Доказательная гастроэнтерология
2020, Т. 9, №1, с. 20-31
https://doi.org/10.17116/dokgastro2020901120

Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology
2020, Vol. 9, No. 1, pp. 20-31
https://doi.org/10.17116/dokgastro2020901120

Лекарственно-индуцированный запор

© Д.м.н., проф. О.Д. ОСТРОУМОВА[1], Е.Ю. ШАХОВА[2], к.м.н., доц. А.И. КОЧЕТКОВ[1]

[1]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель статьи — осветить вопросы распространенности, патогенетических механизмов, факторов риска, диагностики, лечения и профилактики лекарственно-индуцированного запора.

Основные положения. Запор является одним из частых неблагоприятных побочных эффектов различных лекарственных средств. Наиболее часто развивается на фоне приема опиоидных анальгетиков, химиотерапевтических, нестероидных противовоспалительных, антихолинергических, антигипертензивных, противоаритмических препаратов, а также в случае злоупотребления слабительными средствами и клетчаткой. К факторам риска развития лекарственно-индуцированного запора относятся: наличие у пациента первичного или вторичного запора вследствие других причин, пожилой возраст, женский пол, одновременное назначение 2 и более лекарственных препаратов, способных вызвать запор, продолжительность терапии препаратами, способными вызвать запор (для опиоид-индуцированного запора), обезвоживание, низкая двигательная активность / отсутствие двигательной активности, плохое/несбалансированное питание, беременность. Способом профилактики лекарственно-индуцированного запора является отказ от применения и/или замена препарата другим лекарственным средством, не имеющим такого побочного эффекта. Если отмена препарата невозможна, следует рассмотреть снижение его дозировки. Необходимо рекомендовать пациенту модификацию образа жизни, в том числе изменение рациона питания, увеличение потребления жидкости и увеличение физической активности. Если немедикаментозные меры не приводят к исчезновению запора, целесообразно рассмотреть возможность назначения медикаментозной терапии — слабительных лекарственных средств.

Заключение. Необходимо повышать информированность практикующих врачей разных специальностей о факторах риска развития лекарственно-индуцированного запора — прежде всего для обеспечения адекватной профилактики и ранней диагностики, а также о методах его лечения.

Ключевые слова: запор, лекарственно-индуцированный запор, опиоид-индуцированные запоры, нежелательные побочные реакции.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Остроумова О.Д. — e-mail: ostroumova.olga@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-0795-8225
Шахова Е.Ю. — https://orcid.org/0000-0003-2289-1855
Кочетков А.И. — https://orcid.org/0000-0001-5801-3742
Автор, ответственный за переписку: Остроумова О.Д. — e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Остроумова О.Д., Шахова Е.Ю., Кочетков А.И. Лекарственно-индуцированный запор. *Доказательная гастроэнтерология*. 2020;9(1): 20-31. https://doi.org/10.17116/dokgastro2020901120

Drug-induced constipation

© O.D. OSTROUMOVA[1], E.YU. SHAKHOVA[2], A.I. KOCHETKOV[1]

[1]Russian Medical Academy for Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;
[2]A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective is to highlight the prevalence, pathogenesis, risk factors, diagnosis, treatment, and prevention of drug-induced constipation.

Main statements. Constipation is one of the most common adverse side effects of various medicines. Usually, it develops with the use of opioid analgesics, chemotherapeutic drugs, non-steroidal anti-inflammatory drugs, anticholinergic drugs, antihypertensive, antiarrhythmic drugs, as well as in case of abuse of laxatives and fibers. Risk factors for the development of drug-induced constipation include: the patient's primary or secondary constipation due to other reasons, older age, female gender, simultaneous administration of ≥2 drugs that can cause constipation, duration of therapy with drugs that can cause constipation (for opioid-induced constipation), dehydration, colonic hypomotility, poor/unbalanced nutrition, pregnancy. A method of preventing drug-induced constipation is a tapering, withdrawal, or replacement of the drug that caused this side effect. It is necessary to recommend for the patient a lifestyle modification, including dietary changes, an increase in fluid intake and physical activity. If nonpharmacological measures are not effective, drug therapy (laxatives) should be advised.

Conclusion. It is necessary to raise the awareness of practitioners of various specialties about risk factors for constipation development, primarily to ensure adequate prevention, early diagnosis, and effective treatment.

Keywords: constipation, drug-induced constipation, opioid-induced constipation, adverse drug reactions.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Ostroumova O.D. — e-mail: ostroumova.olga@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-0795-8225
Shakhova E.Yu. — https://orcid.org/0000-0003-2289-1855
Kochetkov A.I. — https://orcid.org/0000-0001-5801-3742
Corresponding author: Ostroumova O.D. — e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Ostroumova OD, Shakhova EYu, Kochetkov AI. Drug-induced constipation. *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology = Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2020;9(1):20-31. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/dokgastro2020901120

Введение

Запор является одним из частых неблагоприятных побочных эффектов применения различных лекарственных средств (ЛС), как рецептурных, так и безрецептурных [1—3]. Чаще всего запоры возникают на фоне приема опиоидных анальгетиков и противоопухолевых препаратов [4—21], любого ЛС с антихолинергическими свойствами [22—38], противосудорожных препаратов, антигистаминных ЛС, недигидропиридиновых антагонистов кальция, диуретиков, препаратов кальция, антацидов, содержащих алюминий [39—47]. В клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором (2017) [48] в качестве ЛС, являющихся причиной возникновения вторичного запора, перечислены антихолинергические препараты, препараты железа, антагонисты кальция, антидепрессанты.

Широко используемые препараты, о которых известно, что их прием ассоциируется с частым развитием запоров (в 10% и более случаев), суммированы в **таблице** [4—31, 49—68], однако этот список постоянно расширяется.

Эпидемиология

Точных данных о частоте лекарственно-индуцированных запоров нет [69]. Наиболее изучена частота развития опиоид-индуцированных запоров (ОИЗ): они встречаются у 17—67% пациентов [70]. Прием некоторых антибиотиков обусловливает развитие запоров до 18% случаев [69], а запор на фоне приема недигидропиридинового антагониста кальция верапамила описан в 4—42% случаев [56, 57].

Патофизиологические механизмы

С учетом оценки времени транзита содержимого по кишечнику, а также состояния мышц тазового дна выделяют следующие преимущественные механизмы формирования хронического запора [48, 71]: замедление транзита, нарушение акта дефекации (диссинергичная дефекация), запор с нормальным транзитом (синдром раздраженного кишечника с запором), смешанные формы. Механизмы развития лекарственно-индуцированного запора разнятся в зависимости от класса ЛС и конкретных медикаментов **(см. таблицу)**.

Клиническая картина и дифференциальный диагноз

Симптомы лекарственно-индуцированного запора включают [69]: боль в животе, в том числе схваткообразную, боль в области прямой кишки (в области ануса) или перианальной области, анальный пролапс / геморрой, анорексию, вздутие живота, чувство дискомфорта в животе, ощущение переполнения в животе, отсутствие звуков в животе, тошноту/рвоту, симптомы снижения перистальтики кишечника, нечастую/редкую, затрудненную или замедленную дефекацию, отсутствие позывов к дефекации, необходимость длительно и часто безуспешно тужиться, ощущение неполного опорожнения кишечника после дефекации, наличие чувства блокировки содержимого в прямой кишке при потугах (аноректальная обструкция), болезненность при прохождении стула, изменение формы и консистенции стула (маленький, жесткий, сухой), потерю массы тела.

К симптомам снижения перистальтики кишечника относят: боли в животе, имеющие различную степень выраженности (от легкого дискомфорта до резких спазмов), которые уменьшаются после дефекации, отхождения газов и усиливаются при приеме пищи и негативных эмоциях, чувство тяжести внизу живота, затрудненную дефекацию, вздутие живота, усиленное газообразование. При этом дебют лекарственно-индуцированного запора очень вариабелен [69].

Дифференциальный диагноз между лекарственно-индуцированным запором и запором, возникшим вследствие других причин, очень важен для определения тактики лечения и/или методов профилактики [69]. При проведении дифференциальной диагностики запоров необходимо учитывать наличие у пациента обезвоживания, сахарного диабета, нарушения структуры и функции кишечника, дивертикулита, гиперкальциемии, гипотиреоза, синдрома раздраженного кишечника, ишемической болезни кишечника, злокачественных новообразований, механических препятствий, ряда неврологических заболеваний, беременности, психических заболеваний и расстройств [69].

Таблица. **ЛС, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированного запора [4—38, 49, 52, 53, 55—68, 94]**
Table. **Drugs whose administration is associated with the development of drug-induced constipation [4—38, 49, 52, 53, 55—68, 94]**

Класс ЛС Drug Class	Препарат(ы) Drug(s)	Частота Frequency	Механизм Mechanism	Уровень доказательности Level of evidence
Антибиотики Antibiotics	Дальбаванцин Dalbavancin	18,2%	Возникает дисбактериоз, нарушается всасывание воды в кишечнике, страдает перистальтика и выведение каловых масс There is dysbiosis, the absorption of water in the intestine is disturbed, peristalsis and excretion of feces suffer	A
Антихолинергические препараты Anticholinergics	Солифенацин Solifenacin	13—16%	Парасимпатолитические действия, влияющие на иннервацию желудочно-кишечного тракта Parasympatolytic actions affecting the innervation of the gastrointestinal tract	A
Антигистаминные препараты Antihistamines	Нет данных Unknown	Нет данных Unknown	Парасимпатолитические действия, влияющие на иннервацию желудочно-кишечного тракта Parasympatolytic actions affecting the innervation of the gastrointestinal tract	Нет данных Unknown
Антидепрессанты Antidepressants	Бупропион Bupropion	5—10%	Парасимпатолитические действия, влияющие на иннервацию желудочно-кишечного тракта Parasympatolytic actions affecting the innervation of the gastrointestinal tract	A
	Дулоксетин Duloxetine	5—15%		A
	Флуоксетин Fluoxetine	4—17,9%		A
	Имипрамин Imipramine	20%		A
	Пароксетин Paroxetine	18—25%		A
	Венлафаксин Venlafaxine	15%		A
Антипсихотики Antipsychotics	Арипипразол Aripiprazole	8—13%	Парасимпатолитические действия, влияющие на иннервацию желудочно-кишечного тракта Parasympatolytic actions affecting the innervation of the gastrointestinal tract	A
	Рисперидон Risperidone	Нет данных Unknown		Нет данных Unknown
	Клозапин Clozapine	14%		A
	Оланзапин Olanzapine	5—15%		
	Кветиапин Quetiapine	8—10%		A
Препараты лития Lithium preparations	Литий Lithium	Нет данных Unknown	Точный механизм действия неизвестен Exact mechanism of action unknown	Нет данных Unknown
Противопаркинсонические препараты Antiparkinsonian drugs	Бромокриптин Bromocriptine	Нет данных Unknown	Подавляют моторику кишечника и тем самым могут вызвать запор как неблагоприятный эффект Suppresses intestinal motility and thereby may cause constipation as an adverse effect	Нет данных Unknown

Продолжение табл. на след. стр.

Таблица. **ЛС, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированного запора [4—38, 49, 52, 53, 55—68, 94]** *(Продолжение)*
Table. **Drugs whose administration is associated with the development of drug-induced constipation [4—38, 49, 52, 53, 55—68, 94]**

Класс ЛС Drug Class	Препарат(ы) Drug(s)	Частота Frequency	Механизм Mechanism	Уровень доказательности Level of evidence
Противосудорожные препараты Anticonvulsants	Фенобарбитал Phenobarbital	Нет данных Unknown	Точный механизм действия неизвестен Exact mechanism of action unknown	Нет данных Unknown
	Примидон Primidon	Нет данных Unknown		Нет данных Unknown
	Фенитоин Phenytoin	Нет данных Unknown		Нет данных Unknown
	Вальпроат Valproate	Нет данных Unknown		Нет данных Unknown
	Карбамазепин Carbamazepine	Нет данных Unknown	Карбамазепин является структурно похожим на трициклические антидепрессанты, и поэтому неудивительно, что он также может вызвать запор Carbamazepine is structurally similar to tricyclic antidepressants, and therefore it is not surprising that it can also cause constipation	Нет данных Unknown
Антигипертензивные препараты Antihypertensive drugs	Клонидин Clonidine Гуанфацин Guanfacin Верапамил Verapamil	10% 10—15% 7,3—42%	Стимулируют всасывание, ингибируют секрецию жидкости и электролитов и увеличивают трансферное время кишечника при взаимодействии с рецепторами на кишечных нейронах и энтероцитах It stimulates absorption and inhibits the secretion of fluid and electrolytes and increases intestinal transfer time when interacting with receptors on intestinal neurons and enterocytes	A A A
Диуретики Diuretics	Фуросемид Furosemide	29,2%	Снижение секреции жидкости Decreased fluid secretion	B
	Гидрохлортиазид Hydrochlorothiazide	Нет данных Unknown	Обезвоживают организм и заставляют реабсорбировать больше воды из толстой кишки осмосом, вызывая тем самым запор Dehydrate the body and force it to reabsorb more water from the colon with osmosis, thereby causing constipationю	Нет данных Unknown
Статины Statins	Аторвастатин Atorvastatin	21,4%	Точный механизм действия неизвестен Exact mechanism of action unknown	B
Противоаритмические препараты Antiarrhythmic drugs	Амиодарон Amiodarone	Нет данных Unknown	Точный механизм действия неизвестен Exact mechanism of action unknown	Нет данных Unknown
Секвестранты желчных кислот Sequestrants of bile acids	Колесевелам Colesevelam Колестипол Colestipol Холестирамин Cholestyramine	8,7—11% 10%	Используются для снижения уровня холестерина. Не всасываются, а связываются с желчными кислотами в кишечнике и тем самым предотвращают их реабсорбцию из кишечника, вызывая запор Used to lower cholesterol. They are not absorbed, but bind to bile acids in the intestine and thereby prevent their reabsorption from the intestine, causing constipation	A A
Гепатопротекторное средство Hepatoprotective agent	Урсодезоксихолевая кислота Ursodeoxycholic acid	9,7—26,4%	Точный механизм действия неизвестен Exact mechanism of action unknown	B

Продолжение табл. на след. стр.

Таблица. **ЛС, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированного запора [4—38, 49, 52, 53, 55—68, 94]** *(Продолжение)*

Table. **Drugs whose administration is associated with the development of drug-induced constipation [4—38, 49, 52, 53, 55—68, 94]**

Класс ЛС Drug Class	Препарат(ы) Drug(s)	Частота Frequency	Механизм Mechanism	Уровень доказательности Level of evidence
Противоопухолевые препараты Antineoplastic	Абиратерон Abiraterone	23%	Точный механизм действия неизвестен Exact mechanism of action unknown	A
	Адо-Трастузумаб Ado-Trastuzumab	26,5%		A
	Акситиниб Axitinib	20%		A
	Бевацизумаб Bevacizumab	29—40%		A
	Бикалутамид Bicalutamide	22%		A
	Децитабин Decitabine	11%		A
	Доксорубицин Doxorubicin	41%		A
	Темсиролимус Temsirolimus	20%		A
	Талидомид Thalidomide	54%		A
Химиотерапевтические препараты Chemotherapeutic drugs	Циклофосфамид Cyclophosphamide	Нет данных Unknown	Изъязвления слизистой оболочки кишечника могут изменить абсорбцию и секрецию Ulceration of the intestinal mucosa can alter absorption and secretion	Нет данных Unknown
	Винкристин Vincristine	Нет данных Unknown	Ингибирует полимеризацию тубулина в микротрубочки, вызывая клеточный цикларест и торможение деления клеток. Отмечается нейротоксичность на фоне приема винкристина: были зарегистрированы слабость, парестезии и потеря глубоких сухожильных рефлексов. Микроскопические исследования показали анатомическое повреждение — дистальную демиелинизацию и аксональную дегенерацию, и эти неврологические изменения, происходящие в вегетативной нервной системе или энтеральной нервной системе, или оба эти фактора, по-видимому, являются основой для запора Vincristine inhibits the polymerization of tubulin into microtubules, causing cell cyclarest and inhibition of cell division. Neurotoxicity was noted while taking vincristine: weakness, paresthesia, and loss of deep tendon reflexes were recorded. Necroscopic studies have shown that anatomical damage to distal demyelination and axonal degeneration, and these neurological changes occurring in the autonomic nervous system or the intestinal nervous system, or both of these factors, are apparently the basis for constipation	Нет данных Unknown
Бисфосфонаты Bisphosphonates	Золедроновая кислота Zoledronic acid	6—27%	Точный механизм действия неизвестен Exact mechanism of action unknown	B
Иммунодепрессивные средства Immunosuppressive drugs	Белатацепт Belatacept	33%	Точный механизм действия неизвестен Exact mechanism of action unknown	A
Препараты железа Iron preparations	Различные соли железа, в том числе сульфат железа Various salts of iron, including iron sulfate	15,6%	Точный механизм действия неизвестен Exact mechanism of action unknown	A

Продолжение табл. на след. стр.

Таблица. **ЛС, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированного запора [4—38, 49, 52, 53, 55—68, 94]** *(Продолжение)*
Table. **Drugs whose administration is associated with the development of drug-induced constipation [4—38, 49, 52, 53, 55—68, 94]**

Класс ЛС Drug Class	Препарат(ы) Drug(s)	Частота Frequency	Механизм Mechanism	Уровень доказательности Level of evidence
Алюминийсодержащие антациды Aluminum-Containing Antacids	Гидроксид алюминия Aluminum Hydroxide Оксид алюминия Aluminium oxide	Нет данных Unknown	Вступают в химическую реакцию с соляной кислотой в желудке с образованием хлорида алюминия и воды, что снижает кислотность желудочного содержимого. Полученный в результате этой химической реакции хлорид алюминия превращается в нерастворимые соли алюминия в тонкой кишке, которые не всасываются и, следовательно, вызывают запор In the stomach, they react chemically with hydrochloric acid in the stomach to produce aluminum chloride and water, which reduces the acidity of the stomach contents. The aluminum chloride obtained as a result of this chemical reaction turns into insoluble aluminum salts in the small intestine, which are not absorbed, and therefore cause constipation	Нет данных Unknown
Кальцийсодержащие антациды Calcium-containing antacids	Карбонат кальция Calcium carbonate	Нет данных Unknown	Вступают в химическую реакцию с соляной кислотой в желудке с образованием хлорида кальция, углекислого газа и воды, что снижает кислотность содержимого желудка. Полученный в результате этой химической реакции хлорид кальция превращается в нерастворимые соли кальция в тонкой кишке, которые не всасываются и, следовательно, вызывают запор In the stomach, they react with hydrochloric acid in the stomach to form calcium chloride, carbon dioxide and water, which reduces the acidity of the stomach. The resulting calcium chloride turns into insoluble calcium salts in the small intestine, which are not absorbed, and therefore cause constipation	Нет данных Unknown
Препараты висмута Bismuth preparations	Висмута трикалия дицитрат, висмута нитрат основной Bismuth tripotassium dicitrate, bismuth nitrate basic	Нет данных Unknown	Уменьшает поток жидкости и электролитов в кишечнике Reduces the flow of fluid and electrolytes in the intestine	Нет данных Unknown
Антагонисты серотониновых рецепторов (5-НТ3-рецепторов) Antagonists of serotonin receptors (5-HT3 receptors)	Алосетрон Alosetron Гранисетрон Granisetron Ондансетрон Ondansetron	32% 3—18%	Блокируют 5НТ3-рецепторы в хеморецепторной триггерной зоне в кишечнике Block 5HT3 receptors in the chemoreceptor trigger zone in the intestine	A A
Нестероидные противовоспалительные препараты Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	Ибупрофен Ibuprofen	19,4%	Местное и центральное действие: ингибирует циклооксигеназу, блокирует продукцию простагландина Е. Происходит увеличение секреции желудочной кислоты, снижение секреции слизи и расслабление гладких мышц желудочно-кишечного тракта Local and central effect: inhibit cyclooxygenase, blocks the production of prostaglandin E. There is an increase in the secretion of gastric acid, a decrease in the secretion of mucus and relaxation of the smooth muscles of the gastrointestinal tract	B

Окончание табл. на след. стр.

Таблица. **ЛС, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированного запора [4—38, 49, 52, 53, 55—68, 94]** *(Окончание)*
***Table.* Drugs whose administration is associated with the development of drug-induced constipation [4—38, 49, 52, 53, 55—68, 94]**

Класс ЛС Drug Class	Препарат(ы) Drug(s)	Частота Frequency	Механизм Mechanism	Уровень доказательности Level of evidence
Опиоидные анальгетики Opioid Analgesics	Кодеин Codeine	10—21%	Ингибирование высвобождения ацетилхолина в центральной нервной системе Inhibition of Acetylcholine Release in the Central Nervous System	A
	Фентанил Fentanyl	8—26%	Увеличение времени кишечного транзита (ослабление перистальтики) Increased intestinal transit time (weakening of peristalsis)	A
	Гидрокодон Hydrocodone	10—29%	Повышенная реабсорбция электролитов и воды Increased reabsorption of electrolytes and water	A
	Гидроморфон Hydromorphone	29%		A
	Метадон Methadone	20%		A
	Морфин Morphine	5,1—57%		A

Примечание. Определение уровней доказательности: уровень А — данные одного или нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований; уровень В — данные нерандомизированных клинических исследований, проспективных обсервационных исследований, когортных исследований, ретроспективных исследований, исследований типа «случай — контроль», метаанализов и/или постмаркетинговых исследований; уровень С — данные одного или нескольких опубликованных отчетов о случаях или серии случаев.

Note. Determination of levels of evidence: level A — data from one or more randomized controlled clinical trials; level B — data from non-randomized clinical trials, prospective observational studies, cohort studies, retrospective studies, case-control studies, meta-analyzes and/or post-marketing studies; level C — one or more published case reports or series of cases.

Необходимо собрать подробный анамнез, обращая особое внимание на возникновение запоров в связи с любыми причинами [69]. Следует также составить полное представление о пищевых привычках пациента и сформировать максимально полный список всех ЛС, которые он принимает, включая безрецептурные, а также биологически активные добавки, в том числе пищевые, и травяные сборы. Пациентам рекомендуется заполнять специальный дневник о количестве и форме стула, наличии в нем примесей (непереваренные остатки пищи, кровь, гной, слизь, различные инородные включения). Особенно тщательно должна быть проанализирована временная связь между изменениями в терапии и появлением соответствующих симптомов. Выявление обезвоживания и степени физической активности пациента необходимы для исключения других распространенных причин запора. Психосоциальные факторы, изменения в домашней или рабочей обстановке, некоторые сопутствующие заболевания также могут привести к запорам и также должны быть оценены. Сильная боль в животе, непреднамеренная потеря массы тела (более 10 кг), гематохезия (следы крови в кале), положительный анализ кала на скрытую кровь, необъяснимая анемия, внезапное изменение стула (например, изменения в консистенции, цвете или внешнем виде), семейный анамнез колоректального рака или комбинация любых из этих признаков требуют особо пристального внимания со стороны врача [69]. В таких случаях целесообразно назначение эндоскопических методов исследования или методов визуализации (компьютерная томография) — прежде всего для исключения злокачественных новообразований. Ректальное исследование может помочь выявить некоторые анатомические особенности и нарушения (например, дисфункцию тазового дна), ассоциированные с запором [69].

Факторы риска

К факторам риска развития лекарственно-индуцированного запора относят [69]: наличие у пациента первичного или вторичного запора вследствие других причин, пожилой возраст, женский пол, одновременное назначение 2 ЛС и более, способных вызвать запор, продолжительность терапии ЛС, способными вызвать запор (для ОИЗ), обезвоживание, низкую двигательная активность / отсутствие двигательной активности, плохое/несбалансированное питание, беременность.

Лечение пациентов с лекарственно-индуцированным запором

При возникновении лекарственно-индуцированного запора следует прекратить прием препарата, если это возможно, и заменить его альтернативным ЛС с более низкой вероятностью развития запора [69]. Если отмена препарата, вызвавшего запор, невоз-

можна, следует рассмотреть возможность снижения его дозировки. Необходимо рекомендовать пациенту модификацию образа жизни, в том числе изменение рациона питания (увеличение потребления фруктов, овощей и других пищевых источников клетчатки; потребление клетчатки должно составлять не менее 25 г/сут), увеличение потребления жидкости и увеличение физической активности [69].

Если немедикаментозные меры не приводят к исчезновению запора, целесообразно рассмотреть возможность назначения медикаментозной терапии — слабительных лекарственных средств [69]. Выбор слабительного ЛС должен быть сделан с учетом основного механизма развития запора на фоне применения того или иного ЛС, а длительность приема слабительных ЛС должна соответствовать ожидаемой продолжительности терапии ЛС, способным вызвать/вызвавшим лекарственно-индуцированный запор [72—77].

Как правило, в качестве терапии выбора используют объемные слабительные или наполнители, способствующие увеличению объема содержимого кишечника, а также осмотические слабительные ЛС; если терапия оказывается неэффективной / недостаточно эффективной, могут быть использованы слабительные ЛС, вызывающие послабляющий эффект путем химического раздражения рецепторного аппарата толстой кишки и таким образом стимулирующие ее перистальтику [72, 74, 77].

Ведение пациентов с опиоид-индуцированным запором

На первом этапе при ведении пациентов с ОИЗ следует убедиться в том, что показания для терапии опиоидными анальгетиками правильные, доза препарата является минимально необходимой и что пациент участвует в специальных программах по лечению боли (в идеале — совместно со специалистом по боли) [69]. Пациенты, получающие терапию опиоидными анальгетиками в течение длительного времени, должны быть проинформированы в отношении рисков развития побочных эффектов, которые включают в том числе и летальные исходы в результате злоупотребления этими препаратами [78]. Очень важно повышенное внимание врачей, пациента и его родственников к соблюдению точной схемы приема опиоидов, учет потенциальных лекарственных взаимодействий, раннее выявление опиоид-индуцированных нежелательных побочных реакций и назначение доказательных методов их немедикаментозной и медикаментозной коррекции и профилактики [79, 80].

Модификация образа жизни является первым шагом для всех тех, кто страдает ОИЗ, она включает в себя увеличение потребление жидкости [81], регулярные умеренные динамические физические упражнения [82]. Также может быть полезным переход на эквивалентную дозировку альтернативных препаратов или альтернативный способ введения опиоидов, чтобы запор прекратился [83]. Например, пероральный или парентеральный прием препаратов морфина чаще приводит к развитию запора, чем трансдермальное введение опиоидов, таких как фентанил [84]. Комбинированные опиоиды (например, оксикодон/налоксон) обладают меньшим риском развития запора [85].

Рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации (American Gastroenterological Association — AGA) по медикаментозному лечению ОИЗ заключаются в следующем [86]:

1. В качестве препаратов первой линии у пациентов с ОИЗ рекомендуется использовать слабительные средства (рекомендация высокой силы, среднего уровня доказательности).

2. В случае рефрактерности к слабительным средствам возможно рассмотреть назначение периферических антагонистов μ-опиатных рецепторов:

а) налдемедин рекомендуется к применению, если иная терапия неэффективна (рекомендация высокой силы, высокого уровня доказательности);

б) налоксегол рекомендуется к применению, если иная терапия неэффективна (рекомендация высокой силы, умеренного уровня доказательности);

в) метилнатрексон допустим к применению, если иная терапия неэффективна (рекомендация условной силы, низкого уровня доказательности).

3. У пациентов с ОИЗ не рекомендуется использование представителя группы секретагогов любипростона (рекомендации отсутствуют, доказательная база отсутствует).

4. У пациентов с ОИЗ не рекомендуется использование представителя группы агонистов рецепторов 5-гидрокситриптамина (рецепторов серотонина) прукалоприда (рекомендации отсутствуют, доказательная база отсутствует).

Для оценки эффективности проводимой терапии эксперты рекомендуют использовать специальные шкалы [86]. Одной из них является Индекс функции кишечника (The Bowel Function Index), который представляет собой визуально-аналоговую шкалу (0 баллов — легко и без затруднений, 100 баллов — серьезные трудности) и состоит из 3 вопросов (Как пациент оценивает легкость дефекации в течение последних 7 дней? Как пациент ощущает полноту опорожнения кишечника в течение последних 7 дней? Как пациент ощущает констипацию в течение последних 7 дней?) [87, 88]. Эту шкалу используют, чтобы определить, какие пациенты имеют неадекватный ответ на слабительные средства первой линии, а следовательно, им необходимо усиление терапии (при оценке по этой шкале 30 баллов и более) [89]. Также для оценки выраженности запоров, в том числе в динамике, можно применять опросник запора The Patient Assessment of Constipation Symptoms (PAC-SYM) [90].

Профилактика

Профилактика лекарственно-индуцированных запоров включает [69, 72, 91—94]: увеличение физической активности, диету с высоким содержанием клетчатки (25—35 г/сут для взрослых), употребление достаточного количества жидкости, индивидуальный подбор дозы ЛС, потенциально способного вызвать лекарственно-индуцированный запор, с учетом возраста пациента, массы тела, функции печени и почек, применение альтернативных схем медикаментозной терапии (ЛС с низким риском возникновения запоров), медленная титрация дозы ЛС с обязательным учетом его переносимости. Также необходимо объяснить пациенту, что он не должен по возможности игнорировать позывы к дефекации. Важно попытаться выработать у пациента условный рефлекс на дефекацию в определенное время суток (например, утром, через 15—20 мин после приема стакана холодной воды натощак).

Особое внимание на возможность развития лекарственно-индуцированного запора следует обращать у пациентов, начинающих длительную терапию опиоидными анальгетиками. В таком случае пациентам в обязательном порядке следует рекомендовать немедикаментозные мероприятия по питанию, объему жидкости и физической активности (см. раздел Лечение пациентов с лекарственно-индуцированным запором). Некоторые исследователи считают целесообразным в таком случае начать применение слабительных ЛС [72, 91—94].

Важную роль в профилактике лекарственно-индуцированных запоров играет повышение информированности пациента о возможности возникновения такого побочного эффекта у принимаемых им ЛС, о немедикаментозных методах профилактики запоров и необходимости их использования.

Заключение

Таким образом, лекарственно-индуцированный запор может возникать на фоне терапии большим количеством ЛС из разных групп. Поэтому необходимо повышать информированность практикующих врачей разных специальностей о факторах риска его развития — прежде всего для обеспечения адекватной профилактики и ранней диагностики, а также о методах лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fortan P, Hawkey C. Drug-induced gastrointestinal disorders. *Medicine*. 2007;35(4):210-215. https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2007.01.012
2. Price AB. Pathology of drug-associated gastrointestinal disease. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2003;56(5):477-482. https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2003.01980.x
3. Ghahremani GG. Gastrointestinal complications of drug therapy. *Abdominal Imaging*. 1999;24(1):1-2. https://doi.org/10.1007/s002619900430
4. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, Fizazi K, Mainwaring P, Piulats JM, Ng S, Carles J, Mulders PF, Basch E, Small EJ, Saad F, Schrijvers D, Van Poppel H, Mukherjee SD, Suttmann H, Gerritsen WR, Flaig TW, George DJ, Yu EY, Efstathiou E, Pantuck A, Winquist E, Higano CS, Taplin ME, Park Y, Kheoh T, Griffin T, Scher HI, Rathkopf DE. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013;368(2):138-148. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209096
5. Kadcyla. South San Francisco. CA: Genentech Inc.; 2013.
6. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, Michaelson D, Gorbunova VA, Gore ME, Rusakov IG, Negrier S, Ou YCh, Castellano D, Lim HY, Uemura H, Tarazi J, Cella D, Chen C, Rosbrook B, Kim S, Motzer RJ. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial. *The Lancet*. 2011;378(9807):1931-1939. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61613-9
7. Avastin. South San Francisco, CA: Genentech Inc.; 2015.
8. Wirth M, Tyrrell C, Delaere K, Sánchez-Chapado M, Ramon J, Wallace MA, Hetherington J, Pina F, Heyns CF, Navani S. Bicalutamide (Casodex) 150 mg plus standard care in early non-metastatic prostate cancer: results from Early Prostate Cancer Trial 24 at a median 7 years' follow-up. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2006;10:87-93. https://doi.org/10.1038/sj.pcan.4500916
9. Tyrrell CJ, Iversen P, Tammela T, Anderson J, Bjork T, Kaisary AV, Morris T. Tolerability, efficacy and pharmacokinetics of bicalutamide 300 mg, 450 mg or 600 mg as monotherapy for patients with locally advanced or metastatic prostate cancer, compared with castration. *BJU Int*. 2006;98(3):563-572. https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.06275.x
10. See WA, Tyrrell CJ; CASODEX Early Prostate Cancer Trialists' Group. The addition of bicalutamide 150 mg to radiotherapy significantly improves overall survival in men with locally advanced prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2006;132(1):7-16. https://doi.org/10.1007/s00432-006-0132-6
11. Colemana RE, Biganzoli L, Canney P, Dirix L, Mauriac L, Chollet P, Batter V, Ngalula-Kabanga E, Dittrich C, Piccart MA. Randomised phase II study of two different schedules of pegylated liposomal doxorubicin in metastatic breast cancer (EORTC-10993). *Eur J Cancer*. 2006;42(7):882-887. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.12.011
12. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG, Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ; Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356(22):2271-2281. https://doi.org/10.1056/NEJMoa066838
13. Bourne MH, Rosenthal NR, Xiang J, Jordan D, Kamin M. Tramadol/acetaminophen tablets in the treatment of postsurgical orthopedic pain. *Am J Orthop*. 2005;34(12):592-597.
14. Smith AB, Ravikumar TS, Kamin M, Jordan D, Xiang J, Rosenthal N; CAPSS-115 Study Group. Combination tramadol

plus acetaminophen for postsurgical pain. *Am J Surg*. 2004;187(4):521-527. https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2003.12.038

15. Rodriguez RF, Castillo JM, Del Pilar Castillo M, Nuñez PD, Rodriguez MF, Restrepo JM, Rodriguez JM, Ortiz Y, Angel AM. Codeine/acetaminophen and hydrocodone/acetaminophen combination tablets for the management of chronic cancer pain in adults: a 23-day prospective, double-blind, randomized, parallel-group study. *Clin Ther*. 2007;29(4):581-587. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.04.004
16. Allan L, Richarz U, Simpson, K, Slappendel R. Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in strong-opioid naive patients with chronic low back pain. *Spine*. 2005;30(22):2484-2490. https://doi.org/10.1097/01.brs.0000186860.23078.a8
17. van Seventer R, Smit JM, Schipper RM, Wicks MA, Zuurmond WW. Comparison of TTS-fentanyl with sustained-release oral morphine in the treatment of patients not using opioids for mild-to-moderate pain. *Curr Med Res Opin*. 2003;19(6):457-469. https://doi.org/10.1185/030079903125002045
18. Marco CA, Plewa MC, Buderer N, Black C, Roberts A. Comparison of oxycodone and hydrocodone for the treatment of acute pain associated with fractures: a double-blind, randomized, controlled trial. *Acad Emerg Med*. 2005;12(4):282-288. https://doi.org/10.1197/j.aem.2004.12.005
19. Hale M, Tudor IC, Khanna S, Thipphawong J. Efficacy and tolerability of once-daily OROS hydromorphone and twice-daily extended-release oxycodone in patients with chronic, moderate to severe osteoarthritis pain: results of a 6-week, randomized, open-label, noninferiority analysis. *Clin Ther*. 2007;29(5):874-888. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.05.016
20. Johnson RE, Chutuape MA, Strain EC, Walsh SL, Stitzer ML, Bigelow GE. A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence. *N Engl J Med*. 2000;343(18):1290-1297. https://doi.org/10.1056/NEJM200011023431802
21. Nicholson B, Ross E, Sasaki J, Weil A. Randomized trial comparing polymer-coated extended-release morphine sulfate to controlled: release oxycodone HCI in moderate to severe nonmalignant pain. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(8):1503-1514. https://doi.org/10.1185/030079906X115603
22. Vanderkooy JD, Kennedy SH, Bagby RM. Antidepressant side effects in depression patients treated in a naturalistic setting: a study of bupropsion, moclobemide, paroxetine, sertraline, and venlafaxine. *Can J Psychiatry*. 2002;47(2):174-180. https://doi.org/10.1177/070674370204700208
23. Semenchuk MR, Sherman S, Davis B. Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. *Neurology*. 2001;57(9):1580-1588. https://doi.org/10.1212/WNL.57.9.1583
24. Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, McNamara RK, Demitrack MA. Duloxetine 60 mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression. *J Psychiatr Res*. 2002;36(6): 383-390. https://doi.org/10.1016/S0022-3956(02)00060-2
25. Steers WD, Herschorn S, Kreder KJ, Moore K, Strohbehn K, Yalcin I, Bump R; Duloxetine OAB Study Group. Duloxetine compared with placebo for treating women with symptoms of overactive bladder. *BJU Int*. 2007;100(2):337-345. https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.06980.x
26. Beasley CMJ, Holman SL, Potvin JH. Fluoxetine Compared with Imipramine in the Treatment of Inpatient Depression A Multicenter Trial. *J Ann Clin Psychiatry*. 1993;5(3):199-207.
27. Chouinard G, Saxena B, Bélanger MC, Ravindran A, Bakish D, Beauclair L, Morris P, Vasavan Nair NP, Manchanda R, Reesal R, Remick R, O'Neill MC. A Canadian multicenter, double-blind study of paroxetine and fluoxetine in major depressive disorder. *J Affect Disord*. 1999;54(1-2):39-48. https://doi.org/10.1016/s0165-0327(98)00188-8
28. Versiani M, Amrein R, Stabl M. Moclobemide and imipramine in chronic depression (dysthymia): an international double-blind, placebo-controlled trial. *J Int Clin Prychopharmacol*. 1997;12(4):183-193. https://doi.org/10.1097/00004850-199707000-00001
29. Cohn JB, Crowder JE, Wilcox CS, Ryan PJ. A placebo- and imipramine-controlled study of paroxetine. *Psychopharmacology Bulletin*. 1990;26(2):185-189.
30. Bielski RJ, Bose A, Chang CC. A Double-Blind Comparison of Escitalopram and Paroxetine in the Long-Term Treatment of Generalized Anxiety Disorder. *J Ann Clin Psychiatry*. 2005;17(2):65-69. https://doi.org/10.1080/10401230590932326
31. Thase ME, Shelton RC, Khan A. Treatment with Venlafaxine Extended Release After SSRI Nonresponse or Intolerance: A Randomized Comparison of Standard- and Higher-dosing Strategies. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2006;26(3):250-258. https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000219922.19305.08
32. Berman RM, Marcus RN, Swanink R, McQuade RD, Carson WH, Corey-Lisle PK, Khan A. Efficacy and Safety of Aripiprazole as Adjunctive Therapy in Major Depressive Disorder: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2007;68(6):843-853. https://doi.org/10.4088/jcp.v68n0604
33. Thase ME, Jonas A, Khan A, Bowden CL, Wu X, McQuade RD, Carson WH, Marcus RN, Owen R. Aripiprazole Monotherapy in Nonpsychotic Bipolar I Depression: Results of 2 Randomized, Placebo-Controlled Studies. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(1):13-20. https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e3181618eb4
34. Anton RF, Kranzler H, Breder C, Marcus RN, Carson WH, Han J. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of aripiprazole for the treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(1):5-12. https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e3181602fd4
35. Kelly DL, Richardson CM, Yu Y, Conley RR. Plasma concentrations of high-dose olanzapine in a double-blind crossover study. *Hum Psychopharmacol*. 2006;21(6):393-398. https://doi.org/10.1002/hup.781
36. Tollefson GD, Birkett MA, Kiesler GM, Wood AJ; Lilly Resistant Schizophrenia Study Group. Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine. *Biol Psychiatry*. 2001;49(1):52-63. https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)01026-X
37. Potkin SG, Gharabawi GM, Greenspan AJ, Mahmoud R, Kosik-Gonzalez C, Rupnow MF, Bossie CA, Davidson M, Burtea V, Zhu Y, Trivedi JK. A double-blind comparison of risperidone, quetiapine and placebo in patients with schizophrenia experiencing an acute exacerbation requiring hospitalization. *Schizophr Res*. 2006;85(1-3):254-265. https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.03.027
38. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, Calabrese JR; BOLDER II Study Group. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26(6):600-609. https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000248603.76231.b7
39. Herndon CM, Jackson KC, Hallin PA. Management of opioid-induced gastrointestinal effects in patients receiving palliative care. *Pharmacotherapy*. 2002;22(2):240-250. https://doi.org/10.1592/phco.22.3.240.33552
40. Staats PS, Markowitz J, Schein J. Incidence of constipation associated with long-acting opioid therapy: a comparative study. *Southern Medical Journal*. 2004;97(2):129-134. https://doi.org/10.1097/01.SMJ.0000109215.54052.D8
41. Donatelle EP. Constipation: pathophysiology and treatment. *Am Fam Physician*. 1990;42(5):1335-1342.

42. Talley NJ, Jones M, Nuyts G, Dubois D. Risk factors for chronic constipation based on a general practice sample. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(5):1107-1111. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07465.x
43. Opie LH. Calcium channel antagonists. Part III: use and comparative efficacy in hypertension and supraventricular arrhythmias. Minor indications. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1988;1(6):625-656. https://doi.org/10.1007/bf02125750
44. Opie LH. Calcium channel antagonists. Part IV: side effects and contraindications drug interactions and combinations. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1988;2(2):177-189. https://doi.org/10.1007/bf00051233
45. Dougall HT, McLay J. A comparative review of the adverse effects of calcium antagonists. *Drug Saf.* 1996;15(2):91-106. https://doi.org/10.2165/00002018-199615020-00002
46. Findling R, Frishman W, Javed MT, Heffer S, Brandt L. Calcium channel blockers and the gastrointestinal tract. *Am J Ther.* 1996;3(5):383-408. https://doi.org/10.1097/00045391-199605000-00009
47. Chang JY, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ. Risk factors for chronic constipation and a possible role of analgesics. *Neurogastroenterol Motil.* 2007;19(11):905-911. https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2007.00974.x
48. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Полуэктова Е.А., Баранская Е.К., Шифрин О.С., Лапина Т.Л., Осипенко М.Ф., Симаненков В.И., Хлынов И.Б. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(3):75-83.
Ivashkin VT, Maev IV, Sheptulin AA, Trukhmanov AS, Poluektova EA, Baranskaya EK, Shifrin OS, Lapina TL, Osipenko MF, Simanenkov VI, Khlynov IB. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of adult patients with chronic constipation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2017*;27(3):75-83. (In Russ.).
49. Truven Health Analytics Inc Micromedex solutions 2018. Accessed December 08, 2019. https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian
50. Seltzer E, Dorr MB, Goldstein BP, Perry M, Dowell JA, Henkel T; Dalbavancin Skin and Soft-Tissue Infection Study Group. Once-weekly dalbavancin versus standard-of-care antimicrobial regimens for treatment of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis.* 2003;37(10):1298-1303. https://doi.org/10.1086/379015
51. Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H, Itoh N, Yokota T, Okada H, Ishizuka O, Ozono S, Gotoh M, Sugiyama T, Seki N, Yoshida M; Japanese Solifenacin Study Group. Randomized, double-blind, placebo- and propiverine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in Japanese patients with overactive bladder. *BJU Int.* 2007;100(3):579-587. https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.07031.x
52. Goldberg RM, Loprinzi CL, O'Fallon JR, Veeder MH, Miser AW, Mailliard JA, Michalak JC, Dose AM, Rowland KM Jr, Burnham NL. Transdermal clonidine for ameliorating tamoxifen-induced hot flashes. *J Clin Oncol.* 1994;12(1):155-158. https://doi.org/10.1200/JCO.1994.12.1.155
53. Distler A, Kirch W, Liith B. Antihypertensive effect of guanfacine: a double-blind cross-over trial compared with clonidine. *B J C P.* 1980;10(1):495-538. https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1980.tb04904.x
54. Fosnes GS, Lydersen S, Farup PG. Constipation and diarrhoea — common adverse drug reactions? A cross sectional study in the general population. *BMC Clin Pharmacol.* 2011;11:2. https://doi.org/10.1186/1472-6904-11-2
55. Roeckel A, Heidland A. Comparative studies of guanfacine and methyldopa. *Br J Clin Pharmacol.* 1980;10(1):55-59. https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1980.tb04905.x
56. Rosei EA, Dal Palù C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A, Zanchetti A. Clinical results of the Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study. *VHAS Investigators J Hypertens.* 1997;15(11):1337-1344. https://doi.org/10.1097/00004872-199715110-00019
57. Cutler NR, Anders RJ, Jhee SS, Sramek JJ, Awan NA, Bultas J, Lahiri A, Woroszylska M. Placebo-controlled evaluation of three doses of a controlled-onset, extended-release formulation of verapamil in the treatment of stable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1995;75(16):1102-1106. https://doi.org/10.1016/S0002-9149(99)80738-3
58. Chiou TJ, Wang TH, Chao TY, Lin SF, Tang JL, Chen TY, Chang MC, Hsueh EJ, Chen PM. Randomized phase II trial of thalidomide alone versus thalidomide plus interferon alpha in patients with refractory multiple myeloma. *Cancer Invest.* 2007;25(3):140-147. https://doi.org/10.1080/07357900701208808
59. Zervas K, Mihou D, Katodritou E, Pouli A, Mitsouli CH, Anagnostopoulos A, Delibasi S, Kyrtsonis MC, Anagnostopoulos N, Terpos E, Zikos P, Maniatis A, Dimopoulos MA; Greek Myeloma Study Group. VAD-doxil versus VAD-doxil plus thalidomide as initial treatment for multiple myeloma: results of a multicenter randomized trial of the Greek Myeloma Study Group. *Ann Oncol.* 2007;18(8):1369-1375. https://doi.org/10.1093/annonc/mdm178
60. Zieve FJ, Kalin MF, Schwartz SL, Jones MR, Bailey WL. Results of the Glucose-lowering effect of WelChol Study (GLOWS): a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study evaluating the effect of colesevelam hydrochloride on glycemic control in subjects with type 2 diabetes. *Clin Ther.* 2007;29(1):74-83. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.01.003
61. Spence JD, Huff MW, Heidenheim P, Viswanatha A, Munoz C, Lindsay R, Wolfe B, Mills D. Combination therapy with colestipol and psyllium mucilloid in patients with hyperlipidemia. *Ann Intern Med.* 1995;123(7):493-499. https://doi.org/10.7326/0003-4819-123-7-199510010-00003
62. Berenson JR, Vescio RA, Rosen LS, VonTeichert JM, Woo M, Swift R, Savage A, Givant E, Hupkes M, Harvey H, Lipton A. A phase I dose-ranging trial of monthly infusions of zoledronic acid for the treatment of osteolytic bone metastates. *Clin Cancer Res.* 2001;7(3):478-485.
63. Berenson JR, Vescio R, Henick K, Nishikubo C, Rettig M, Swift RA, Conde F, Von Teichert JM. A Phase I, open label, dose ranging trial of intravenous bolus zoledronic acid, a novel bisphosphonate, in cancer patients with metastatic bone disease. *Cancer.* 2001;91(1):144-154. https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010101)91:1%3C144::aid-cncr19%3E3.0.co;2-q
64. Nulojix. Princeton, New Jersey: Bristol-Myers Squibb; 2014.
65. Liguori L. Iron protein succinylate in the treatment of iron deficienct: controlled, double-blind, multicenter clinical trial on over 1,000 patients. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy, and Toxicology.* 1993;31(3):103-123.
66. Coplin M, Schuette S, Leichtmann G, Lashner B. Tolerability of iron: a comparison of bis-glycino iron II and ferrous sulfate. *Clin Ther.* 1991;13(5):606-612.
67. Wolfe SG, Chey WY, Washington MK, Harding J, Heath AT, McSorley DJ, Dukes GE, Hunt CM. Tolerability and safety of alosetron during long-term administration in female and male irritable bowel syndrome patients. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(3):803-811. https://doi.org/10.1016/S0002-9270(00)02419-9
68. Sigsgaard T, Herrstedt J, Andersen LJ, Havsteen H, Langer SW, Kjaerbøl AG, Lund H, Kjaer M, Dombernowsky P. Granisetron compared with prednisolone plus metopimazine as anti-emetic prophylaxis during multiple cycles of moderately emetogenic chemotherapy. *Br J Cancer.* 1999;80(3-4):412-418. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690372

69. Tisdale JE, Miller DA. *Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management*. 3rd Ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018.
70. Coyne KS, LoCasale RJ, Datto CJ, Sexton CC, Yeomans K, Tack J. The burden of opioid-induced constipation: discordance between patient and health care provider reports. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016;22(3):236-245. https://doi.org/10.2147/CEOR.S61602
71. Bharucha AE. Constipation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(4):709-731. https://doi.org/10.1016/j.bpg.2007.07.001
72. Dorn S, Lembo A, Cremonini F. Opioid-induced bowel dysfunction: epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and initial therapeutic approach. *Am J Gastroenterol Suppl*. 2014;2(1):31-37. https://doi.org/10.1038/ajgsup.2014.7
73. Szigethy E, Schwartz M, Drossman D. Narcotic bowel syndrome constipation in elderly patients. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014;16(10):410. https://doi.org/10.1007/s11894-014-0410-4
74. Siemens W, Gaertner J, Becker G. Advances in pharmacotherapy for opioid-induced constipation-a systematic review. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(4):515-532. https://doi.org/10.1517/14656566.2015.995625
75. Wald A. Constipation: pathophysiology and management. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31(1):45-49. https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000137
76. Ford AC, Suares NC. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2011;60(2):209-218. https://doi.org/10.1136/gut.2010.227132
77. Camilleri M. New treatment options for chronic constipation: mechanisms, efficacy, and safety. *Can J Gastroenterol*. 2011;l:29-35. https://doi.org/10.1155/2011/527583
78. Seth P, Scholl L, Rudd RA, Bacon S. Overdose Deaths Involving Opioids, Cocaine, and Psychostimulants — United States, 2015—2016. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(12):349-358. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6712a1
79. Kolodny A, Courtwright DT, Hwang CS, Kreiner P, Eadie JL, Clark TW, Alexander GC. The prescription opioid and heroin crisis: a public health approach to an epidemic of addiction. *Annual Rev of Public Health*. 2015;36:559-574. https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031914-122957
80. Murthy VH. Ending the opioid epidemic — a call to action. *N Engl J Med*. 2016;375(25):2413-2115. https://doi.org/10.1056/NEJMp1612578
81. Markland AD, Palsson O, Goode PS, Burgio KL, Busby-Whitehead J, Whitehead WE. Association of low dietary intake of fiber and liquids with constipation: evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):796-803. https://doi.org/10.1038/ajg.2013.73
82. De Schryver AM, Keulemans YC, Peters HP, Akkermans LM, Smout AJ, De Vries WR, van Berge-Henegouwen GP. Effects of regular physical activity on defecation pattern in middle-aged patients complaining of chronic constipation. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40(4):422-429. https://doi.org/10.1080/00365520510011641
83. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, Dale O, De Conno F, Fallon M, Hanna M, Haugen DF, Juhl G, King S, Klepstad P, Laugsand EA, Maltoni M, Mercadante S, Nabal M, Pigni A, Radbruch L, Reid C, Sjogren P, Stone PC, Tassinari D, Zeppetella G; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC); European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*. 2012;13(2):58-68. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70040-2
84. Allan L, Richarz U, Simpson K, Slappendel R. Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in strong-opioid naive patients with chronic low back pain. *Spine*. 2005;30(22):2484-2490. https://doi.org/10.1097/01.brs.0000186860.23078.a8
85. Muller-Lissner S, Bassotti G, Coffin B, Drewes AM, Breivik H, Eisenberg E, Emmanuel A, Laroche F, Meissner W, Morlion B. Opioid-Induced Constipation and Bowel Dysfunction: A Clinical Guideline. *Pain Med*. 2017;18(10):1837-1863. https://doi.org/10.1093/pm/pnw255
86. Crockett SD, Greer KB, Heidelbaugh JJ, Falck-Ytter Y, Hanson BJ, Sultan S. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Opioid-Induced Constipation. *Gastroenterol*. 2019;156(1):218-226. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.016
87. Rentz AM, Yu R, Muller-Lissner S, Leyendecker P. Validation of the Bowel Function Index to detect clinically meaningful changes in opioid-induced constipation. *J Med Econ*. 2009;12(4):371-383. https://doi.org/10.3111/13696990903430481
88. Ueberall MA, Müller-Lissner S, Buschmann-Kramm C, Bosse B. The Bowel Function Index for evaluating constipation in pain patients: definition of a reference range for a non-constipated population of pain patients. *J Int Med Res*. 2011;39(1):41-50. https://doi.org/10.1177/147323001103900106
89. Argoff CE, Brennan MJ, Camilleri M, Davies A, Fudin J, Galluzzi KE, Gudin J, Lembo A, Stanos SP, Webster LR. Consensus recommendations on initiating prescription therapies for opioid-induced constipation. *Pain Med*. 2015;16(12):2324-2337. https://doi.org/10.1111/pme.12937
90. Frank L, Kleinman L, Farup C, Taylor L, Miner P Jr. Psychometric validation of a constipation symptom assessment questionnaire. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34(9):870-877. https://doi.org/10.1080/003655299750025327
91. Roque M, Bouras EP. Epidemiology of constipation in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(4):750-759. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.04114.x
92. Locke GR, Pemberton JH, Phillips SE. AGA technical review on constipation. *Gastroenterology*. 2000;119(6):1766-1778. https://doi.org/10.1053/gast.2000.20392
93. Johanson JF. Review of the treatment options for chronic constipation. *Med Gen Med*. 2007;9(2):25.
94. Steensma DP, Baer MR, Slack JL, Buckstein R, Godley LA, Garcia-Manero G, Albitar M, Larsen JS, Arora S, Cullen MT, Kantarjian H. Multicenter study of decitabine administered daily for 5 days every 4 weeks to adults with myelodysplastic syndromes: the alternative dosing for outpatient treatment (ADOPT) trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(23):3842-3848. https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.6550

Поступила 21.01.2020
Received 21.01.2020
Принята к печати 18.02.2020
Accepted 18.02.2020