду в кишечнике и делающих его содержимое более жидким (до 20–25 г в сутки). Исследования, проведенные достаточно давно, показали, что пищевые волокна увеличивают частоту дефекаций при запорах, однако качество исследований было не очень высоким и продолжительность лечения ограничивалась 4 неделями [11]. К сожалению, пшеничные отруби часто вызывают метеоризм, в связи с чем до 50% пациентов самостоятельно прекращают их прием.

Псиллиум (оболочки семян подорожника *Plantago ovata*, подорожника овального) переносится больными лучше, чем пшеничные отруби, и может быть рекомендован в качестве терапевтического средства. Высокая эффективность псиллиума доказана в лечении хронического запора у пожилых пациентов. Согласно мета-анализу 31 исследования по оценке эффективности различных слабительных препаратов у лиц пожилого возраста, при назначении псиллума ежедневного стула удалось достичь практически у всех больных, при этом по эффективности псиллиум не уступал макроголю, но значительно превосходил лактулозу [12].

Если общие мероприятия оказались недостаточно эффективными в устранении всех симптомов запора, назначаются **слабительные средства**.

Осмотические слабительные. К их наиболее изученным представителям относятся *полиэтиленгликоль (ПЭГ, макрогол)* и *лактулоза*, способствующие размягчению кишечного содержимого и увеличению его объема. Применение осмотических слабительных — важный этап в лечении хронического запора, в том числе рефрактерного к терапии диетой с высоким содержанием пищевых волокон.

В 2011 г. был проведен мета-анализ эффективности ПЭГ и лактулозы, включающий 10 рандомизированных, плацебоконтролируемых исследований за период с 1997 по 2007 г. с участием 868 пациентов в возрасте от 3 месяцев до 70 лет, страдающих хроническим запором. ПЭГ продемонстрировал большую эффективность по таким показателям, как увеличение количества дефекаций в неделю, улучшение консистенции стула, облегчение боли в животе и результативность монотерапии [13], при этом его применение реже сопровождалось возникновением тошноты и вздутия живота [14–16]. В международных клинических испытаниях установлена возможность длительного использования ПЭГ (до 17 мес) [17–20]. При курсовом назначении был показан эффект последействия — обеспечение нормальной работы кишечника после отмены препарата [21].

Благоприятный профиль безопасности осмотических слабительных позволяет применять их у беременных и кормящих женщин.

Стимулирующие слабительные *(бисакодил, пикосульфат натрия, антрахиноны).* Усиливают перистальтику за счет стимуляции нервных окончаний слизистой оболочки кишечника, подтверждена их более высокая эффективность при лечении хронического запора по сравнению с плацебо [22].

Однако применение стимулирующих слабительных препаратов нередко бывает сопряжено с различными побочными реакциями. Они часто вызывают не нормальный стул, а диарею со схваткообразными болями в животе и метеоризмом, приводят к развитию электролитных нарушений (гипокалиемии), обусловливают возникновение дегенеративных изменений клеток мейсснеровского и ауэрбахова сплетений, вызывают эффект привыкания и способствуют развитию «синдрома ленивого кишечника» («lazy bowel syndrome») [23]. Именно поэтому длительный прием стимулирующих слабительных (более 2 нед) не рекомендован.

Как уже говорилось выше, слабительные нередко не устраняют другие клинические симптомы, сопутствующие запору (боли в животе, метеоризм, напряжение при акте дефекации и др.). Оптимальным лечение можно считать только при устранении всех симптомов, включая сопутствующие, а также в случае хорошей переносимости и удобства для пациента. При этом необходимо учитывать, что большинство больных обращаются к врачу уже перепробовав несколько слабительных препаратов. Таким образом, правильная оценка анамнеза и эффективности использовавшихся ранее средств позволяет выбрать оптимальную дальнейшую тактику терапии.

Энтерокинетики

При отсутствии на фоне приема слабительных какого-либо из перечисленных выше критериев целесообразно назначение прокинетика из группы агонистов 5-HT_4-рецепторов. Единственный на сегодняшний день препарат этого класса, доступный в России, — *прукалоприд* подтвердил свою эффективность в 3 крупных рандомизированных контролирумых исследованиях с частотой хороших результатов 73% [24].

Прукалоприд положительно влияет на все симптомы запора, включая сопутствующие (вздутие,

Таблица 1

Уровень доказательности эффективности различных методов лечения больных с хроническим запором

Метод лечения	Ramcumar D., Rao S.S. (2001)	ACG (2005)	ASCRS (2007)	WGO (2010)	Singh S., Rao S.S. (2010) [32]
Диетические рекомендации (растительные волокна и псиллиум)	1C	B (псиллиум)	B (растительные волокна, псиллиум)	2B (псиллиум) 3C (отруби)	2B (псиллиум)
Осмотические слабительные (полиэтиленгликоль и лактулоза)	1B	A (полиэтиленгликоль и лактулоза)	A (полиэтиленгликоль) B (лактулоза)	1A (полиэтиленгликоль) 2B (лактулоза)	1A
Дифенилметаны (бисакодил, пикосульфат натрия)	2B	B	C	3C	3C (бисакодил) 2A (пикосульфат натрия)
Антрахиноны (сенна и др.)	2B	B	C	3C	3C
Любипростон (в европейских странах не лицензирован)	–	–	A	1A	1A
Прукалоприд	–	–	–	1A	1A
Метод обратной связи (biofeedback) (в специально отобранной группе больных с нарушениями акта дефекации)	1B	C	B	1A	–
Хирургическое лечение (при тяжелых формах инертной толстой кишки)	2B	–	B	2B	–

Таблица 2

Эффективность различных методов лечения функциональных запоров с уровнями их доказательности (1A — самый высокий, 2C — самый низкий)

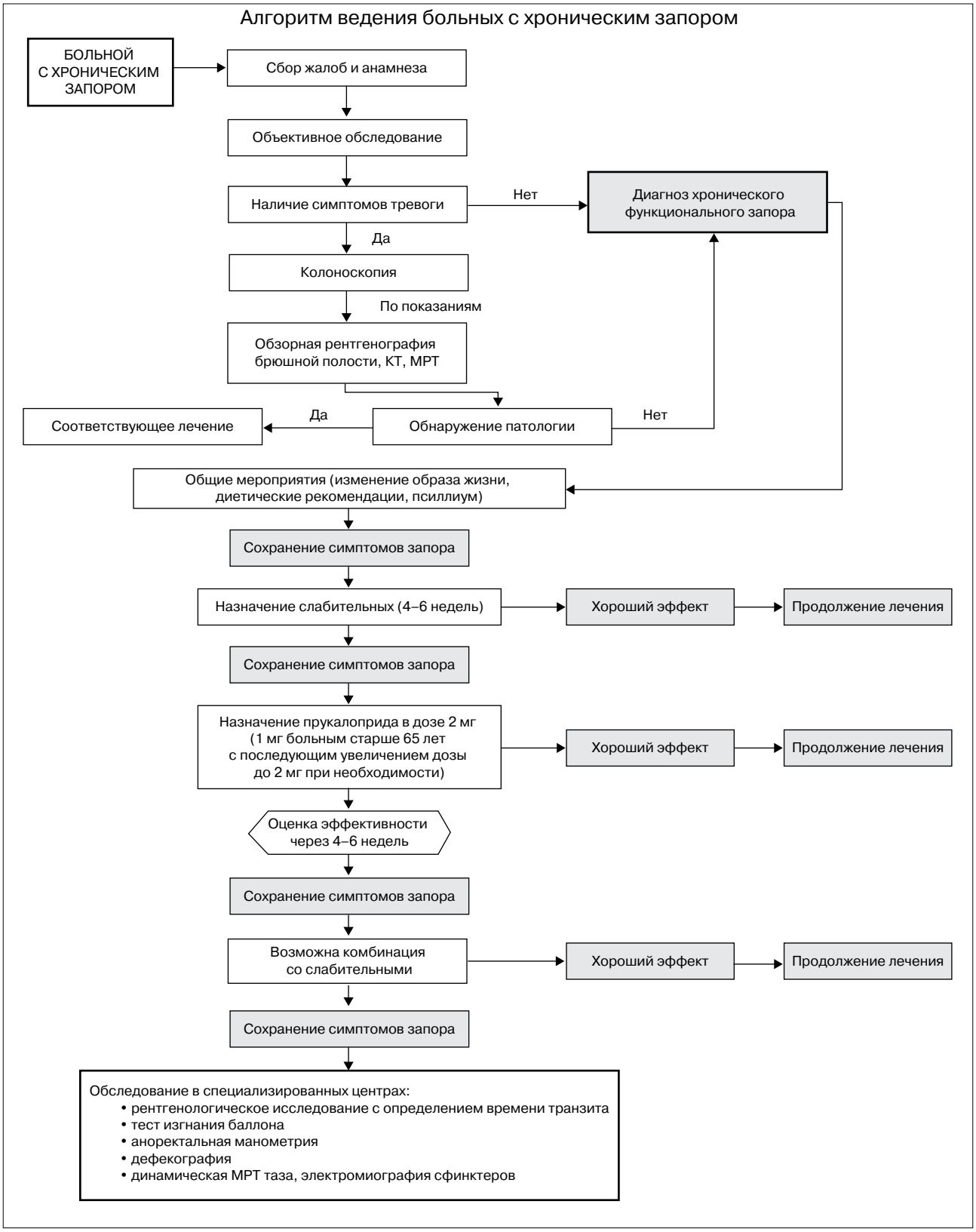
Метод лечения	Уровень доказательности
Прукалоприд	1A
Любипростон	1A
Метод обратной связи (biofeedback) — в случаях диссинергии мышц тазового дна	1A
Линаклотид	2A
Хирургические методы	2A
Псиллиум	2B
Бисакодил	2B
Препараты сенны	2C

абдоминальную боль), а также улучшает качество жизни и обеспечивает стойкий эффект при длительном применении [25, 26]. Его отличают удобство приема и дозирования (1 мг у пациентов старше 65 лет или 2 мг у лиц моложе 65 лет однократно в сутки) и предсказуемость действия. Побочные реакции, обычно мягкой выраженности (головная боль, абдоминальная симптоматика), отмечаются чаще всего в первый день лечения, в большинстве случаев проходят самостоятельно и не требуют отмены препарата. За исключением первого дня приема переносимость прукалоприда идентична плацебо [14, 27]. Препарат одобрен с 2009 г. в европейских странах для лечения хронических запоров в случаях, когда слабительные средства не обеспечили должного эффекта в устранении симптомов.

Новые препараты и методы для лечения хронического запора

В их числе следует назвать *любипростон* — препарат, активирующий хлоридные каналы и увеличивающий секрецию воды в кишечнике, и *линаклотид* — агонист гуанилатциклазы, также стимулирующий кишечную секрецию. Применяются лишь в США, в европейских странах не лицензированы.

Метод обратной связи (biofeedback) хорошо зарекомендовал себя только в тех случаях, когда запор связан с нарушениями акта дефекации (диссинергией мышц тазового дна). Значительно меньший эффект отмечается, если запор обусловлен замедленным транзитом. Кроме того, данный способ лечения предполагает участие опытного психотерапевта, что делает проблематичным его широкое применение



Хирургическое лечение

Проводится достаточно редко и показано только больным с рефрактерным запором при условии, что им проведены специальные физиологические исследования (аноректальная манометрия, баллонный тест, дефекография, исследование транзита по кишечнику) и доказаны серьезные двигательные нарушения, резистентные к другим методам лечения.

Уровень доказательности эффективности различных методов терапии при хронических запорах

В современной медицине используется шкала оценки доказательности эффективности тех или иных методов лечения. Так, уровень А (высокий) характеризуется хорошей доказательной базой и маловероятно, что дальнейшие исследования изменят существующее положение, Уровню В (средний) присуща умеренная доказательная база, и дальнейшие исследования могут повлиять на убеждение в верности существующего положения, Наконец, уровень С (низкий) характеризуется слабой доказательной базой, и дальнейшие исследования могут изменить мнение о существующих взглядов.

Кроме того, используется цифровая шкала оценки уровня рекомендации: 1 — рекомендации высокой силы, основанные на результатах рандомизированных контролируемых исследований; 2 — рекомендации средней силы, основанные на качественно проведенных одном или нескольких когортных исследованиях или исследованиях случай—контроль; 3 — рекомендации слабой силы, основанные на исследованиях и оценках экспертов, отражающих различные мнения.

В табл. 1 представлены выводы о доказательности эффективности различных методов лечения больных с хроническим запором, основанные на результатах исследований [28, 29, 32], выводах рабочей группы по изучению хронического запора Американского колледжа гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology, ACG) [25], заключении Американского общества хирургов-колопроктологов (American Society of Colon and Rectal Surgeons, ASCRS) (2007) [30] и рекомендациях Всемирной организации гастроэнтерологов (WGO) [11].

На международном конгрессе по нейрогастроэнтерологии и моторике (Болонья, 2012) J. Tack в устном докладе представил уровень доказательности различных методов лечения функциональных запоров с учетом новых слабительных препаратов (табл. 2).

На рисунке представлен алгоритм ведения больных с хроническим запором, разработанный с учетом европейских рекомендаций «Диагностика и лечение хронического запора» [31].

Заключение

Хронический запор остается одной из наиболее актуальных проблем современной гастроэнтерологии. Успех его лечения зависит, в первую очередь, от правильной диагностики, учитывающей все симптомы и жалобы больного. Эффективная терапия должна быть направлена на устранение всего комплекса проблем, связанных с хроническим запором, и улучшение качества жизни пациента. Лечение носит ступенчатый характер и включает в себя обязательную коррекцию образа жизни и питания больного, назначение слабительных средств и применение энтерокинетика прукалоприда.

Список литературы

1. *Wald A., Scarpignato C., Mueller-Lissner S., Kamm A., Hinkel U., Helfrich I., Schuijt C., Mandel G.* A multinational survey of prevalence and patterns of laxative use among adults with self-defined constipation. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28(7):917-30.
2. Информация о заседании Экспертного совета по проблеме хронических запоров. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2011; 21(4):90-1.
2. Report on Chronic constipation Advisory council session. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2011; 21(4):90-1.
3. *Wald A., Sigurdsson L.* Best Pract Res Clin Gastroenterol 2011; 25:19-27.
4. *Yost J., Haan N., Levine A.,* et al. Comparing SF-36 scores across three groups of women with different health profiles. Qual Life Res 2005;14:1251-61.
5. *Herz J., et al.* Fam Pract 1996; 13(2):156-9.
6. *Pare P., Ferrazzi S., Thompson G., Irvine J., Rance L.* An epidemiological survey of constipation in Canada: definitions, rates, demographics, and predictors of health care seeking. Am J Gastroenterol 2001; 96(11):3130-7.
7. http://www.romecriteria.org/rome_III_gastro.
8. *Chatoor D., Emmnauel A.* Constipation and evacuation disorders. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2009; 23(4):517-30.
9. *Tariq H.* Constipation in long-term care. Am Med Dir Assoc 2007; 8(4):209-18.
10. *Bharucha E.* Constipation. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007; 21(4):709-31.
11. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Constipation: a global perspective. November 2010. http://www.worldgastroenterology.org/constipation.html
12. *Fleming V., Wade E.* A review of laxative therapies for treatment of chronic constipation in older adults. Am J Geriatr Pharmacother 2010; 8(6):514-50.
13. *Lee-Robichaud H., Thomas K., Morgan J., Nelson L.* Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation(Review of the Cochrane Collaboration). The Cochrane Library 2011. Issue 1.
14. *Tack J., Müller-Lissner S.* Treatment of chronic constipation: current pharmacologic approaches and future directions. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7:502-8.
15. *Petticrew M., Rodgers M., Booth A.* Effectiveness of laxatives in adults. Qual Health Care 2001; 10:268-73.
16. *Dupont C., Leluyer B., Maamri N.,* et al. Double-blind randomized evaluation of clinical and biological tolerance of polyethylene glycol 4000 versus lactulose in constipated children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 41:625-33.
17. *Migeon-Duballet I., Chabin M., Gautier A.,* et al. Long-term efficacy and cost-effectiveness of polyethylene glycol 3350 plus electrolytes in chronic constipation: a retrospective study in a disabled population. Curr Med Res Opin 2006; 22:1227-35.
18. *Corazziary E., Badialy D., Bazzocchi G.,* et al. Long-term efficacy, safety and tolerability of low doses of

isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution [PMF-100] in the treatment of functional chronic constipation. Gut 2000; 46:522-6.
19. *Loening-Baucke V., Pashankar D.* A randomized, prospective study of polyethylene glycol 3350 without electrolytes and milk of magnesia for children with constipation and fecal incontinence. Pediatrics 2006; 118:528-35.
20. *Denis Ph., Lerebours E.* Study of the long-term tolerance of Forlax in 16 patients treated for an average of 17 months for chronic constipation. Med Chir Dig 1996; 25(5).
21. *Черемушкин В., Кучерявый А.,* и др. Ретроспективная оценка эффекта последействия при лечении хронического запора. Врач 2013; 3:58-62.
21. *Cheremushkin S.V., Kucheryavy Yu.A.,* et al. Retrospective estimation of aftereffect at chronic constipation treatment. Vrach, 2013; 3:58-62.
22. *Bosshard W., Dreher R., Schnegg J., Bula C.* The treatment of chronic constipation in elderly people: an update. Drugs Aging 2004; 21:911-30.
23. *Ford A.* An evidence-based systematic review on the management of irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2009; 104(suppl. 1):1-28.
24. *Stanghellini V., Vandeplassche L., Kerstens R.* Best response distribution of 12-week treatment with prucalopride(RESOLOR) in patients with chronic constipation: combined results of three randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trials. Gut 2011; 60(suppl. 1):159-60.
25. *Camilleri M.,* 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(9):1113-23.
26. *Kerstens R., Vandeplassche L., Dubois D.,* et al. Gut 2010; 59(suppl. 3):360.
27. *Tack J.,* et al. Poster presented at DDW May 17-22, 2008. San Diego, California.
28. *Ramcumar P., Rao C.* Functional anorectal disorders. In: Irvine J., Hunt H.(eds). Evidence-Based Gastroenterology. London: B.C.Decker, 2001:207-22.
29. *Brandt J., Prather M., Quigley M.,* et al. Systemic review of the management of chronic constipation in North America. Am J Gastroenterol 2005; 100:5-22.
30. *Terment A., Bastawrous L., Morin A.,* et al. Practice parameters for the evaluation and management of constipation. Dis Colon Rectum 2007; 50:2013-22.
31. *Tack J., Müller-Lissner S., Stanghellini V.,* et al. Diagnosis and treatment of chronic constipation — a European perspective. Neurogastroenterol Motil 2011; 23:607-710.
32. *Singh S., Rao S.S.* Pharmacologic management of chronic constipation. Gastroenterol Clin North Am 2010; 39(3):509-27.