

Лузина Е.В.

БЕЗОПАСНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СЛАБИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

Кафедра терапии ФПКППС ГБОУ ВПО "Читинская государственная медицинская академия". 672090, г. Чита, Россия

Для корреспонденции: Лузина Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии ФПКППС ГБОУ ВПО "Читинская государственная медицинская академия", Россия, Чита, 672090, ул. Горького, 39а.

E-mail: el.luz@list.ru

Correspondence to: Elena Luzina, MD, PhD, assistant professor of Chair of Therapy for post-degree education.

E-mail: el.luz@list.ru

♦ Запор встречается у 16—27% населения. За медицинской помощью обращается только 1/3 больных. Для регуляции стула традиционно используются слабительные средства; при этом злоупотребляют этими препаратами 4,18% пациентов. В статье дана характеристика основных групп слабительных, приведены результаты метаанализа эффективности препаратов, описаны нежелательные эффекты с формированием лаксативной болезни. Приведено собственное клиническое наблюдение за пациенткой с тяжелой формой лаксативной болезни. Описано лечение этого осложнения; при этом ключевую роль играют отмена препарата, вызвавшего лаксативную болезнь, коррекция электролитных нарушений и восстановление работы кишечника. Хорошие результаты лечения обеспечивает лактулоза благодаря безопасности, хорошей переносимости и дополнительным эффектам, в частности нормализации состава кишечной микрофлоры.

Ключевые слова: запор; слабительные средства; лаксативная болезнь; лактулоза

Luzina E.V.

THE SAFETY OF APPLICATION OF LAXATIVES

The Chita state medical academy, 672090 Chita, Russia

♦ The constipation occurs in 16-27% of population and only one third of patients seek medical care. The laxatives are traditionally applied for stool regulation. At the same time, 4.18% of patients make excessive use of these pharmaceuticals. The article characterizes the main groups of laxatives and presents the results of meta-analysis of effectiveness of preparations including description of unfavorable effects with formation of laxative disease. The original clinical case of female patient with severe form of laxative disease is presented. The treatment of this complication is described. It is emphasize that key role is played by withdrawal of pharmaceutical caused laxative disease and correction of electrolyte disorders and recovery of functioning of stomach. The good results of treatment is ensured by lactulose due to safety, good tolerance and additional effects, in particular normalization of composition of gut organisms.

Keywords: constipation; laxatives; laxative disease; lactulose

Запор — это состояние, которое встречается достаточно часто. Результаты ретроспективного когортного исследования, проведенного в США и опубликованного в 2010 г., свидетельствуют о наличии синдрома хронического запора у 16% пациентов, принимавших участие в исследовании [8]. Согласно результатам систематического обзора, частота хронического запора колеблется от 1,9 до 27,2% [12]. По данным европейских авторов, распространенность хронического запора составляет 27% [23]. Женщины страдают запором чаще, чем мужчины. Эпидемиологическое исследование выявило нарушения стула у 16% женщин и 12% мужчин [22]. Механизм половых различий не установлен, но даже у здоровых женщин частота стула ниже, время транзита по кишечнику составляет 72 ч, а у мужчин — 55 ч [1]. С возрастом увеличивается число пациентов, страдающих хроническим запором. У лиц старше 65 лет распространенность этого синдрома составляет 12,5—30% [20].

Из лиц, страдающих нарушением опорожнения кишечника, за медицинской помощью обращаются только 34% [18]. Для регуляции стула пациенты предпочитают использовать слабительные средства самостоятельно, тем более что многие препараты достаточно дешевы и свободно продаются в аптеках. В целом злоупотребление слабительными средствами в общей популяции составляет 4,18% [15]. Чаще злоупотребляют препаратами с послабляющим эффектом пациенты с расстройствами пищевого поведения (булимия или анорексия), спортсмены, принимающие слабительные в рамках подержания массы тела, люди среднего и пожилого возраста, которые целенаправленно продолжают длительный прием слабительных после разрешения запора [21].

Вместе с тем большой с запором требует тщательного обследования для выяснения причины этого состояния, а причины запора разнообразны. Выделяют острый и хронический, органический и функциональный, первичный и вторичный запор, который формируется на фоне других заболеваний или при приеме лекарственных препаратов.

Первичный запор обусловлен нарушением функции толстой кишки и заднего прохода. По механизму развития его делят на

запор с нормальным транзитом, или функциональный запор, запор с замедленным транзитом, или инертная толстая кишка, и запор вследствие нарушения координации мышечного аппарата, обеспечивающего дефекацию (диссенергическая дефекация). Одной из разновидностей функционального запора признают синдром раздраженного кишечника с запором. Отличительной особенностью синдрома раздраженного кишечника является наличие абдоминальной боли.

В основе патогенеза функционального запора лежат нарушение выработки и регулирующего влияния серотонина, ацетилхолина, кальцитонина и др. на моторику толстой кишки, изменение кортико-висцеральных влияний, а также висцеральная гиперчувствительность. Механизмы, лежащие в основе запора с замедленным транзитом, до конца не выявлены. Обсуждается наличие невро- или миопатии, дисплазии энтеральных нейронов, отсутствие или уменьшение количества межмышечных ганглиев в стенке кишки. В патогенезе диссенергической дефекации играет роль нарушение чувствительности рецепторного аппарата аноректальной области, что влечет за собой диссенергию мышц тазового дна. Основными клиническими признаками являются ощущение аноректальной непроходимости и необходимость ручного пособия.

Для лечения запора традиционно используют слабительные средства, которые делят на следующие группы: стимулирующие слабительные; осмотические слабительные; объемные слабительные; размягчители стула; препараты, возбуждающие позывы на дефекацию.

По данным метаанализа, все слабительные средства оказываются более эффективными для нормализации стула по сравнению с плацебо [23], но все препараты имеют свои особенности, точки приложения и профиль безопасности.

Объемные слабительные: отруби, псилиум, метилцеллюлоза, пищевые волокна. Адсорбируют воду, увеличивают объем кала, вызывают растяжение стенок кишечника, рефлекторно уменьшают время транзита, усиливают моторику кишки. Пищевые волокна снижают уровень холестерина липопротеинов низ-

кой плотности [7]. При использовании объемных слабительных эффект развивается медленно (от 10 дней до 3 нед), необходим суточный объем жидкости не менее 1,5 л. У псилиума подтверждена эффективность, более высокая, чем у отрубей [19]. Проведено 12 исследований по оценке эффективности объемных слабительных, в которых принял участие 591 пациент. Согласно результатам этих исследований, число больных, которых необходимо лечить, чтобы получить у одного из них хороший эффект (индекс NNT), составило 6 [5]. Объемные слабительные могут вызывать вздутие, противопоказаны при инертной толстой кишке и диссенергической дефекации [4].

Размягчители стула и препараты, возбуждающие позыв к дефекации: докузат натрия, вазелиновое масло, миндальное масло, свечи с глицерином. Глицерин раздражает рецепторы прямой кишки и стимулирует эвакуацию. Слабительные, размягчающие каловые массы, эмульгируют кишечное содержимое и увеличивают количество жидкости в кале. Слабительный эффект возникает через 4—5 ч. Не рекомендуется использовать для длительного лечения, так как они могут вызывать нарушение всасывания жирорастворимых витаминов. Доказательств эффективности размягчающих слабительных пока не получено [13].

Осмотические слабительные: полиэтиленгликоль (форлак, фортранс), лактулоза. Содержат плохо всасывающиеся вещества, благодаря которым обеспечивают высокое осмотическое давление и поступление воды в кишечник, что ведет к увеличению объема и размягчению каловых масс. Время наступления послабляющего эффекта составляет 12—48 ч. Фортранс, дополнительно содержащий электролиты, используется кратковременно для подготовки кишечника к исследованию и операции. Метаанализ пяти рандомизированных клинических плацебо-контролируемых исследований показал, что индекс NNT для осмотических слабительных составляет 3 [10].

Среди осмотических слабительных особое место занимает лактулоза — синтетический дисахарид, состоящий из галактозы и фруктозы, которые не ферментируются в желудке и тонкой кишке, а расщепляются микрофлорой в толстой кишке. В результате ферментации образуются короткоцепочечные жирные кислоты (ацетат, пропионат, бутират) и газ (CO_2 , H_2 , NO , метан, аммиак), что приводит к закислению просвета кишки. В результате снижения значения внутрикишечного pH и разницы осмотического давления задерживается жидкость, увеличивается объем химуса, активируется перистальтика. За счет увеличения количества водорода лактулоза оказывает антиоксидантное действие [24]. Образующиеся короткоцепочечные жирные кислоты утилизируются путем β -окисления в митохондриях колоноцитов, что ведет к увеличению производства АТФ; стимулируется локальный кровоток в слизистой оболочке. Короткоцепочечные жирные кислоты препятствуют избыточной пролиферации эпителия, тем самым оказывают антиканцерогенное действие. Усиливается высвобождение гистамина, который воздействует на 5-HT₄-рецепторы афферентных волокон блуждающего нерва, и инициируется рефлекторное ускорение моторики кишки [3]. При попадании в просвет толстой кишки лактулоза подвергается гидролизу ферментами бифидо- и лактобактерий, что увеличивает биомассу этих микроорганизмов [16].

Лактулоза используется в лечении запора уже более 50 лет. Эффективность препарата доказана в трех рандомизированных клинических исследованиях (в двух — у больных с функциональным запором, в одном — у больных с запором, вызванным опиоидами). Показано, что лактулоза значительно увеличивает частоту стула; ее послабляющий эффект гораздо мягче, чем у полиэтиленгликоля. Индекс NNT оказался равен 3,9 [17]. Лактулоза считается одним из самых безопасных слабительных средств. За все время ее применения не было получено никаких доказательств наличия у препарата мутагенных, генотоксических или тератогенных свойств [11].

Первым препаратом лактулозы, производимым в промышленных масштабах с 1960 г., является дюфалак. Доза препарата подбирается индивидуально и зависит от возраста пациента. Для взрослых начальная доза дюфалака составляет 15—45 мл/сут и в дальнейшем может увеличиваться. Дюфалак в дозе 45—50 мл/сут полностью метаболизируется. Препарат может применяться у детей с первых дней жизни, а также у беременных и кормящих женщин (как в разведенном, так и в неразведенном виде). Рекомендуется принимать дюфалак утром во время еды; длительность приема не ограничена.

Стимулирующие слабительные: бисакодил (дифенилметан), антрагликозиды (сенна, кора крушины), пикосульфат натрия, касторовое масло. Бисакодил превращается в активный метаболит в слизистой оболочке тонкой и толстой кишки, пикосульфат натрия метаболизируется с помощью сульфатаз, вырабатываемых микрофлорой толстой кишки. Оба препарата превращаются в

кишечнике в один и тот же активный метаболит, который взаимодействует с эпителиальными клетками, стимулирует нервные сплетения, вызывает активную секрецию жидкости в просвет кишки, уменьшает ее всасывание. Бисакодил и пикосульфат натрия обеспечивают быстрое и мягкое достижение послабляющего эффекта. Препараты показаны пациентам, у которых необходимо получить быстрый результат и которым противопоказано повышение внутрибрюшного давления (инфаркт миокарда, венозные тромбозы, отслойка сетчатки, грыжи и др.), при остром и функциональном запоре (командировки, стрессы, путешествия).

Метаанализ двух рандомизированных клинических исследований с использованием этих препаратов, включающий 735 пациентов, показал, что индекс NNT, т. е. число больных, которых нужно лечить до достижения у одного из них полной произвольной дефекации — не менее трех раз в неделю, составил 3 [14].

Необходимо помнить, что есть сведения о возможности урוליриаза при длительном приеме бисакодила. Препарат, введенный ректально, может вызвать воспаление слизистой оболочки прямой кишки [11].

Наиболее часто для лечения запора пациенты используют растительные слабительные: препараты сенны, крушины, ревеня, алоэ. Сенна и кора крушины входят в состав многих фитопрепаратов, травяных чаев. Действующими веществами этих средств являются антрагликозиды, которые стимулируют перистальтику толстой кишки, блокируют всасывание воды и электролитов. При длительном применении возникают привыкание и необходимость увеличения дозы. В начале 70-х годов прошлого века появились первые сведения о токсичности растительных слабительных. Показано, что эти препараты вызывают дегенеративные изменения нервной системы толстой кишки, оказывая мутагенное, генотоксическое действие, увеличивают риск развития колоректального рака. Метаболиты антрахинонов могут абсорбироваться и попадать в энтерогепатическую циркуляцию, накапливаясь в почках. Отмечен повышенный в 2 раза риск развития карциномы мочевого пузыря [11]. Учитывая токсические эффекты, в США препараты сенны изъяты из аптечной сети.

На фоне неадекватного приема стимулирующих слабительных повреждается слизистая оболочка толстой кишки, что влечет за собой нарушения водного, электролитного и витаминного баланса. Эти изменения позволили сформулировать понятие о лаксативной болезни. Местными симптомами являются диарея, тошнота, рвота, вздутие, неопределенная боль в животе. Общие симптомы появляются позже. К ним относят слабость, головную боль, жажду, полиурию, отеки, уменьшение массы тела. Могут возникать боль в костях, лихорадка, пигментация кожи, утолщение концевых фаланг пальцев. Формируется синдром мальабсорбции со стеатореей (до 15 г в сутки). Регистрируются электролитные и метаболические нарушения: гипокалиемия, гипонатриемия, повышенный уровень ренина и альдостерона. Страдает функция почек. Гипокалиемия является четким индикатором злоупотребления раздражающими слабительными. На фоне электролитных сдвигов возможно развитие аритмии. Описаны летальные исходы [21].

В основе этих изменений лежат стимуляция с помощью раздражающих слабительных клеток кишечника к секреции жидкости в его просвет и уменьшение обратного всасывания. Развивается излишняя потеря воды и электролитов (натрия и калия). Гипонатриемия стимулирует надпочечники к выработке альдостерона и ренина, чтобы задержать жидкость и натрий в организме, однако реабсорбция натрия и воды увеличивает потерю калия через почки. Ионы калия поддерживают тонус гладкой мускулатуры кишечника. Гипокалиемия провоцирует гипотонию кишки и усиливает запор. Кроме того, антрахиноны вызывают образование оксида азота, расслабляющего гладкие мышцы и ослабляющего перистальтику [2].

При исследовании кишечника обнаруживают исчезновение гаустрации, чередование участков расширения с участками сужения преимущественно в восходящей ободочной кишке. При эндоскопии выявляется псевдомеланозный колит (участки слизистой оболочки толстой кишки, окрашенные в черный цвет). Гистологически определяются уменьшение толщины стенки кишки, атрофия гладкой мускулатуры, повреждение нервных межмышечных сплетений, в участках псевдомеланоза находят макрофаги, содержащие черно-коричневый пигмент, который представляет собой остатки разрушенных эпителиоцитов в сочетании с метаболитами антрахинона [1, 21].

Гиповолемия и электролитные нарушения лежат в основе формирования общих симптомов с вовлечением в патологический процесс других органов и систем. Примером тяжелого течения лаксативной болезни является следующее клиническое наблюдение.

Больная П., 57 лет, заболела 3 января 2013 г., когда почувствовала общую слабость, недомогание, жажду. На следующий день появились тошнота, рвота, умеренная боль в животе, периодически жидкий стул, температура тела повысилась до 39°C. Был однократный приступ потери сознания. 10 января госпитализирована в инфекционную больницу с подозрением на кишечную инфекцию. Проведено обследование. Общий анализ крови: Нб 140 г/л, эр. $4,46 \cdot 10^{12}/л$, л. $7,8 \cdot 10^9/л$, тр. $206 \cdot 10^9/л$, с. 76%, лимф. 20%, мон. 4%; СОЭ 10 мм/ч. Общий анализ мочи без изменений. Биохимические показатели крови: билирубин общий 10,36 мкмоль/л, АЛТ 29 Ед/л, АСТ 34 Ед/л, глюкоза 5 ммоль/л, белок общий 61 г/л, мочевина 4 ммоль/л, креатинин 111,2 мкмоль/л, амилаза 34 Ед/л, холестерин 2,53 мкмоль/л. В реакции пассивной гемаглотинации с сальмонеллезным, дизентерийным диагностикумом получен недиагностический титр. При исследовании фекалий на острые кишечные инфекции методом полимеразной цепной реакции получен отрицательный результат. Таким образом, наличие кишечных инфекций было исключено, однако 12 января возникла моторная афазия, слабость в правых конечностях. При компьютерной томографии головного мозга слева в основании височной доли определялся участок пониженной плотности размером $3,0 \times 3,5 \times 4,5$ см, периферического отека нет, дислокация прилежащих структур минимальная. После болюсного двухфазного контрастирования видимых очагов патологического накопления контраста не выявлено. Срединные структуры не смещены. Желудочки не расширены, симметричные. Борозды умеренно расширены. С диагнозом "ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии, моторная афазия, правосторонний легкий гемипарез" больная поступила в неврологическое отделение Краевой клинической больницы Читы. При поступлении пациентка отмечала восстановление речи и предъявляла жалобы на утомляемость, повышение температуры тела, преимущественно в вечернее время, до 37,7—38°C, жажду, слабость.

При осмотре сознание ясное, положение активное. Кожные покровы обычной окраски и влажности, чистые. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхание в легких везикулярное, частота дыхательных движений 16 в минуту. Тоны сердца при аускультации ритмичные, частота сердечных сокращений 70 в минуту. Артериальное давление 120/80 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Размер печени по Курлову $9 \times 8 \times 7$ см. Отеков нет. Неврологический статус: легкие элементы моторной афазии, менингеальных знаков нет. Движения глазных яблок в полном объеме. Зрачки D=S. Легкая асимметрия лица справа. Язык по средней линии. Глотание сохранено. Сухожильные рефлексы D>S, рефлекторный гемипарез справа. Сила достаточная, чувствительность сохранена. Координационные пробы выполняет с легкой интенцией справа. Патологических знаков нет.

Общий анализ крови: Нб 126 г/л, эр. $4,34 \cdot 10^{12}/л$, л. $5,3 \cdot 10^9/л$, тр. $279 \cdot 10^9/л$, с. 66%, лимф. 24%, мон. 10%; СОЭ 7 мм/ч. Общий анализ мочи без изменений. При посеве крови на стерильность роста не получено. Биохимические показатели крови: глюкоза 5,67 ммоль/л, аспаратаминотрансфераза 17 Ед/л, щелочная фосфатаза 37 Ед/л, холестерин 5,59 ммоль/л, билирубин общий 5,3 мкмоль/л, креатинин 63 мкмоль/л. Все показатели не выходили за пределы нормальных референтных значений. Обращали на себя внимание изменения электролитного состава крови: калий сыворотки 3,18 ммоль/л (нормальные значения 3,7—5,4 ммоль/л), натрий 130 ммоль/л (133—145 ммоль/л), кальций 2,03 ммоль/л (2,3—2,7 ммоль/л). ЭКГ: ритм синусовый с частотой сердечных сокращений 75 в минуту.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости, почек, гинекологическом изменении печени, желчного пузыря, селезенки, почек, органов малого таза нет, в поджелудочной железе умеренное повышение эхогенности, размеры и структура не изменены.

При тщательном сборе анамнеза дополнительно выяснено, что пациентка в течение 20 лет страдает запором и в течение 5 лет ежедневно для регуляции стула принимает препараты сенны. Учитывая неврологическую симптоматику, от исследования кишечника категорически отказались, однако клиническую картину болезни с наличием слабости, жажды, тошноты, рвоты, умеренной боли в животе и даже лихорадки можно объяснить развитием лаксативной болезни. Выраженные электролитные нарушения с гипокалиемией, гипонатриемией, гипокальциемией являются общими симптомами лаксативной болезни, которые спровоцировали нарушение мозгового кровообращения.

Проведены инфузионная терапия, лечение препаратами калия, натрия, сосудистыми средствами, ноотропами, сульфатом магния, антигипоксантами, отменены препараты сенны. Для регуляции стула назначена лактулоза. На фоне проводимого ле-

чения отмечалась положительная динамика: нормализовалась температура тела, не возобновлялись симптомы нарушения функции желудочно-кишечного тракта, исчезла слабость, жажда, значительно уменьшились проявления афазии. При компьютерной томографии головного мозга от 24.01.2013 г. плотность мозга в зоне поражения восстановилась, признаков ишемического поражения нет. Пациентка была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии.

Лечение лаксативной болезни проводят в следующих направлениях:

- немедленная отмена раздражающих слабительных;
- коррекция электролитных нарушений;
- восстановление работы кишечника.

При отмене слабительных часто возникает необходимость в психиатрической помощи для лечения скрытой депрессии.

Для восстановления работы кишечника может потребоваться несколько месяцев. Необходимо выполнить следующие базовые правила [9].

1. Включить в рацион питания продукты с высоким содержанием клетчатки и увеличить объем потребляемой жидкости до 2 л в сутки.

2. Повысить физическую активность.

3. Пытаться выработать рефлекс дефекации.

4. Провести лечение заболеваний, способствующих подавлению дефекации (анальные трещины, свищи, гинекологические инфекции и т.д.).

5. Откорректировать терапию или отменить медикаменты, способствующие развитию запора.

6. Если существует необходимость в продолжении приема слабительных, то перевести пациента на потенциально безопасные препараты.

В последние годы предпочтение отдают средствам, не нарушающим зубиоз кишечника, благодаря чему консистенция и частота стула регулируются наиболее оптимальным способом, без развития побочных эффектов. К таким препаратам относится лактулоза, которая наряду с послабляющим эффектом способствует нормализации кишечной микрофлоры.

J. Boisson [6] исследовал, в какой мере лактулоза может заменить раздражающие слабительные. Автор показал, что можно сразу прекратить прием раздражающих слабительных без синдрома отмены и для замены в качестве слабительного предложил лактулозу.

Рекомендации по постепенному переходу на лактулозу описаны G. Creytens [9]. В исследовании приняли участие 60 больных (средний возраст 56,2 года), хронически злоупотребляющих слабительными для лечения хронического запора. Срок приема раздражающих слабительных у 96% пациентов составлял не менее 5 лет. В клинической картине имели место диарея (у 60%), тошнота (20%), боль в животе неопределенного характера (66%), слабость (52%), жажда (48%), полиурия (32%). Средняя частота стула составила 12,9 за 14 дней. При обследовании определялась гипонатриемия (14% случаев), гипокальциемия (26%), повышение уровня мочевины (30%), при исследовании кишечника спастическое состояние наблюдалось в 20% наблюдений, отсутствие гаустраций — в 14%. Исследование подразделялось на 4 периода продолжительностью 2 нед каждый. В течение первого периода пациенты принимали слабительные средства, которые использовали без каких-либо изменений терапии. На протяжении второго периода половину дозы обычного препарата заменяли на 30 мл лактулозы. В течение третьего периода обычные слабительные средства полностью заменяли на 60 мл лактулозы. В четвертом периоде дозу лактулозы снижали вдвое — до 30 мл. В исследуемой группе к концу четвертого периода уровень мочевины нормализовался у 7 из 16 пациентов, уровень сывороточного калия достиг нормальных значений у всех больных, гипонатриемия сохранялась только у 1 пациента, спастическое состояние кишечника купировалось у 7 из 10, средняя частота стула составила 9,8 за 2 нед. Результаты исследования показали достижение цели у 50 пациентов, злоупотребляющих слабительными.

В приведенном нами клиническом примере пациентка сразу после отмены препарата сенны перешла на прием лактулозы с хорошим клиническим результатом. Опорожнение кишечника стало ежедневным, оформленным калом, купировалась боль в животе, жажда, слабость, нормализовалась температура тела.

Таким образом, запор является очень распространенным состоянием среди населения, наиболее часто запор встречается у женщин и пожилых пациентов. Лечение запора основывается на применении общих мер активации физической активности, изменении привычек питания, приеме слабительных. Следует принимать во внимание побочные эффекты слабительных средств, особенно из группы стимулирующих и при длительном их приеме. Лактулоза (дюфалак) обеспечивает хорошие резуль-

таты в лечении запора у всех групп населения, в том числе при лаксативной болезни. Благодаря безопасности, хорошей переносимости, дополнительным эффектам, в частности нормализации состава кишечной микрофлоры, лактулоза является препаратом выбора для длительного лечения хронического запора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chang J.Y., Locke G.R. III, McNally M.A., Halder S.L., Schleck C.D., Zinsmeister A.R. et al. Impact of functional gastrointestinal disorders on survival in the community. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105: 822—32.
2. Higgins P., Johanson J.F. Epidemiology of constipation in North America: A systematic review. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99: 750—9.
3. Tack J., Müller-Lissner S. Treatment of chronic constipation: current pharmacologic approaches and future directions. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 7 (5): 502—8.
4. Stewart W.F., Liberman J.N., Sandler R.S., Woods M.S., Stemhagen A., Chee E. et al. Epidemiology of constipation (EPOC) study in the United States: Relation of clinical subtypes to sociodemographic features. *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94: 3530—40.
5. Агафонова Н.А., Яковенко Э.П. Синдром хронического запора у пациентов, злоупотребляющих слабительными раздражающего действия. *Русский медицинский журнал.* 2010; 28: 1735—41.
6. Robson K.M., Kiely D.K., Lembo T. Development of constipation in nursing home residents. *Dis. Colon Rectum.* 2000; 43: 940—3.
7. Pare P., Ferrazzi S., Thompson W.G., Irvine E.J., Rance L. An epidemiological survey of constipation in Canada: Definitions, rates, demographics, and predictors of health care seeking. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96: 3130—7.
8. Neims D.M., McNeill J., Giles T.R., Todd F. Incidence of laxative abuse in community and bulimic populations: a descriptive review. *Int. J. Eat. Disord.* 1995; 17: 211—28.
9. Roerig J.L., Steffen K.J., Mitchell J.E., Zunker C. Laxative abuse: epidemiology, diagnosis and management. *Drugs.* 2010; 70 (12): 1487—503.
10. Bruckert E., Rosenbaum D. Lowering LDL-cholesterol through diet: potential role in the statin era. *Curr. Opin. Lipidol.* 2011; 22: 43—8.
11. Pare P. The approach to diagnosis and treatment of chronic constipation: Suggestions for a general practitioner. *Can. J. Gastroenterol.* 2011; (Suppl. B): 36B—40B.
12. Полуэктова Е.А., Кучумова С.Ю., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Лечение синдрома раздраженного кишечника с позиций современных представлений о патогенезе заболевания. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2013; 1: 57—65.
13. Парфенов А.И. Три варианта патогенеза и терапии хронического запора. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2012; 3: 7—19.
14. Liu L.W.C. Chronic constipation: current treatment options. *Can. J. Gastroenterol.* 2011; 25 (Suppl. B): 22B—8B.
15. Ford A.C., Suares N.C. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2011; 60 (2): 209—18.
16. Chen X., Zhai X., Kang Z., Sun X. Lactulose: an effective preventive and therapeutic option for ischemic stroke by production of hydrogen. *Med. Gas Res.* 2012; 2: 3.
17. Ерофеев Н.П., Радченко В.Г., Селиверстов П.В. *Клиническая физиология толстой кишки. Механизмы действия короткоцепочечных жирных кислот в норме и при патологии.* СПб.: Форте Принт; 2012.
18. Panesar P.S., Kumari S. Lactulose: production, purification and potential applications. *Biotechnol. Adv.* 2011; 29 (6): 940—8.
19. Pare P., Bridges R., Champion M.C., Ganguli S.C., Gray J.R., Irvine E.J. et al. Recommendations on chronic constipation (including constipation associated with irritable bowel syndrome) treatment. *Can. J. Gastroenterol.* 2007; 21(Suppl. B): 3B—22B.
20. Hallmann F. Toxicity of commonly used laxatives. *Med. Sci. Monit.* 2000; 6(3): 618—28.
21. Mueller-Lissner S., Kamm M.A., Wald A., Hinkel U., Koehler U., Richter E. 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.
22. Белоусова Е.А., Никулина И.В. Принципы выбора слабительных средств у разных категорий больных запором. *Фарматека.* 2009; 2: 48—53.
23. Creybens G. Le Lactulose dans le traitement de la constipation chronique et l'abus des laxatifs. *Ars Med.* 1980; 35: 737—57.
24. Boisson J. Trial with duphalac (lactulose) for the withdrawal of irritant laxatives. Results of a double-blind, multicentre clinical trial in-

volving patients whose irritant laxatives were withdrawn overnight. *Le Concours Med.* 1991; 1—12.

REFERENCES

1. Chang J.Y., Locke G.R. III, McNally M.A., Halder S.L., Schleck C.D., Zinsmeister A.R. et al. Impact of functional gastrointestinal disorders on survival in the community. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105: 822—32.
2. Higgins P., Johanson J.F. Epidemiology of constipation in North America: A systematic review. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99: 750—9.
3. Tack J., Müller-Lissner S. Treatment of chronic constipation: current pharmacologic approaches and future directions. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 7 (5): 502—8.
4. Stewart W.F., Liberman J.N., Sandler R.S., Woods M.S., Stemhagen A., Chee E. et al. Epidemiology of constipation (EPOC) study in the United States: Relation of clinical subtypes to sociodemographic features. *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94: 3530—40.
5. Агафонова Н.А., Яковенко Е.П. Syndrome of chronic constipation in patients abusing irritant laxatives. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2010; 28: 1735—41. (in Russian)
6. Robson K.M., Kiely D.K., Lembo T. Development of constipation in nursing home residents. *Dis. Colon Rectum.* 2000; 43: 940—3.
7. Pare P., Ferrazzi S., Thompson W.G., Irvine E.J., Rance L. An epidemiological survey of constipation in Canada: Definitions, rates, demographics, and predictors of health care seeking. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96: 3130—7.
8. Neims D.M., McNeill J., Giles T.R., Todd F. Incidence of laxative abuse in community and bulimic populations: a descriptive review. *Int. J. Eat. Disord.* 1995; 17: 211—28.
9. Roerig J.L., Steffen K.J., Mitchell J.E., Zunker C. Laxative abuse: epidemiology, diagnosis and management. *Drugs.* 2010; 70 (12): 1487—503.
10. Bruckert E., Rosenbaum D. Lowering LDL-cholesterol through diet: potential role in the statin era. *Curr. Opin. Lipidol.* 2011; 22: 43—8.
11. Pare P. The approach to diagnosis and treatment of chronic constipation: Suggestions for a general practitioner. *Can. J. Gastroenterol.* 2011 (Suppl. B): 36B—40B.
12. Poluektova E.A., Kuchumova S.Yu., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T. Treatment of irritable bowel syndrome according to modern concepts of the pathogenesis of the disease. *Russkiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2013; 1: 57—65. (in Russian)
13. Parfenov A.I. Three variants of the pathogenesis and therapy of chronic constipation. *Experimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2012; 3: 7—19. (in Russian)
14. Liu L.W.C. Chronic constipation: current treatment options. *Can. J. Gastroenterol.* 2011; 25 (Suppl. B): 22B—8B.
15. Ford A.C., Suares N.C. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2011; 60 (2): 209—18.
16. Chen X., Zhai X., Kang Z., Sun X. Lactulose: an effective preventive and therapeutic option for ischemic stroke by production of hydrogen. *Med. Gas Res.* 2012; 2: 3.
17. Erofeev N.P., Radchenko V.G., Selivyorstov P.V. Clinical physiology of the colon. Mechanisms of action of short — chain fatty acids in health and disease [Klinicheskaya fiziologiya tolstoy kishki. Mekhanizmy deystviya korotkotshepocheknykh zhirnykh kislot v norme i pri patologii]. St. Petersburg: Forte Print; 2012. (in Russian)
18. Panesar P.S., Kumari S. Lactulose: production, purification and potential applications. *Biotechnol. Adv.* 2011; 29 (6): 940—8.
19. Pare P., Bridges R., Champion M.C., Ganguli S.C., Gray J.R., Irvine E.J. et al. Recommendations on chronic constipation (including constipation associated with irritable bowel syndrome) treatment. *Can. J. Gastroenterol.* 2007; 21(Suppl. B): 3B—22B.
20. Hallmann F. Toxicity of commonly used laxatives. *Med. Sci. Monit.* 2000; 6(3): 618—28.
21. Mueller-Lissner S., Kamm M.A., Wald A., Hinkel U., Koehler U., Richter E. 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.
22. Belousova E.A., Nikulina I.V. Principles for the selection of laxatives in different groups of patients with constipation. *Farmateka.* 2009; 2: 48—53. (in Russian)
23. Creybens G. Le Lactulose dans le traitement de la constipation chronique et l'abus des laxatifs. *Ars Med.* 1980; 35: 737—57.
24. Boisson J. Trial with duphalac (lactulose) for the withdrawal of irritant laxatives. Results of a double-blind, multicentre clinical trial involving patients whose irritant laxatives were withdrawn overnight. *Le Concours Med.* 1991; 1—12.

Поступила 18.10.13
Received 18.10.13