

Δυσκοιλιότητα: η ορθή διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση.

Χρίστος Παυλίδης

MD, PhD, FEBGH

Γαστρεντερολόγος, Επιμελητής Ε.Σ.Υ. ΓΝ
Κέρκυρας

Λέξεις κλειδιά :

λειτουργική δυσκοιλιότητα, δυσσυνέργεια
αφόδευσης, υπακτικά, προουκαλοπρίδη,
βιοανάδραση

Περίληψη: Η δυσκοιλιότητα αποτελεί συχνό πρόβλημα του γενικού πληθυσμού και ειδικά των ηλικιωμένων. Θα πρέπει να αφιερώνεται επαρκής χρόνος από τον ιατρό, για να γίνει σωστή αξιολόγηση των συμπτωμάτων και της παθοφυσιολογίας του κάθε ασθενή, καθώς και αναγνώριση συμπτωμάτων 'συναγερμού', πραγματοποίηση κατάλληλου εργαστηριακού ελέγχου και η σωστή θεραπευτική προσέγγιση. Στο άρθρο παρουσιάζεται μία ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, που αφορά την παθοφυσιολογία της δυσκοιλιότητας, καθώς και τις κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και την τρέχουσα θεραπευτική προσέγγιση της χρόνιας δυσκοιλιότητας. Επιπλέον, παρατίθενται τα πρόσφατα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την πιθανή κλινική χρήση των νεότερων διαθέσιμων θεραπευτικών παραγόντων. Βάσει των δημοσιευμένων αλγορίθμων για τη διαχείριση της δυσκοιλιότητας, πρωταρχικός σκοπός είναι η διερεύνηση πιθανών δευτερευουσών αιτιών δυσκοιλιότητας. Στη συνέχεια, και αφού διαγνωσθεί λειτουργική δυσκοιλιότητα, η θεραπευτική προσέγγιση περιλαμβάνει τροποποίηση της διατροφής, του τρόπου ζωής και της συμπεριφοράς του ασθενή. Αν αυτά αποτύχουν, μπορεί να χρησιμοποιηθούν ωσμωτικά και διεγερτικά υπακτικά. Αν τα συμπτώματα δεν βελτιωθούν ικανοποιητικά, μπορεί να γίνει χρήση προκινητικού παράγοντα, όπως η προουκαλοπρίδη. Βιοανάδραση συνιστάται ως θεραπεία για τη χρόνια δυσκοιλιότητα σε ασθενείς με διαταραγμένη αφόδευση. Χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να εξετάζεται μόνο, όταν όλες οι άλλες θεραπευτικές επιλογές έχουν εξαντληθεί.

Εισαγωγή - Επιδημιολογία

Η δυσκοιλιότητα αποτελεί συχνό πρόβλημα στο γενικό πληθυσμό και σύμφωνα με μελέτες η επίπτωση της στις Δυτικές κοινωνίες κυμαίνεται από 10-27% (ανάλογα τα κριτήρια που εφαρμόζονται). Εμφανίζεται σε όλες τις ηλικίες, αλλά η συχνότητά της είναι σαφώς μεγαλύτερη σε ηλικίες >60ετών (~20%) και φθάνει το 40% σε άτομα >75 ετών. Η σχέση γυναικών/ανδρών είναι ~2.5/1. Για λόγους μη καλά τεκμηριωμένους, η δυσκοιλιότητα φαίνεται να έχει υψηλότερη επίπτωση σε άτομα χαμηλής κοινωνικο-οικονομικής κατάστασης, ενώ είναι σαφές ότι επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής των ασθενών ^{1,2,3}.

Ωστόσο, πολλά άτομα στο γενικό πληθυσμό με δυσκοιλιότητα (έως και 65%) δεν αναζητούν ιατρική βοήθεια και κάνουν περιστασιακή χρήση καθαρτικών με την οποία δηλώνουν ικανοποίηση σε ποσοστό 25-50%, ενώ υπάρχει επιπλέον κίνδυνος η δυσκοιλιότητα να οφείλεται σε δευτεροπαθή αίτια (π.χ. καρκίνος ορθοσιγμοειδούς), τα οποία χρήζουν ειδικής αντιμετώπισης. Με βάση τα παραπάνω, η επίπτωση της δυσκοιλιότητας είναι τελικά υποεκτιμημένη ⁴.

Σε πρόσφατη μελέτη, το 90% των ερωτηθέντων ασθενών με χρόνια δυσκοιλιότητα εξέφρασαν επιθυμία για νέες αποτελεσματικότερες θεραπείες ⁵.

Ορισμοί - Παθοφυσιολογία

Ο όρος δυσκοιλιότητα δεν αφορά νόσο, αλλά υποδηλώνει ποικιλία συμπτωμάτων, που σχετίζονται με την προωθητική λειτουργία του παχέος εντέρου και/ή τον μηχανισμό της αφόδευσης.

Η δυσκοιλιότητα μπορεί να είναι πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής, οφειλόμενη σε άλλους παράγοντες (πίνακας 1).

«Πρωτοπαθής»

- Ιδιοπαθής ή λειτουργική
- Σύνδρομο ευερεθιστού εντέρου με προέχουσα τη δυσκοιλιότητα
- Αγαγγλιονική νόσος
- Χρόνια εντερική ψευδο-απόφραξη
- Λειτουργική διαταραχή αφόδευσης ή αποφρακτική λειτουργική δυσκοιλιότητα

«Δευτεροπαθής»

Μηχανικά αποφρακτικά αίτια

- Καρκίνος ορθού/σιγμοειδούς, μετακτινική, ισχαιμική, μετεγχειρητική στένωση σιγμοειδούς, εκκολπώματα-στένωση σιγμοειδούς, ενδομητρίωση, συστροφή, ορθοπρωκτική νόσος Crohn

Εξωεντερικά αίτια

- Μεταβολικά και ενδοκρινικά νοσήματα: Σακχ. δια

βήτης, υποθυρεοειδισμός, υποκαλιαιμία, υπερασβεστιαμία, πορφυρία, ΧΝΑ

- **Νευρολογικά:** N.Parkinson, βλάβες N.M, σκλήρυνση κατά πλάκας, συγγενές megacolon, αυτόνομη νευροπάθεια
- **Μυοπάθειες:** Μυική δυστροφία, δερματομυοσίτιδα, σκληρόδερμα, αμυλοείδωση
- **Νοσήματα πρωκτού-πυελικού εδάφους:** Περιπρωκτικά συρίγγια/αποστήματα, ορθίτιδα, ραγάδα πρωκτού, κυστεο-ορθοκήλη)
- **Φάρμακα:** Οπιοειδή, αντιυπερτασικά, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αντιεπιληπτικά, αντιχολινεργικά, ντοπαμινεργικά, σίδηρος, αναλγητικά, αντιόξινα
- **Κατακεκλιμένοι ασθενείς, μειωμένη σωματική δραστηριότητα**
- **Ανεπαρκής διαίτα** (μειωμένη πρόσληψη τροφής και υγρών, ελάχιστες φυτικές ίνες)
- **Κύηση**
- **Επαναλαμβανόμενη καταστολή ή αγνόηση έπειξης για αφόδευση λόγω συνθηκών διαβίωσης ή εργασίας**
- **Ψυχιατρικά νοσήματα**

Πίνακας 1.

Ταξινόμηση δυσκοιλιότητας.

Μία ιδιαίτερη κατηγορία ασθενών με δυσκοιλιότητα αφορά στο μηχανισμό της αφόδευσης και ορίζεται ως δυσλειτουργία της αφόδευσης ή αποφρακτική δυσκοιλιότητα. Τα αίτια της παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

- | | |
|--------------------------------------|-----------------------------|
| • Λειτουργική απόφραξη | • Μηχανική απόφραξη |
| - Δυσσυνέργεια μυών πυελικού εδάφους | - Εντεροκήλη |
| • Πρωκτισμός | - Πρόπτωση |
| • Σύνδρομο μονήρους έλκους ορθού | - Εγκολεασμός |
| • Νευρομυϊκές παθήσεις | • Μη αποτελεσματική εξώθηση |
| • N.Hirschsprung | - Ορθοκήλη |
| • N. Chagas | - Σύνδρομο καθόδου περινέου |
| • Κληρονομική μυοπάθεια έσω σφικτήρα | • Υπαισθησία ορθού |
| • Βλάβες NM | - Ιδιοπαθές μεγαορθό |
| • Σκλήρυνση κατά πλάκας | • Επώδυνη αφόδευση |
| | - Πρωκτική ραγάδα |
| | - Θρόμβωση αιμορροΐδων |

Πίνακας 2.

Η λειτουργική δυσκοιλιότητα αποτελεί το συχνότερο τύπο δυσκοιλιότητας, η οποία ταξινομείται σε: δυσκοιλιότητα με φυσιολογικό χρόνο εντερικής διάβασης, δυσκοιλιότητα βραδείας διάβασης και λειτουργική διαταραχή της αφόδευσης (πίνακας 3).



Πίνακας 3.

Ταξινόμηση λειτουργικής δυσκοιλιότητας

- **Λειτουργική δυσκοιλιότητα με φυσιολογικό χρόνο διάβασης**

Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες αποτελεί την πιο κοινή μορφή δυσκοιλιότητας, αν και αυτό χρήζει περαιτέρω διερεύνησης μιας και δεν υπάρχουν μεγάλες μελέτες με εργαστηριακή επιβεβαίωση του χρόνου διάβασης⁶. Η συχνότητα των κενώσεων είναι 'φυσιολογική', αλλά οι ασθενείς αισθάνονται δυσκοίλιοι, αναφέροντας συχνά δυσκολία στην αφόδευση, μετεωρισμό, κοιλιακή δυσφορία και σκληρά κόπρανα. Για τους παραπάνω λόγους αυτός ο τύπος λειτουργικής δυσκοιλιότητας συχνά επικαλύπτεται με το σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου με προέχον σύμπτωμα τη δυσκοιλιότητα.

Μέχρι σήμερα, οι μελέτες σε ασθενείς αυτής της υποομάδας έχουν δείξει αυξημένη ενδοτικότητα του ορθού, μειωμένη αισθητικότητα του ορθού ή και συνδυασμό των παραπάνω. Σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία παίζουν και ψυχικά ή κοινωνικά προβλήματα των ασθενών αυτών⁷.

- **Λειτουργική δυσκοιλιότητα βραδείας διάβασης**

Οι μισοί ασθενείς με συμπτώματα ανθεκτικής δυσκοιλιότητας μετά από επαρκή λήψη διατροφής, πλούσιας σε φυτικές ίνες, φαίνεται να έχουν παρατεταμένο χρόνο εντερικής διάβασης. Μάλιστα, στους περισσότερους από τους ασθενείς αυτής της υποομάδας η πλούσια σε φυτικές ίνες δίαιτα συχνά επιδεινώνει τα συμπτώματά τους⁸.

Σε αρκετούς (~50%), ο αυξημένος χρόνος διάβασης είναι αποτέλεσμα συνυπάρχουσας διαταραχής της αφόδευσης και ο χρόνος ομαλοποιείται μετά την αποκατάσταση (π.χ με βιοανάδραση)⁹.

Ο παρατεταμένος χρόνος διόδου αφορά κυρίως το δεξί κόλον⁹.

Είναι συχνότερη σε^{10,11}:

- γυναίκες σε εμμηνόπαυση (πιθανώς λόγω αρνητικής επίδρασης της προγεστερόνης στους υποδοχείς G των

λείων εντερικών μυών)

- ηλικιωμένους: μειωμένη σωματική δραστηριότητα, διαιτητικές αλλαγές, φάρμακα, εκφύλιση μυεντερικού πλέγματος
- εγκυμοσύνη (11-38%)
- καρκινοπαθείς: λήψη μειζόνων αναλγητικών;
- κατακεκλιμένους ασθενείς (80%)
- προηγηθείσες ενδοκοιλιακές επεμβάσεις
- παχύσαρκους

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές θεωρίες που αφορούν στην αιτιοπαθογένεια της δυσκοιλιότητας βραδείας διάβασης.

Οι επικρατέστερες και καλύτερα μελετημένες αναφέρονται παρακάτω:

- **Διαταραχή της κινητικότητας του παχέος εντέρου**, με κυριότερο μηχανισμό τη μείωση του μεγάλου ύψους των προωθητικών συσπάσεων γνωστά και ως HAPCs¹².
- **Βλάβες του μυεντερικού πλέγματος**, με κύρια ευρήματα των μελετών τους μειωμένους αργυρόφιλους νευρώνες, τον αυξημένο αριθμό πυρηνικών γαγγλίων και κυρίως τη σημαντική μείωση ενδιάμεσων κυττάρων του Cajal, που έχει διαπιστωθεί σε αυτούς τους ασθενείς¹³.
- **Μεταβολές των εντερικών νευροπεπτιδίων**, που αφορούν τη μειωμένη χολινεργική και αυξημένη μη χολινεργική νεύρωση αλλά, κυρίως τη μείωση των διεγερτικών υποδοχέων της σεροτονίνης (5-HT4) και αύξηση των ανασταλτικών υποδοχέων αυτής¹⁴.
- **Μεταβολές των ορμονών φύλου**, μέσω αύξησης της έκφρασης των υποδοχέων προγεστερόνης στους λείους εντερικούς μύες με αποτέλεσμα τη μείωση του εντερικού περισταλτισμού, κάτι που πιθανώς να ερμηνεύει τη μεγαλύτερη επίπτωση της δυσκοιλιότητας στις γυναίκες¹⁴.
- **Διαταραχή της εντερικής χλωρίδας και της βλεννογονικής ανοσολογικής δραστηριότητας**¹².
- **Δυσλειτουργία περιφερικού νωτιαίου μυελού (NM), διαταραχή αισθητικότητας ορθού**¹⁵.
- **Διαταραχές προσωπικότητας**⁷.

- **Λειτουργική διαταραχή της αφόδευσης**

Σημαντικός αριθμός ασθενών με χρόνια δυσκοιλιότητα περιγράφουν δυσκολία στην εξώθηση των κοπράνων από το ορθό. Αυτή η διαταραχή μπορεί να οφείλεται σε δυσσυνέργεια των μυών του πυελικού εδάφους λόγω: α) διαταραχής στη σύσπαση του ορθού, β) παράδοξης σύσπασης του ηβοορθικού μυός, γ) ανεπαρκούς χάλασης του πρωκτού, δ) υπέρτονίας του έξω σφικτήρα του πρωκτού ή συνδυασμού των παραπάνω¹⁶.

Σε υψηλό ποσοστό των ασθενών αυτών έχει διαπιστωθεί με μελέτες ηλεκτροφυσιολογίας διαταραχή της

αισθητικότητας και της ενδοτικότητας του ορθού¹⁷.

Πρόσφατες μελέτες επίσης έχουν επικεντρωθεί στη θεωρία της διαταραγμένης συνεργασίας μεταξύ συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού συστήματος, με αποτέλεσμα τη μειωμένη αίσθηση έπειξης προς αφόδευση λόγω μειωμένης κινητικότητας του ορθού, που επιβραδύνει την διάτασή του¹⁸.

Όταν διαπιστώνονται δομικές ανωμαλίες της ορθοπρωκτικής περιοχής όπως: πρόπτωση ορθού, ορθοκήλη ή κάθοδος του περινέου, τότε, τίθεται διάγνωση δευτεροπαθούς αποφρακτικής δυσκοιλιότητας και ενδεχομένως απαιτείται ειδική αντιμετώπιση.

Διαγνωστική Προσέγγιση

Κύριοι σκοποί της διαγνωστικής προσέγγισης της δυσκοιλιότητας αποτελούν:

- Ο αποκλεισμός οργανικού νοσήματος ή φαρμακοεπαγόμενης δυσκοιλιότητας
- Η διάκριση του τύπου της λειτουργικής δυσκοιλιότητας (φυσιολογικής ή βραδείας διάβασης ή διαταραχής της αφόδευσης).

Η λήψη λεπτομερούς **ιστορικού** αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο για τη σωστή διάγνωση του τύπου της δυσκοιλιότητας και την αντιμετώπισή της.

Πρέπει να διερευνάται:

- **ο χρόνος έναρξης της δυσκοιλιότητας** (π.χ. στη βρεφική ηλικία μπορεί να υποδηλώνει κάποια συγγενή διαταραχή, ενώ έναρξη >45 ετών μπορεί να υποδηλώνει οργανική βλάβη),
- **προσδιορισμός του κυρίαρχου συμπτώματος** (π.χ. μείωση αριθμού κενώσεων, σκληρά κόπρανα, τεινεσμός, σύσφιξη, αίσθημα ατελούς κένωσης, αίσθημα απόφραξης, επώδυνη κένωση, μετεωρισμός, άλγος, εναλλαγή διάρροιας/δυσκοιλιότητας),
- **αν υπάρχουν συμπτώματα 'συναγερμού'**, όπως αιφνίδια εμφάνιση δυσκοιλιότητας ειδικά σε άτομα >50 ετών, πρόσμιξη αίματος στα κόπρανα, απώλεια βάρους σε βραχύ διάστημα, πυρετός, αναιμία, νυκτερινή αφύπνιση, οικογενειακό ιστορικό καρκίνου παχέος εντέρου,
- **φάρμακα, που λαμβάνει ο ασθενής και μπορεί να ευθύνονται για τη δυσκοιλιότητα**, όπως οπιοειδή, αντιυπερτασικά, αντικαταθλιπτικά, αντιεπιληπτικά, αντιχολινεργικά, ντοπαμινεργικά, σίδηρος, αναλγητικά, αντιόξινα με βάση το αλουμίνιο,
- **ιστορικό χρόνιων νοσημάτων**, όπως σακχ. διάβητης, ν. Parkinson, υποθυρεοειδισμός, υπερπαραθυρεοειδισμός, υπέρταση (διαταραχές καλίου λόγω διουρητικής αγωγής), οστεοπόρωση (λήψη σκευασμάτων ασβεστίου),
- **ιστορικό επεμβάσεων**, που μπορεί να ευθύνονται για συμφύσεις της κοιλιακής χώρας ή για στενώσεις

του πρωκτικού δακτυλίου μετά από επέμβαση αιμορροϊδεκτομής ή σκληροθεραπεία αιμορροϊδων,

- **ιστορικό ακτινοθεραπείας πυέλου**, που μπορεί να ευθύνεται για μετακινική στένωση ορθοσιγμοειδούς (σε Ca μήτρας, προστάτη, ουρ. κύστεως),
- **διαταραχές της εμμήνου ρύσης**, που μπορεί να υποδηλώνει πιθανή στένωση ορθοσιγμοειδούς λόγω ενδομητρίωσης,
- **αν ο ασθενής λαμβάνει επαρκή ποσότητα φυτικών ινών και υγρών στη διατροφή του**,
- **αν ο ασθενής έχει ικανοποιητική σωματική δραστηριότητα**,
- **αν ο ασθενής αναστέλλει την αφόδευση λόγω συνθηκών εργασίας ή διαβίωσης**.

Κατά την κλινική εξέταση ο ιατρός θα πρέπει να πραγματοποιεί:

- **Γενική επισκόπηση του ασθενή** που μπορεί να αποκαλύψει βραδυψυχισμό (κατάθλιψη; υποθυρεοεισμός;), καθηλωμένο βλέμμα (ν. Parkinson), διόγκωση κοιλιάς, ορατές κήλες, προπέτεια υπομφάλιας χώρας (κήψη, όγκοι ωοθηκών;), ορατές περισταλτικές κινήσεις (κοπρόσταση, εντερική ψευδοαπόφραξη, αγγαγγιακό megacolon;)
- **Ακρόαση εντερικών ήχων**,
- **Ψηλάφηση κοιλιακής χώρας**, ψηλαφητή 'μάζα' (κοπρόσταση, Ca;), εντοπισμένο κοιλιακό άλγος
- **Επίκρουση**, τυμπανικότητα εντοπισμένη ή διάχυτη, αμβλύτητα;
- **Προσεκτική επισκόπηση περινέου και πρωκτού** τόσο σε ηρεμία, όπου μπορεί να αποκαλυφθούν προπίπτουσες αιμορροΐδες, παραμόρφωση δακτυλίου λόγω επέμβασης, ατροφία γλουτών λόγω νευρολογικής πάθησης, αλλά και μετά από εκούσια αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης για ανάδειξη παθήσεων, όπως καθόδου του περινέου, ορθοκήλης, πρόπτωσης ορθού
- **Δακτυλική εξέταση**: η μη διενέργεια αποτελεί σοβαρή ιατρική παράβλεψη. Όταν πραγματοποιηθεί σωστά έχει 75% ευαισθησία και 87% ειδικότητα στη διερεύνηση αποφρακτικής δυσκοιλιότητας. Δίνει πληροφορίες για το περιεχόμενο της ληκύθου (σκύβαλα, ψηλαφητή μάζα, αίμα, αιμορροΐδες, ραγάδα), αξιολογείται ο τόνος ηρεμίας του έσω σφικτήρα, καθώς και η αύξηση της ενδοαυλικής πίεσης, όταν ζητείται στον ασθενή να συσφιχθεί για κένωση.

Για τη διάγνωση της λειτουργικής δυσκοιλιότητας και της λειτουργικής διαταραχής της αφόδευσης χρήσιμα μπορεί να αποδειχθούν τα κριτήρια της Ρώμης III, τα οποία παρατίθενται στους πίνακες 4 και 5.

2 ή περισσότερα από τα παρακάτω συμπτώματα:

- Έντονη προσπάθεια αφόδευσης στο 25% αφοδεύσεων
- Σκληρά κόπρανα στο 25% αφοδεύσεων
- Αίσθημα ατελούς κένωσης στο 25% αφοδεύσεων
- Αίσθημα απόφραξης ορθοπρωκτικής περιοχής στο 25% αφοδεύσεων
- Δακτυλική υποβοήθηση αφόδευσης στο 25% αφοδεύσεων
- Λιγότερες από 3 κενώσεις/εβδομάδα
- Σπάνια εμφάνιση υδαρών κενώσεων χωρίς καθαρτικά
- Να μην πληρούνται κριτήρια για σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (Σ.Ε.Ε.).
Τα παραπάνω κριτήρια να πληρούνται το τελευταίο 3μηνο, με έναρξη συμπτωμάτων > 6μήνες από τη διάγνωση

Πίνακας 4.

Διαγνωστικά κριτήρια λειτουργικής δυσκοιλιότητας Ρώμης III.

1. Ο ασθενής να ικανοποιεί τα κριτήρια λειτουργικής δυσκοιλιότητας
2. Σε επανειλημμένες προσπάθειες αφόδευσης πρέπει να συμβαίνουν τουλάχιστον 2 από τα παρακάτω:
 - Ένδειξη ατελούς κένωσης βασισμένη στη δοκιμασία εξώθησης μπαλονιού ή απεικόνισης (αφοδεύγραμμα)
 - Ανεπαρκής σύσπαση των μυών του πυελικού εδάφους (έσω σφικτήρα ή ηβοορθικού), χάλαση έσω σφικτήρα μικρότερη 20% της πίεσης ηρεμίας, όπως αυτή αξιολογείται με μανομετρία πρωκτού, αφοδεύγραμμα ή ηλεκτρομυογράφημα
 - Ανεπαρκής προωθητική δύναμη, όπως αυτή αξιολογείται με μανομετρία πρωκτού ή αφοδεύγραμμα.
 Τα παραπάνω κριτήρια να πληρούνται το τελευταίο 3μηνο, με έναρξη συμπτωμάτων > 6μήνες από τη διάγνωση

Πίνακας 5.

Διαγνωστικά κριτήρια λειτουργικής διαταραχής αφόδευσης.

Εργαστηριακή Διερεύνηση

• Αιματολογικές εξετάσεις

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των περισσότερων Γαστρεντερολογικών Εταιρειών επί ενδείξεων, η αρχική προσέγγιση ασθενούς με δυσκοιλιότητα περιλαμβάνει τις παρακάτω εξετάσεις¹⁹:

- Γενική αίματος
- Γλυκόζη αίματος
- Ασβέστιο αίματος
- Κάλιο αίματος
- Έλεγχος θυρεοειδούς

• Ενδοσκοπικός έλεγχος

Ενδείξεις ενδοσκόπησης σε άτομα με δυσκοιλιότητα αποτελούν οι παρακάτω καταστάσεις²⁰:

- Συμπτώματα 'συναγερμού', όπως, η παρουσία αίματος στις κενώσεις, απώλεια βάρους, αναιμία, νυκτερινή αφύπνιση λόγω άλγους, επίμονο κοιλιακό άλγος με αρνητικό απεικονιστικό έλεγχο.
- Αιφνίδια έναρξη σοβαρής δυσκοιλιότητας σε άτομα ηλικίας >50 ετών + συμπτώματα συναγερμού.
- Ψευδοδιάρροιες και απουσία σχηματισμένης κένωσης επί μακρού διαστήματος.
- Χρόνια δυσκοιλιότητα με επιδείνωση το τελευταίο διάστημα, που δεν ανταποκρίνεται στη χρήση υπακτικών.
- Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου παχέος εντέρου.
- Ιστορικό ακτινοθεραπείας (μήτρα, προστάτης, ουρική κύστη).
- Ιστορικό ενδομητρίωσης.

Πρόσφατη μετανάλυση, που περιελάμβανε μεγάλο αριθμό μελετών, έδειξε ότι, σε ασθενείς με χρόνια δυσκοιλιότητα το ποσοστό ανίχνευσης καρκίνου παχέος εντέρου και αδενωμάτων είναι ίδιο με αυτό, που παρατηρείται στον γενικό πληθυσμό²¹.

• Δοκιμασίες φυσιολογίας

Για τη διερεύνηση της δυσλειτουργίας της αφόδευσης χρήσιμες είναι κυρίως οι κάτωθι εξετάσεις:

1. Μανομετρία ορθού-πρωκτού.
2. Δοκιμασία εξώθησης μπαλονιού.
3. Αφοδεύγραμμα.
4. Δυναμική Μαγνητική Τομογραφία πυελικού εδάφους, ενώ η εκτίμηση του χρόνου διάβασης εντέρου ενός ασθενή γίνεται με τη χρήση των ακτινοσκιερών δεικτών.

Μανομετρία Ορθού - Πρωκτού

Η μέθοδος έχει ευαισθησία, που κυμαίνεται μεταξύ 44-76% και ειδικότητα 85% και είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στην ανίχνευση της δυσσυνέργειας του πυελικού

εδάφους. Αξιολογεί την ενδο-ορθική πίεση του πρωκτικού σωλήνα, την ευαισθησία και την ενδοτικότητα του ορθού, καθώς και το ορθοπρωκτικό αντανακλαστικό (απουσία του αντανακλαστικού είναι διαγνωστική σε v.Hirshsprung)²².

Δοκιμασία εξώθησης 'μπαλονιού'

Η μέθοδος έχει ευαισθησία, που κυμαίνεται μεταξύ 23-67% και ειδικότητα 80%. Πραγματοποιείται με τοποθέτηση ειδικού 'μπαλονιού' με 50-60ml νερό στο ορθό και ζητείται από τον ασθενή να το αποβάλλει. Αν ο χρόνος αποβολής είναι >60sec θεωρείται παθολογική και είναι ένδειξη δυσλειτουργίας της αφόδευσης, ενώ 'φυσιολογική' δοκιμασία δεν την αποκλείει και χρειάζεται συμπληρωματικός έλεγχος με μανομετρία²².

Αφοδεύγραμμα

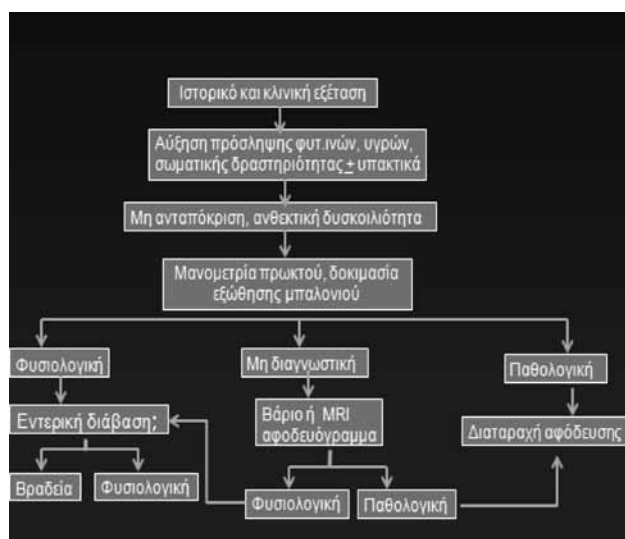
Η μέθοδος αυτή έχει χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα στη διάγνωση της δυσλειτουργίας της αφόδευσης (13-37%). Είναι συμπληρωματική εξέταση και χρησιμοποιείται κυρίως για την ανίχνευση του συνδρόμου καθόδου του περιένου²².

Δυναμική Μαγνητική Τομογραφία

Αποτελεί άριστη μέθοδο απεικόνισης του πυελικού εδάφους. Έχει την υψηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα σε σχέση με τις άλλες μεθόδους και αποτελεί εξέταση εκλογής για την εκτίμηση ορθοκήλης, πρόπτωσης ορθού και εγκολεασμού. Κύρια μειονεκτήματα είναι ότι εκτελείται σε λιγοστά ειδικά κέντρα και έχει υψηλό κόστος²⁰.

Μέτρηση χρόνου διάβασης με ακτινοσκοιρούς δείκτες

Η μέθοδος έχει ευαισθησία, που κυμαίνεται μεταξύ



Πίνακας 6.

Διαγνωστικός αλγόριθμος λειτουργικής δυσκοιλότητας.

38-80% και ειδικότητα 85%. Είναι αρκετά χρήσιμη και φθηνή μέθοδος για τη διερεύνηση δυσκοιλότητας βραδείας διάβασης. Πραγματοποιείται με χορήγηση στον ασθενή μίας κάψουλας, που περιέχει 24 δείκτες και την 5η ημέρα πραγματοποιείται ακτινογραφία κοιλίας. Η παραμονή >20% των δεικτών στο έντερο αποτελεί σοβαρή ένδειξη δυσκοιλότητας βραδείας διάβασης²⁰.

Ο διαγνωστικός αλγόριθμος για τη λειτουργική δυσκοιλότητα, που προτείνεται από το Αμερικάνικο Κολέγιο Γαστρεντερολογίας, παρουσιάζεται στον πίνακα 6.

Θεραπευτική προσέγγιση

Αν κατά τη διερεύνηση του ασθενή με δυσκοιλότητα διαπιστωθεί οργανική νόσος (δευτεροπαθής δυσκοιλότητα), τότε αντιμετωπίζεται ανάλογα.

Αν διαπιστωθεί λειτουργική δυσκοιλότητα, που αποτελεί και το συχνότερο αίτιο, τότε η αντιμετώπιση γίνεται ανάλογα, αν οφείλεται σε διαταραχή της αφόδευσης ή σε διαταραχή του χρόνου της εντερικής διάβασης.

Θεραπεία λειτουργικής δυσκοιλότητας

Η θεραπεία της λειτουργικής δυσκοιλότητας περιλαμβάνει διαιτητικές οδηγίες, που αφορούν τη λήψη ικανοποιητικής ποσότητας φυτικών ινών και υγρών ημερησίως, καθώς και φαρμακευτική παρέμβαση τόσο με υπακτικά φάρμακα, αλλά και με τα νεότερα προκινητικά.

Η κλασική 'πυραμίδα' θεραπειών, που εφαρμόζεται παρουσιάζεται στο σχήμα 1.



Σχήμα 1.

Θεραπευτικός αλγόριθμος λειτουργικής δυσκοιλότητας.

Στη συνέχεια περιγράφονται οι ενδείξεις, καθώς και η αποτελεσματικότητα της κάθε θεραπείας, σύμφωνα με τα δεδομένα, που υπάρχουν στη βιβλιογραφία από μελέτες καλά σχεδιασμένες.

Σωματική δραστηριότητα

Η αύξηση της σωματικής δραστηριότητας συνιστάται από τις περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες για τη βελτίωση της δυσκοιλιότητας. Παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχουν τεκμηριωμένες μελέτες, που να αποδεικνύουν την ευεργετική επίδραση της άσκησης στη δυσκοιλιότητα, φαίνεται ότι ήπιας έντασης άσκηση (20-60 λεπτά, 3-5 ημέρες την εβδομάδα) βελτιώνει το συνολικό δείκτη ποιότητας ζωής των ασθενών, τη συμπτωματολογία σε ασθενείς με σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου και δυσκοιλιότητα. Δε φαίνεται όμως να βελτιώνει τη σύσταση των κοπράνων ή τη συχνότητα των κενώσεων^{23,24,25}.

Συμπληρώματα φυτικών ινών

Δρουν μέσω της αύξησης του όγκου και της ενυδάτωσης των κοπράνων. Υπάρχουν λίγες μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών και αμφισβητούμενη ποιότητα. Σε άτομα με δυσκοιλιότητα βραδείας διάβασης ή διαταραχή της αφόδευσης δε φαίνεται να είναι αποτελεσματικά. Απαιτείται παρατεταμένη χρήση, ώστε να διαπιστωθεί η αποτελεσματικότητά τους.

Κυριότερος εκπρόσωπος είναι το ψύλλιο. Οι περισσότερες μελέτες υποστηρίζουν ότι βελτιώνει τη συχνότητα των κενώσεων και την ποιότητα των κοπράνων^{26,27}, ενώ μία ανοιχτή μελέτη έδειξε ανωτερότητα του ψύλλιου έναντι των διεγερτικών υπακτικών²⁸.

Άλλα είδη φυτικών ινών, που χρησιμοποιούνται, είναι τα πίτουρα σιταριού και καλαμποκιού (wheat, corn brans), για τα οποία μικρές μελέτες έχουν δείξει κάποιο όφελος, ιδιαίτερα με τα πίτουρα καλαμποκιού.

Μαλακτικά κοπράνων

Στην Ελλάδα κυκλοφορεί το παραφινέλαιο. Δεν υπάρχουν μελέτες αποτελεσματικότητας. Απαιτεί προσοχή η παρατεταμένη χρήση σε ηλικιωμένους και παιδιά λόγω κινδύνου πρόκλησης χημικής πνευμονίτιδας από εισρόφηση, αλλά και δυσαπορρόφησης λιποδιαλυτών βιταμινών και φαρμάκων.

Ωσμωτικά υπακτικά

Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν η πολυεθυλενο-γλυκόλη με ή χωρίς ηλεκτρολύτες, η λακτουλόζη, η σορβιτόλη και το γάλα μαγνησίας. Δρουν μέσω ωσμωτικής μεταφοράς ύδατος στον εντερικό αυλό.

- Πολυεθυλενο-γλυκόλη (PEG 3350 με ηλεκτρολύτες, PEG 4000 χωρίς ηλεκτρολύτες).

Στη βιβλιογραφία μέχρι σήμερα υπάρχουν 8 καλά σχεδιασμένες μελέτες, που έδειξαν ότι είναι αποτελεσματική και ασφαλής σε μακροχρόνια χρήση με ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες^{29,30}. Σε μία μελέτη φάνηκε ότι η PEG υπερτερούσε της λακτουλόζης τόσο σε αποτελεσματικότητα, όσο και στη σχέση κόστους/αποτελέσματος³¹.

• Λακτουλόζη, Σορβιτόλη

Είναι αποτελεσματικά και ασφαλή υπακτικά και υπερέρχουν των φυτικών ινών. Σε μακροχρόνια χρήση αυξάνει η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως μετεωρισμός, ναυτία, κοιλιακό άλγος, διάρροια, διαταραχές ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα με τη λακτουλόζη^{32,33}.

• Γάλα μαγνησίας

Παρά το γεγονός ότι υπάρχει μία μόνο μελέτη, που υποστηρίζει την αποτελεσματικότητά του, χρησιμοποιείται ευρύτατα σε ήπια και μέτρια δυσκοιλιότητα. Σε συχνή χρήση υπάρχει κίνδυνος υπερμαγνησιαμίας, ενώ αντενδείκνυται σε ασθενείς με ΧΝΑ³⁴.

Διεγερτικά υπακτικά

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν η βισακοδύλη, το πικροθεϊκό νάτριο, η σέννα και το καστορέλαιο. Δρουν μέσω επίδρασης στο μυεντερικό πλέγμα, αυξάνοντας την κινητικότητα και την εκκριτική λειτουργία του εντέρου.

Χρησιμοποιούνται κυρίως ως επείγουσα θεραπεία (rescue therapy) και υποτίθεται ότι είναι αποτελεσματικότερα από τα ωσμωτικά, αλλά δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από καλά σχεδιασμένες μελέτες σύγκρισης.

Η δράση τους αρχίζει λίγες ώρες μετά τη λήψη.

Υπάρχει συσχέτιση με σοβαρό κοιλιακό άλγος και ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Η συχνή χρήση σέννας προκαλεί melanosis coli.

Η ανησυχία για την ασφάλεια σε συχνή χρήση (επιδείνωση δυσκοιλιότητας, βλάβη μυεντερικού πλέγματος, καρκίνος π.εντέρου), δε φαίνεται να επιβεβαιώνεται, δεδομένα ανεπαρκή.

Προτείνεται η χρήση τους όταν οι άλλοι παράγοντες δεν είναι αποτελεσματικοί ή καλά ανεκτοί και για μικρό χρονικό διάστημα^{35,36}.

Προκινητικά

Κυριότερος εκπρόσωπος αυτής της κατηγορίας, που εγκρίθηκε πρόσφατα για τη θεραπεία της χρόνιας δυσκοιλιότητας, είναι η προουκαλοπρίδη, ένας εκλεκτικός αγωνιστής των υποδοχέων σεροτονίνης 5-HT₄. Ενισχύει τον περισταλτισμό μέσω διέγερσης των ταχέων μετασυναπτικών δυναμικών στο μυεντερικό πλέγμα και της

διέγερσης για απελευθέρωση ακετυλοχολίνης. Επίσης, επάγει και την βλεννογονική έκκριση, διεγείροντας τους υποβλεννογόνιους εκκριτικούς νευρώνες του εντέρου³⁷.

Η προκυκαλοπρίδη έχει 150 φορές μεγαλύτερη συγγένεια σύνδεσης στους υποδοχείς 5-HT₄, είναι ασφαλής σε συνεχή χορήγηση, όπως διαπιστώθηκε σε μελέτες μετά από 24 μήνες, όπου δεν παρατηρήθηκε αρρυθμιολογικός δράση (παράταση QT διαστήματος), που είχαν παλαιότερα προκινητικά φάρμακα. Βελτιώνει τη συχνότητα των κενώσεων και την γενικότερη ικανοποίηση και ποιότητα ζωής των ασθενών σε ποσοστό >60%. Κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η κεφαλαλγία, η ναυτία, η διάρροια, το κοιλιακό άλγος, που είναι ήπιες και υποχωρούν μετά την πρώτη ημέρα λήψης³⁷.

Σε πρόσφατη μελέτη (3/2013) σύγκριση της προκυκαλοπρίδης με την PEG έδειξε υπεροχή της δεύτερης, αναφέρονται όμως και αποτελέσματα μελετών με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών³⁸.

Άλλοι αγωνιστές υποδοχέων 5-HT₄ είναι το velusetrag, που βρίσκεται σε κλινικές δοκιμές φάσης II και το ATI-7505, που βρίσκεται σε κλινικές δοκιμές φάσης I. Από τα πρώτα αποτελέσματα φαίνεται ότι και τα δύο είναι εξαιρετικά αποτελεσματικά με ασφαλές προφίλ.

Εντερικά εκκριταγωγά (intestinal secretagogues)

Αποτελούν τη νεότερη κατηγορία φαρμάκων για τη δυσκοιλιότητα και δρουν μέσω: α) της ενεργοποίησης των διαύλων Cl⁻ στο εντερικό τοίχωμα, με κυριότερο εκπρόσωπο τη λουμπιπροστόνη και β) της ενεργοποίησης του υποδοχέα της γουανυλο-κυκλάσης C (GC-C) με εκπρόσωπο την λινακλοτίδη. Και τα δύο παραπάνω φάρμακα έχουν πάρει έγκριση στην Αμερική (FDA) για ασθενείς με χρόνια δυσκοιλιότητα, αλλά και ασθενείς με σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου με προέχον σύμπτωμα τη δυσκοιλιότητα³⁹.

Θεραπεία λειτουργικής διαταραχής αφόδευσης

Τη θεραπεία εκλογής για λειτουργική διαταραχή της αφόδευσης αποτελεί η βιοανάδραση (biofeedback), σύμφωνα με όλες τις μέχρι σήμερα συγκριτικές μελέτες⁴⁰. Η μέθοδος σκοπεύει στην επανεκπαίδευση του ασθενή στη λειτουργία της αφόδευσης και οι στόχοι είναι: α) η βελτίωση του συντονισμού μεταξύ των κοιλιακών μυών του ηβοορθικού μυός, των σφικτήρων του πρωκτού και του ορθού και β) η βελτίωση της αισθητικότητας του ορθού⁴¹.

Οι ασθενείς, που ωφελούνται κυρίως με τη βιοανάδραση, είναι αυτοί με δυσσυνέργεια πυελικού εδάφους, με σύνδρομο καθόδου περινέου, με πρόπτωση ορθού, με μικτή ορθοκήλη, με σύνδρομο μονήρους έλκους ορθού, παιδιά με ιδιοπαθές μεγαορθό-εγκόπριση, καθώς και ασθενείς με συνδυασμό διαταραχής της αφόδευσης

και δυσκοιλιότητα βραδείας διάβασης⁴⁰.

Ασθενείς με δυσκοιλιότητα βραδείας διάβασης και φυσιολογική λειτουργία αφόδευσης δεν ωφελούνται περισσότερο με τη βιοανάδραση σε σχέση με τις κλασικές θεραπείες⁴².

Άλλη θεραπευτική προσέγγιση αποτελεί η ένεση αλλαντικής τοξίνης (botulinum toxin) υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση στον ηβοορθικό ή έξω σφικτήρα μυ, που οδηγεί σε χάλωση, άμβλυση ορθοπρωκτικής γωνίας και επιτυχή αφόδευση. Είναι ασφαλής μέθοδος με ικανοποιητικά άμεσα αποτελέσματα (60-75% στο δίμηνο). Πλεονέκτημα αποτελεί το γεγονός ότι δεν εξαρτάται από τη συνεργασία του ασθενούς, ενώ μειονεκτήματα αποτελούν η βραχεία διάρκεια του αποτελέσματος, η ανάγκη επαναληπτικών δόσεων καθώς και ο καθορισμός της κατάλληλης δοσολογίας⁴³.

Τέλος, πιο εξειδικευμένη νεότερη μέθοδος είναι η διέγερση του ιερού πλέγματος (sacral nerve stimulation). Συνίσταται στην εξωγενή νευρική διέγερση του παχέος εντέρου και του πυελικού εδάφους και εφαρμόζεται σε σοβαρή και ανθεκτική σε άλλες θεραπείες χρόνια δυσκοιλιότητα βραδείας διάβασης ή δυσσυνέργειας του πυελικού εδάφους. Πρέπει να επιχειρείται πριν την απόφαση επέμβασης (κολεκτομή με ειλεο-ορθική αναστόμωση) και είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική (συνολική επιτυχία ~65%)⁴⁴.

Χειρουργική αντιμετώπιση δυσκοιλιότητας

Κύρια ένδειξη αποτελεί η δυσκοιλιότητα βραδείας διάβασης και οι οργανικές διαταραχές της αφόδευσης όπου, όλες οι άλλες θεραπείες έχουν αποτύχει και τα συμπτώματα επηρεάζουν αρνητικά την καθημερινή δραστηριότητα του ατόμου.

Κολεκτομή με ειλεο-ορθική αναστόμωση (IRA): Η αναστόμωση γίνεται στο ανώτερο τρίτο του ορθού για διατήρηση των προ-ιερών νεύρων. Σε επιλεγμένους ασθενείς τα αποτελέσματα και η ικανοποίηση του ασθενή φθάνουν σε ποσοστά 90-100%. Κύρια και πιο συχνή επιπλοκή είναι η απόφραξη του λεπτού εντέρου (10-60% ανάλογα την εμπειρία του χειρουργού)³⁹.

Τμηματική κολεκτομή: Γίνεται σε επιλεγμένες περιπτώσεις μετά από πλήρη αξιολόγηση και επιβεβαιωμένη υποκινησία του αφαιρεθέντος τμήματος, συνήθως του δεξιού κόλου³⁹.

Διαπρωκτική εκτομή και συρραφή βλεννογόνου του ορθού (stapled transanal resection-STARR): Πραγματοποιείται σε μεγάλες ορθοκήλες (>4εκ) και πρόπτωση ορθού 3ου -4ου βαθμού. Τα μακροχρόνια αποτελέσματα είναι πτωχά και παρουσιάζει πολλές επιπλοκές (συρίγγια, αποστήματα, αιμορραγία, διάτρηση)³⁹.

Συμπέρασμα

Η δυσκοιλιότητα αποτελεί συχνό πρόβλημα του γενικού πληθυσμού και ειδικά των ηλικιωμένων. Θα πρέπει να αφιερώνεται επαρκής χρόνος από τον ιατρό, για να γίνει σωστή αξιολόγηση των συμπτωμάτων και της παθοφυσιολογίας της δυσκοιλιότητας του κάθε ασθενή, αλλά και να δημιουργείται σχέση εμπιστοσύνης. Μεγάλη σημασία έχουν η αναγνώριση συμπτωμάτων ' συναγερμού', η πραγματοποίηση στοχευμένου εργαστηριακού ελέγχου και ο σωστός σχεδιασμός και συνεχής αξιολόγηση της θεραπείας. Οι δοκιμασίες διερεύνησης της διάβασης του εντέρου και της λειτουργίας της αφόδευσης πρέπει να εκτελούνται σε επιλεγμένους ασθενείς χωρίς ανταπόκριση στην κλασική θεραπεία.

Η βιοανάδραση είναι η μέθοδος εκλογής σε λειτουργική διαταραχή της αφόδευσης, σε δυσκοιλιότητα φυσιολογικής διάβασης ή τροποποίηση της δίαιτας του ασθενή και η χρήση ωσμωτικών υπακτικών είναι αποτελεσματικά στους περισσότερους ασθενείς, ενώ σε δυσκοιλιότητα βραδείας διάβασης χορηγούνται ωσμωτικά ή/και διεγερτικά υπακτικά και σε αποτυχία αυτών χορηγούνται προκινητικά φάρμακα ή εφαρμόζεται βιοανάδραση, όταν συνυπάρχει διαταραχή της αφόδευσης.

Summary

Constipation: the appropriate diagnostic and therapeutic approach.

Christos Pavlidis MD, PhD, FEBGH

Gastroenterologist, Consultant General Hospital of Corfu

Constipation is a common problem in the general population, especially the elderly. The physician should devote sufficient time to assess properly the symptoms and pathophysiology of each patient, as well as recognition of 'alarm' symptoms, making appropriate laboratory tests and the correct therapeutic approach.

This article presents a review of the literature regarding the pathophysiology of constipation, as well as guidelines for the diagnosis and current treatment of chronic constipation. Furthermore, presents the recent data on the efficacy and potential clinical use of newer available therapeutic agents. According to the published algorithms for the management of constipation, the primary purpose is the investigation of possible secondary causes of constipation. Then, once diagnosed functional constipation, the therapeutic approach involves modification of diet lifestyle and behavior of the patient. If these fail, it can be used osmotic and stimulant laxatives. If the symptoms do not improve sufficiently, a prokinetic agent as prucalopride, may be used. Biofeedback is

recommended as the treatment for chronic constipation in patients with impaired defecation. Surgery should be considered only when all other treatment options have failed.

Key words: functional constipation, dyssynergic defecation, laxatives, prucalopride, biofeedback

Βιβλιογραφία

1. Prevalence of and Risk Factors for Chronic Idiopathic Constipation in the Community: Systematic Review and Meta-analysis. Nicole C Soares and Alexander C Ford. *Am J Gastro*. 2011
2. The burden of constipation on quality of life: results of a multinational survey. Wald A, Scarpignato C, Kamm MA, Mueller-Lissner S, Helfrich I, Schuijt C, Bubeck J, Limoni C, Petrini O. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Jul 15; 26(2):227-36.
3. Review Systematic review: impact of constipation on quality of life in adults and children. Belsey J, Greenfield S, Candy D, Geraint M. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 May; 31(9):938-49
4. A multinational survey of prevalence and patterns of laxative use among adults with self-defined constipation. Wald A, Scarpignato C, Mueller-Lissner S, Kamm MA, Hinkel U, Helfrich I, Schuijt C, Mandel KG. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Oct 1; 28(7):917-30
5. Tack J, Mueller-Lissner S, Dubois D, Schenck F. Only 27% of European patients with chronic constipation are satisfied with current treatment options. *UEGW/WCOG: Gut*. 2009;58(Suppl. II)
6. Review Optimal treatment of chronic constipation in managed care: review and roundtable discussion. Eoff JC *J Manag Care Pharm*. 2008 Nov; 14(9 Suppl A):1-15
7. Review Constipation: evaluation and treatment. Rao SS *Gastroenterol Clin North Am*. 2003 Jun; 32(2):659-83
8. Impaired colonic motor response to eating in patients with slow-transit constipation. Bassotti G, Imbimbo BP, Betti C, Dozzini G, Morelli A *Am J Gastroenterol*. 1992 Apr; 87(4):504-8.
9. Response to a behavioural treatment, biofeedback, in constipated patients is associated with improved gut transit and autonomic innervation. Emmanuel AV, Kamm MA *Gut*. 2001 Aug; 49(2):214-9.
10. Current approaches to the management of constipation. Sykes NP. *Cancer Surveys*, 1994;21:137-46.
11. Decreased interstitial cell of cajal volume in patients with slow-transit constipation. He CL, Burgart L et al. *Gastroenterology*. 2000;118(1):14-21.
12. Altered 5-hydroxytryptamine signaling in patients with constipation- and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Atkinson W, et al *Gastroenterology*. 2006, 130(1):34-43
13. Reduced expression of serotonin receptor(s) in the left colon of patients with colonic inertia. Zhao RH, et al. *Dig Colon Rectum* 2003;46(1):81-6.

14. Pan-colonic decrease in interstitial cells of Cajal in patients with slow transit constipation. Lyford GL, He CL, Soffer E, Hull TL, et al. *Gut*. 2002 Oct;51(4):496-501
15. Decreased interstitial cell of cajal volume in patients with slow-transit constipation. He CL, Burgart L et al. *Gastroenterology*. 2000 ;118(1):14-21
16. Randomized controlled trial of biofeedback, sham feedback, and standard therapy for dyssynergic defecation. Rao SS, Seaton K, Miller M, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Mar;5(3):331-8.
17. Obstructive defecation: a failure of rectoanal coordination. Rao SS, Welcher KD, Leistikow JS *Am J Gastroenterol*. 1998 Jul; 93(7):1042-50
18. Randomized, controlled trial shows biofeedback to be superior to alternative treatments for patients with pelvic floor dyssynergia-type constipation. Heymen S, et al *Dis Colon Rectum*. 2007;50(4):428-41
19. An evidence-based approach to the management of chronic constipation in North America. American College of Gastroenterology Chronic Constipation Task Force *Am J Gastroenterol*. 2005; 100 Suppl 1():S1-4
20. Review Practice parameters for the evaluation and management of constipation. Ternent CA, Bastawrous AL, Morin NA, et al, Standards Practice Task Force of The American Society of Colon and Rectal Surgeons *Dis Colon Rectum*. 2007 Dec; 50(12):2013-22
21. Association between constipation and colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of observational studies. Andrew M Power et al *Am J Gastro* 2013 Jun;108(6):894-903
22. Anorectal disorders. Bharucha AE, Wald AM *Am J Gastroenterol*. 2010 Apr; 105(4):786-94.
23. Effects of resistance and functional-skills training on habitual activity and constipation among older adults living in long-term care facilities: a randomized controlled trial. Chin A Paw MJ, et al *BMC Geriatr*. 2006;Jul 31;6:9.
24. Is constipation associated with decreased physical activity in normally active subjects? Tuteja AK, et al *Am J Gastroenterol*. 2005;100(1):124-9
25. Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. Johannesson E, et al *Am J Gastroenterol*. 2011;106(5):915-22
26. A multi-centre, general practice comparison of ispaghula husk with lactulose and other laxatives in the treatment of simple constipation. Dettmar, PW et al. *Curr Med Res Opin* 1998;14(4):227-33
27. Effects of psyllium therapy on stool characteristics, colon transit and anorectal function in chronic idiopathic constipation. Ashraf, W, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9(6):639-47
28. A general practice study of the efficacy of Regulan in functional constipation. Fenn, GC et al. *Br J Clin Pract* 1986; 40(5):192-7
29. Long term efficacy, safety, and tolerability of low daily doses of isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF-100) in the treatment of functional chronic constipation. Corazziari, E, et al. *Gut* 2000; 46(4):522-6
30. Comparison of efficacy and safety of two doses of two different polyethylene glycol-based laxatives in the treatment of constipation. Chaussade S, Minić M. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Jan;17(1):165-72
31. Economic impact of low dose polyethylene glycol 3350 plus electrolytes compared with lactulose in the management of idiopathic constipation in the UK. Christie, AH, et al UK. *Pharmacoeconomics* 2002 ;20(1):49-60
32. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. Ford AC, Suares NC. *Gut*. 2011 Feb;60(2):209-18
33. A comparison of Agiolax and lactulose in elderly patients with chronic constipation. Passmore, AP, et al. *Pharmacology* 1993; 47 Suppl 1:249-52
34. Recommendations on chronic constipation (including constipation associated with irritable bowel syndrome) treatment. Pare P, et al.. *Can J Gastroenterol*. 2007; 21 Suppl B:3B-22B
35. Treatment of chronic constipation: current pharmacologic approaches and future directions. Tack J, Müller-Lissner S. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 May;7(5):502-8
36. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review. Ramkumar D, Rao *Am J Gastroenterol*. 2005;100(4):936-71
37. A double-blind, placebo-controlled study of prucalopride in elderly patients with chronic constipation. S. Müller-lissner et al. *Neurogastroenterology & Motility* 2011; 22(9):991-8
38. Randomised clinical trial: macrogol/PEG 3350+electrolytes versus prucalopride in the treatment of chronic constipation - a comparison in a controlled environment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 May;37(9):876-86
39. Diagnosis and treatment of chronic constipation – a European perspective. J Tack, S Müller-Lissner, V Stanghellini, G Boeckstaens, M A Kamm, M Simren, J-P Galimiche, and M Fried *Neurogastroenterol Motil*. 2011 August
40. Biofeedback benefits only patients with outlet dysfunction, not patients with isolated slow transit constipation. Chiarioni G, Salandini L, Whitehead WE. *Gastroenterology*. 2005 Jul;129(1):86-97.
41. Rao SS, Seaton K, Miller M, et al. Randomized controlled trial of biofeedback, sham feedback, and standard therapy for dyssynergic defecation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:331-8.
42. Chiarioni G, Whitehead WE, Pezza V, Morelli A, Bassotti G. Biofeedback is superior to laxatives for normal transit constipation due to pelvic floor dyssynergia. *Gastroenterology*. 2006;130:657-64.
43. Experience with type A botulinum toxin for treatment of outlet-type constipation. Maria G, Cadeddu F, Brandara F, Marniga G, Brisinda G. *Am J Gastroenterol*. 2006 Nov;101(11):2570-5
44. Sacral nerve stimulation for intractable constipation. Kamm MA, Dudding TC, Melenhorst J, Jarrett M, Wang Z, Buntzen S, Johansson C, Laurberg S, Rosen H, Vaizey CJ, Matzel K, Baeten C. *Gut*. 2010 Mar;59(3):333-40.