Zácpa a její farmakoterapie v ordinaci praktického lékaře

doc. MUDr. Ilja Tachecí, Ph.D.

II. interní gastroenterologická klinika, LF UK a FN Hradec Králové

Zácpa patří k nejčastějším trávicím obtížím současnosti. Odhaduje se, že zácpou trpí až čtvrtina obyvatel Evropy, pouze část ji ovšem konzultuje s lékařem. Přechodné poruchy vyprazdňování se vyskytují u většiny dospělé populace a jsou převážně vázány na změny příjmu potravy a změnu prostředí nebo režimu. Těžká zácpa na druhou stranu snižuje kvalitu života, a dokonce může nemocné invalidizovat. Zácpa jako syndrom zahrnuje poměrně široké spektrum symptomů, které mohou být příznakem funkčního stejně jako závažného organického onemocnění. Role praktického lékaře v její diagnostice i léčbě je nezastupitelná.

Klíčová slova: zácpa, syndrom líného střeva, anismus, laxativa.

Constipation and its pharmacotherapy in the general practitioner's office

Constipation is among the most common digestive discomforts at present. It is estimated that up to a quarter of Europe's population suffer from constipation, with only a portion of them seeking consultation with a doctor. Transient evacuation disorders occur in the majority of the adult population, and are largely linked to changes in food intake and environmental or regimen changes. On the other hand, severe constipation reduces the quality of life and may even lead to patient disability. Constipation as a syndrome encompasses a relatively wide range of symptoms that can be a sign of functional as well as serious organic disease. The general practitioner's role in diagnosis and treatment is irreplaceable.

Key words: constipation, colonic inertia, anismus, laxatives.

Definice

Klinické využití definice zácpy jako méně častého, obtížného vyprazdňování tužší stolice je často poměrně komplikované, především vzhledem k vysoké míře subjektivity při hodnocení těchto parametrů nemocnými. Opakovaně byla publikována data prokazující nízkou shodu mezi těmito kritérii a objektivními diagnostickými testy (hodnocení tranzitního času, funkční vyšetření anorekta apod.) (1–3). Velká část nemocných hodnotí své obtíže jako zácpu i přesto, že se vyprazdňují prakticky denně. Na základě epidemiologických studií byla stanovena definice zácpy jako frekvence vyprazdňování stolice nižší než 3x týdně. Také tato definice je problematická, četnost vyprazdňování udávaná nemocným se často od skutečné situace významně liší, pacienti mají tendenci frekvenci

podhodnocovat. Objektivní data lze poté získat na základě vyplnění denního diáře, který není ovšem v běžné klinické praxi příliš využíván.

Pro funkční zácpu existují již mnoho let pravdělně aktualizovaná kritéria v rámci takzvaných Římských kritérií (mezinárodní klasifikace funkčních chorob – aktuálně IV. revize (4)). Kritéria jsou splněna, pokud jsou po dobu alespoň 12 týdnů v průběhu předchozích 6 měsíců přítomny minimálně 2 symptomy (obtížné vyprazdňování, tvrdá či bobkovitá stolice, pocit nedokonalého vyprazdňování, pocit překážky v konečníku, nutnost používání pomocných digitálních nebo podobných manévrů, to vše u více než 25 % defekací a méně než tři stolice týdně), současně trvá nutnost používání projímadel a nejsou splněna kritéria pro dráždivý tračník (syndrom dráždivého tračníku

s převažující zácpou). Ačkoliv pacienti se zácpou často trpí také na bolesti břicha a nadýmání, nejsou tyto symptomy nikdy v popředí obtíží.

Epidemiologie

Prevalence chronické zácpy se pohybuje v epidemiologických studiích od 5 do 15 % v závislosti na definici, velikosti souboru, národnosti, zdravotnickém systému apod. (5–7). Recentní data prokazují prevalenci zácpy ve Spolkové republice Německo 14,9 % (8) a podobné hodnoty lze očekávat také v naší populaci. Prevalence je častější u žen, zvyšuje se s věkem. V 65 letech dosahuje až 40 %. Příčina není zcela jasná, uvažuje se vliv změn hladiny pohlavních hormonů v průběhu cyklu, pomalejší tranzit tračníkem, vliv mikrobiomu a rozdíly v dietních návycích

Tab. 1. Zácpa jako nežádoucí efekt farmakoterapie

■ NSAID
■ Opiáty
■ Anticholinergika
■ Antihistaminika
■ Spasmolytika
■ Antidepresiva
■ Antipsychotika
■ Preparáty obsahující Fe, Al (antacida, sukralfát), Baryum
■ Antihypertenziva
■ Vinka-alkaloidy
■ Kalciové blokátory
■ Antagonisté serotoninových 5HT ₃ receptorů (Setrony)

i v tendenci zdravotní problémy konzultovat. Z dalších faktorů je zvažován nižší socioekonomický status pacientů a nižší příjem vlákniny, nebyly však dosud jednoznačně potvrzeny. Naproti tomu nižší příjem tekutin hraje v etiopatogenezi onemocnění určitou roli (9).

Etiologie a klasifikace

Zácpa je častěji způsobena poruchou tranzitu stolice tlustým střevem a konečníkem, zatímco tranzit tráveniny v orálních partiích gastrointestinálního traktu bývá normální. V klinické praxi je výhodné rozdělení zácpy podle délky trvání na akutní a chronickou (trvající alespoň 12 týdnů). Dle etiopatogenetických mechanismů dělíme zácpu na **primární (idiopatickou, funkční nebo habituální)** a **sekundární (symptomatickou)**. U některých pacientů se složka funkční a organická kombinuje.

Častou příčinou sekundární zácpy bývají nežádoucí účinky léků (tabulka 1), při pečlivě odebrané anamnéze lze v těchto případech vy-

sledovat souvislost mezi nasazením léku a začátkem (zhoršením) projevů zácpy. Zácpou se dále projevují četná neurologická, psychiatrická, endokrinní a metabolická onemocnění a neúplná obstrukce trávicí trubice včetně malignit (tabulka 2).

Primární zácpa vzniká na podkladě **poruch střevní motility** (zpomalený tranzit, syndrom líného střeva, Laneův nebo Arbutnot-Laneův syndrom, inertní tračník). U těchto nemocných pozorujeme ve studiích normální klidovou motilitu tračníku, s absencí vzestupu (nebo nedostatečným vzestupem) motility po jídle nebo cholinergní stimulaci (10, 11). Vlastní defekace je v těchto případech neporušena. Příčinou je pravděpodobně dysfunkce střevních nervových plexů, u některých nemocných bylo prokázáno snížené množství Cajalových intersticiálních buněk v myenterickém plexu resekátů tračníku (12). Dalším mechanismem vzniku primární zácpy jsou **poruchy defekace** v oblasti pánevního dna či anorektální oblasti (terminální zácpa, anismus). Neefektivní defekace je většinou multifaktoriální etiologie a může být důsledkem poruchy relaxace nebo kontrakce puborektálního svalu nebo zevního análního svěrače. Poslední skupinu tvoří nemocní s primární zácpou, jejíž příčina zůstává i přes extenzivní vyšetřování zcela neznámá (motilita trávicího traktu je zachována).

Klinický obraz a diagnostika

Základem diagnostiky zácpy zůstává pečlivý odběr anamnézy a fyzikální vyšetření. Pouze u menšiny nemocných je potřeba provádět další

podrobnější laboratorní nebo instrumentální vyšetření. Klíčová je identifikace skupiny nemocných s vyšším rizikem závažné (maligní) etiologie zácpy. V případě absence takzvaných varovných symptomů (známky krvácení do trávicí trubice, anémie, pozitivita testu stolice na okultní krvácení, klinicky významný a nechtěný váhový úbytek, náhlý začátek obtíží ve věku nad 50 let, rezistence při fyzikálním vyšetření břicha) nebo dalších symptomů možného závažného organického onemocnění (zástava větrů, křečovitě bolesti břicha a zvracení) je zcela adekvátní zahájení empirické léčby před dalším dovyšetřením stavu. V ostatních případech by měla následovat relativně rychlá a dostatečně průkazná diagnostika (včetně eventuálního zařazení invazivnějších procedur) s cílem vyloučení náhlé příhody břišní či maligního onemocnění.

V **anamnéze** se zaměřujeme na časové charakteristiky zácpy (délka trvání, frekvence výskytu) a intenzitu obtíží. Vzhledem k délce trvání onemocnění bývá často vhodné nemocného požádat o sledování a záznam frekvence a kvality stolice ve formě diáře. Pro funkční zácpu je charakteristický začátek v dětství nebo mladší dospělosti a přítomnost dalších psychosociálních faktorů. Důležitý je dále detailní popis defekace spolu se všemi manipulacemi a rituály, které vedou k uspokojivému vyprázdnění. Součástí anamnézy musí být také změny režimových a dietních zvyklostí (včetně rozboru množství a tolerance vlákniny ve stravě a pitného režimu) a základní psychologický profil nemocného. Psychické a fyzické týrání (včetně sexuálního zneužívání v dětství) může být příčinou úporné zácpy v dospělosti. Důležitou součástí anamnézy je revize užívané medicíny a jejího vztahu (možného vztahu) k vyprazdňování. Zácpa bývá často jediným symptomem, nebo bývá sdružena s nespecifickými pocity plnosti a tlaky v břiše. U nemocných s terminální zácpou či s obstrukčním defekačním syndromem častěji pozorujeme pocity nedokonaleho vyprázdnění s nutností digitální evakuace stolice, tenesmy, nebo pocity plnosti a bolesti při vyprazdňování. Křečovitě bolesti břicha mohou být ve spojení s plynatostí a tzv. spastickou zácpou součástí syndromu dráždivého tračníku, který je potřeba od vlastní zácpy striktně oddělovat. Vyprazdňování je nejen bolestivé, ale i velice namáhavé, stolice je hrudkovitá, rozkouskovaná, případně stužkovitá s příměsí hlenu, ale i jasné červené krve. Po defekaci chybí pocit úlevy.

Tab. 2. Příčiny sekundární zácpy

Obstrukce tlustého střeva	Kolorektální karcinom
	Benigní stenóza (Crohnova choroba, postradiační stenóza, kolopatie z NSAID)
Endokrinní a metabolická onemocnění	Hypotyreóza
	Hyperparatyreóza
	Diabetes mellitus
	Amyloidóza
	Panhypopituitarismus
	Hypokalcémie
	Hyperkalcémie
Neurologická onemocnění	Gravidita
	Parkinsonova choroba
	Hirschprungova choroba
	Intestinální pseudoobstrukce
	Poranění míchy
Psychiatrická onemocnění	Roztroušená skleróza
	Mentální anorexie
Systémová onemocnění pojiva	Sklerodermie
	Amyloidóza

Fyzikální vyšetření bývá u nemocných se zácpou často zcela normální. Naprosto zásadní je v těchto případech ale vyšetření per rectum s orientačním zhodnocením tonu análních svěračů, bolestivosti indagace, přítomnosti zevních hemoroidů, rezistence či stenózy, přítomnosti a charakteru stolice. Při inspekci perianální oblasti se zaměřujeme na možná ústí píštělí. Dále nemocného vyzveme k zatlačení na stoličce, v průběhu tohoto manévru lze potvrdit přítomnost rektokély či prolapsu rekta.

V případě klinického podezření na sekundární zácpu je na místě indikace laboratorních testů. Za základní **laboratorní vyšetření** můžeme u těchto pacientů považovat vyšetření krevního obrazu, biochemické vyšetření (glykemie, urea, kreatinin, mineralogram včetně hladiny kalcia, CRP), TSH.

Koloskopické vyšetření vylučuje především mechanickou příčinu zácpy (stenóza, stenozující tumor) a umožňuje upřesnění diagnózy odběrem vzorků tkáně k histopatologickému vyšetření (odběr biopsickými kleštěmi). Indikováno je především u nemocných s nově vzniklou či zhoršenou zácpou starších 45–50 let (pokud nebyla koloskopie recentně provedena), nebo mladších (v případě pozitivní rodinné anamnézy kolorektálního karcinomu nebo při současném výskytu varovných symptomů – viz výše). Na druhou stranu si je potřeba ale také uvědomovat rizika spojená s koloskopickým vyšetřením (riziko kardiovaskulárních komplikací, perforace, krvácení), koloskopie provedená u mladého nemocného se zácpou jako jediným symptomem je málokdy přínosná.

Nativní RTG snímek břicha může být vhodný především u akutní zácpy, k vyloučení ileózního stavu. K posouzení anatomických poměrů v oblasti tračníku (délka, uložení, stenózy) je možné provést dále RTG kontrastní vyšetření tračníku (**irrigografie**) nebo **CT vyšetření břicha**.

Další specializovaná vyšetření jsou indikována většinou spíše gastroenterologem. **Vyšetření tranzitního času** probíhá po polknutí RTG kontrastních značek (např. nastříhaná RTG kontrastní kanyla) a sledováním jejich průchodu trávicím traktem pomocí nativních RTG snímků prováděných v určených časových intervalech. Vyšetřením můžeme odlišit zácpu způsobenou zpomalenou pasáží (generalizovaná intestinální hypomotilita, ev. líný tračník – kolonická hypomotilita) od terminální zácpy a zácpy s normální motilitou trávicí trubice. Dle dostupnosti je mož-

né vyšetření transitu provádět také scintigraficky s použitím radiofarmaka s dlouhým poločasem rozpadu. Další možností je využití dedikované bezdrátové **motilitní kapsle** (Smartpill™, Medtronic) umožňující měření tranzitních časů částí trávicí trubice (včetně tračníku), tlaku, pH a teploty. Technologie je však poměrně nákladná, využitelná především v klinických studiích.

RTG vyšetření defekačního aktu (tzv. **defekografie**, defekace baryové pasty pod skiaskopickou kontrolou) indikujeme při podezření na poruchu funkce pánevního dna a rektoanální oblasti (terminální zácpa). Vyšetření poskytuje informace nejen o anatomických odchylkách (enterokéla, rektokéla, sigmoideokéla, instuscepce či prolaps), ale také o funkčních změnách (změny tvaru a pohybu jednotlivých struktur pánevního dna a rektoanálního segmentu, zhodnocení přítomnosti a velikosti postdefekačního rezidu). Vyšetření je využitelné v diagnostice potenciálně chirurgicky řešitelné příčiny zácpy. V těchto případech většinou doplňujeme další zobrazovací vyšetření rektoanální a pánevní oblasti (transrektální sonografie, magnetická rezonance).

Funkční vyšetření anorektální oblasti pomocí **anorektální manometrie** (vyšetření tlaků v oblasti análních svěračů, přítomnosti či absence rektoanálního inhibičního reflexu a zhodnocení senzorické funkce rekta) má v diagnostice zácpy pouze omezený význam. Vyšetření se využívá především k zhodnocení předpokladu úspěchu při biofeedbacku, a k vyloučení Hirschprungovy choroby v dětském věku a u mladších nemocných.

Terapie zácpy

V případě sekundární zácpy je základem terapie snaha o ovlivnění základního onemocnění. U primární zácpy je léčba založena především na souboru režimových a dietních opatření a teprve po jejich selhání (ideálně s odstupem 2–3 měsíců) hledáme optimální farmakologickou léčbu, která je ovšem v tomto případě pouze symptomatická. Chirurgická léčba je zvažována u těžké zácpy a velice úzké skupiny nemocných.

Režimová opatření nemocných s primární zácpou jsou založena především na udržení či zvýšení fyzické aktivity a reedukaci defekace. V našem písemnictví i praxi je poměrně široce prezentována a využívána metoda prof. Pelnáře a Mařatky (13), využívající nácviku podmíněných

reflexů: Nemocný vypije večer před spaním 3 dcl projímavé minerální vody. Ráno po probuzení vypije 1/3 litru chladné vody, za půl hodiny se nasnídá a zavede glycerinový čípek. Jakmile se dostaví nucení na stoličce, pokusí se o defekaci. Na toaletě zaujme nejlépe polohu „na bobku“ s přitaženými stehny k břichu. Tak, jak se postupně dosahuje spontánní defekace, ubírají se jednotlivé komponenty nácviku.

Vliv extenzivního příjmu **tekutin** bývá u nemocných se zácpou často přeceňován. Význam má pravděpodobně tam, kde je tento příjem snížen, nebo nedostatečný. Obecně je doporučen příjem 2–3 litrů tekutin denně. Také prosté doporučení zvýšit příjem **vlákniny** (nestravitelná část rostlinné potravy, která po požití vstřebává vodu, bobtná a podporuje motilitu gastrointestinálního traktu a změny kolonické mikroflóry) může být často s nedostatečným efektem. Nutné je zvýšený příjem vlákniny spojit s dostatečným příjmem tekutin. Doporučované denní množství vlákniny se pohybuje kolem 20–35 g/den (z hlediska obsahu vlákniny jsou nejvhodnější pšeničné otruby obsahující na 100 g až 45 g vlákniny). U některých nemocných (především s pomalým tranzitem) může být zvýšený příjem vlákniny komplikován dyspepsiemi a nadýmáním, což může ve svém důsledku vést k nižší compliance. Pacienti by měli být o možných nežádoucích projevech zvýšeného příjmu vlákniny předem informováni a měli by vlákninu konzumovat v pomalu se zvyšujícím množství, podle tolerance. Výhodou rozpustné vlákniny je její lepší snášenlivost.

Ve farmakoterapii zácpy jsou v současnosti k dispozici především laxativa. Podle mechanismu účinku je dělíme do několika skupin. Účinek **objemových laxativ** (preparáty založené na vláknině – psyllium) je nejbližší fyziologickým mechanismům, působí jako rostlinná vláknina. Vhodná jsou především u lehkých forem zácpy. V podstatě fyziologický efekt mají také některá **osmotická laxativa**. Jedná se o osmoticky aktivní látky schopné zadržovat vodu ve střevním lumen, nebo stimulovat sliznici k přesunu vody a minerálů. Mezi osmotická laxativa řadíme iontové roztoky (síran hořečnatý, draselný apod.), polyetylglykol (Forlax®) a laktulózu (Lactulosa®, Duphalac®). Laktulóza je syntetický disacharid (fruktóza a galaktóza), který má kromě účinku laxativního také významný efekt prebiotický. Laktulóza působí jako substrát pro některé bifido-

bakterie, které ji prokvašují. Hlavními odpadními produkty jejich metabolismu jsou mastné kyseliny s krátkým řetězcem využitelné jako snadno vstřebatelný zdroj energie pro sliznici tračníku. Vyšší množství bifidobakterií a snížení pH stolice inhibuje dále růst patogenů. **Kontaktní (stimulační) laxativa** jsou jistě jedny z nejužívanějších laxativ vůbec. Nástup účinku po 6–12 hodinách je dosažen přímou stimulací senzitivních nervových zakončení ve sliznici a submukóze střeva, která vede ke zvýšení peristaltiky a sekrece vody a minerálů. Nejčastěji jsou užívána laxativa obsahující deriváty antrachinonu (čaje s listy Senny) a dále laxativa polyfenolové skupiny (Guttalax® či Bisacodyl®). Laxativa z této skupiny nepůsobí průjem, ale formovanou stolicí. Tradičně zmiňované riziko poškození motorické funkce střeva spojené s dlouhodobým podáváním těchto laxativ nebylo studiem jednoznačně potvrzeno (14). Nejčastěji pozorovanou komplikací je ztmavnutí sliznice střeva – melanosis coli, které je ovšem bez vlivu na jeho funkci. Další obávané komplikace léčby (změny proliferace epitelových buněk, klinicky významné změny sekrece střevních hormonů, riziko vzniku závislosti či tolerance) nebyly také nikdy jednoznačně prokázány (15). Významným vedlejším účinkem však může být výskyt křečovitých bolestí břicha, vedoucí často k nutnosti snížení dávek či přerušení terapie. **Změkčující laxativa** působící změny konzistence stolice zahrnují glycerinové čípky (změkčení stolice a osmotický efekt) a dokusát sodný (Yal®). Snižují povrchové napětí a umožňují vstup vody a změkčení stolice.

U starších nemocných s těžkou zácpou a retencí tuhé, objemné, formované stolice v ampule

je v některých případech nutné na začátku terapie provést její manuální vybavení. Poté je vhodné podat lokálně minerální oleje či změkčující laxativa usnadňující odchod zbytků stolice. V případě, že výše uvedený postup není úspěšný, je vhodné stolicí alespoň prstem frakcionovat a její evakuaci dokončit pod endoskopickou kontrolou. Evakuace stolice může být podpořena podáním polyetylglykolu per os a teplým klysmatem. Po vyprázdnění zahajujeme léčbu zácpy podáváním osmotických laxativ (ideálně laktulóza). Pokud nedosáhneme pravidelného vyprazdňování, doplnujeme léčbu lokálním podáním změkčujících projímadel. U nemocných dlouhodobě upoutaných na lůžko volíme dietu s omezením vlákniny v kombinaci s podáním polyetylglykolu 1–2x týdně jako prevenci recidivy obstrukce stolice.

Biofeedback (metoda biologické zpětné vazby) je využitelná především u nemocných trpících anismem. U nemocných se zácpou a pomalých tranzitem nebyl efekt metody prokázán. Fyzioterapie probíhá ambulantně po zavedení balonkové či EMG sondy do konečníku. Pacient trénuje zatlačení na stolicí se současnou relaxací svěrače a svalů pánevního dna, zpětnou vazbu o efektivitě cvičení dostává pomocí audiovizuální signalizace. Cvičení probíhá za asistence vyškolené sestry.

Možnosti farmakoterapie zácpy se v posledních několika letech rozšířily. Prukaloprid (Resolor®) je selektivní agonista 5HT₄ receptorů, v Evropě je registrován pro terapii chronické zácpy (po selhání léčby laxativy), není ale hrazen ze zdravotního pojištění. Zlepšuje konzistenci stolice, snižuje bolesti břicha a zlepšuje kvalitu života

(17). Lubiproston (16) (mastná kyselina odvozená od prostanoideu) byl zaveden do klinické praxe v USA a později i v Evropě k léčbě zácpy navozené opioidy u chronické nenádorové bolesti. Jedná se o aktivátor chloridových kanálů, který zvyšuje sekreci vody do střeva, téměř se nevstřebává a jeho systémové účinky jsou minimální. Mezi nežádoucí účinky patří průjem, zpomalení evakuace žaludku a nauzea. V ČR není dostupný. Linaklotid (nevstřebatelný, syntetický peptid) je agonistou lumenálního receptoru spojeného s guanylátcyklázou C. Zvyšuje se propustnost sliznice pro chloridové a bikarbonátové ionty a množství vody ve stolici. Výhodou je jeho efekt na bolest a nadýmání. V ČR není dostupný.

Chirurgické řešení indikujeme při potvrzení těchto příčin zácpy:

- Hirschprungova choroba.
- Syndrom líného střeva po selhání konzervativní léčby. Nejčastěji indikovaným zákrokem je subtotální kolektomie s ileorektoanastomózou. Ideální je pro nemocné s pomalým tranzitem po vyloučení intestinální pseudoobstrukce a poruch mechanismů defekace, bez výraznějších bolestí břicha.
- Obstrukční defekační syndrom. Cílem je odstranit překážku v anorektální oblasti, nejčastěji rektokélu.

Metoda **stimulace sakrálního nervu** je u pečlivě vybraných skupin nemocných s úpornou zácpou stále ještě metoda spíše experimentální. Výsledky prospektivních randomizovaných studií z poslední doby jsou spíše nepřesvědčivé (18).

LITERATURA

1. Cowlam S, Khan U, Mackie A, et al. Validity of segmental transit studies used in routine clinical practice, to characterize defaecatory disorder in patients with functional constipation. *Colorectal Dis* 2008; 10: 818–822.
2. Garrigues V, Galvez C, Ortiz V, et al. Prevalence of constipation: agreement among several criteria and evaluation of the diagnostic accuracy of qualifying symptoms and self-reported definition in a population-based survey in Spain. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 520–526.
3. Bharucha AE. Update of tests of colon and rectal structure and function. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 96–103.
4. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1393–1407.
5. Johanson JF, Kralstein J. Chronic constipation: A survey of the patient perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 599–608.
6. Pare P, Ferrazzi S, Thompson WG, et al. An epidemiological survey of constipation in Canada: Definitions, rates, demographics, and predictors of health care seeking. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3130–3137.

7. Chu H, Zhong L, Li H, et al. Epidemiology characteristics of constipation for general population, pediatric population, and elderly population in China. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014: 532734–532734.
8. Enck P, Leinert J, Smid M, Köhler T, Schwille-Kiuntke J. Prevalence of constipation in the German population – a representative survey (GECCO). *United European Gastroenterol J*. 2016 Jun; 4(3): 429–437.
9. Markland AD, Palsson O, Goode PS, et al. Association of low dietary intake of fiber and liquids with constipation: Evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 796–803.
10. Waldron D, Bowes KL, Kingma YJ, et al. Colonic and anorectal motility in young women with severe idiopathic constipation. *Gastroenterology* 1988; 95: 1388.
11. Bassotti G, Chiarioni G, Imbimbo BP, et al. Impaired colonic motor response to cholinergic stimulation in patients with severe chronic idiopathic (slow transit type) constipation. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1040.
12. He CL, Burgart L, Wang L, et al. Decreased interstitial cell of cajal volume in patients with slowtransit constipation. *Gastroenterology* 2000; 118: 14.

13. Mařatka Z, a kol. *Gastroenterologie*. nakl.: Karolinum. 1. vyd., 1999.
14. Goebos K. Laxatives and intestinal epithelial cells: a morphological study of epithelial cell damage and proliferation. *Verh. K. Acad. Geneesk. Belg.* 1995; 57: 51–74.
15. Miller-Lissner SA, Kamm MA, Scarpignato C, Wald A. Myths and misconceptions about chronic constipation. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 232–242.
16. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(Suppl 1): S2–26.
17. Oświęcińska J, Szymłak A, Rocznik W, et al. New insights into the pathogenesis and treatment of irritable bowel syndrome. *Adv Med Sci* 2017; 62: 17–30.
18. Zerbib F, Siproudhis L, Lehur PA, Germain C, Mion F, Leiroi AM, Coffin B, Le Sidaner A, Vitton V, Bouyssou-Cellier C, Chene G. investigators Cs Randomized clinical trial of sacral nerve stimulation for refractory constipation. *Br J Surg*. 2017; 104(3): 205–213.