Korean J Gastroenterol Vol. 64 No. 3, 148-153
http://dx.doi.org/10.4166/kjg.2014.64.3.148
pISSN 1598-9992 eISSN 2233-6869

REVIEW ARTICLE

만성변비 치료의 최근 동향

홍경섭, 정기욱[1], 이태희[2], 이봉은[3], 박선영[4], 신정은[5], 김성은[6], 박경식[7], 최석채[8]

서울대학교 의과대학 내과학교실, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 소화기내과학교실[1], 순천향대학교 의과대학 소화기연구소[2], 부산대학교 의과대학[3], 전남대학교 의과대학[4], 단국대학교 의과대학[5], 이화여자대학교 의과대학[6] 내과학교실, 계명대학교 의과대학 내과학교실 및 의과학연구소[7], 원광대학교 의과대학 내과학교실[8]

Current Issues on the Treatment of Chronic Constipation

Kyoung Sup Hong, Kee Wook Jung[1], Tae Hee Lee[2], Bong Eun Lee[3], Sun-Young Park[4], Jeong Eun Shin[5], Seong-Eun Kim[6], Kyung Sik Park[7] and Suck Chei Choi[8]

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul[1], Institute for Digestive Research, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul[2], Departments of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine, Busan[3], Chonnam National University Medical School, Gwangju[4], Dankook University College of Medicine, Cheonan[5], Ewha Womans University School of Medicine, Seoul[6], Department of Internal Medicine and Institute for Medical Science, Keimyung University School of Medicine, Daegu[7], Department of Internal Medicine, Wonkwang University School of Medicine, Iksan[8], Korea

Chronic constipation is a very common clinical problem with its prevalence of up to 14% in the general population. It is not a life-threatening disease, but since patient's satisfaction to the treatment is known to be as low as 50%, chronic constipation still remains a clinically challenging problem. Fortunately, many new treatments have been introduced or are to be introduced in the near future. This article will review the basic concepts and the results of recent studies on the new treatments for chronic constipation. **(Korean J Gastroenterol 2014;64:148-153)**

Key Words: Constipation; Prucalopride; Lubiprostone; Linaclotide

서 론

만성변비는 인구집단 유병률이 14%로 보고된 흔한 질환이다.[1] 대부분의 환자에서 생명을 위협하는 중증 질환은 아니지만 의사의 처방에도 불구하고 충분히 호전되지 않았다고 응답한 환자의 비율이 50%에 이를 정도로 증상 개선이 어려운 질환이다.[2] 하지만, 최근 효과적인 신약이 국내에 출시되었거나 출시를 앞두고 있고, 다수의 신약 후보들이 임상연구 단계에 있어서 만성변비 치료의 전망을 밝게 해주고 있다. 본고에서는 만성변비의 치료와 관련된 최근의 이슈들을 소개하고자 한다.

본 론

1. 5-Hydroxytryptamine type 4 receptor (5-HT$_4$) 작용제

장관 내 음식물 등의 자극에 반응하여 장크롬친화성세포(enterochromaffin cell)에서 분비되는 5-HT는 장관신경계의 5-HT$_4$를 통해 장 연동운동을 촉진시킨다. 5-HT$_4$ 수용체 작용제로서 기존에 cisapride, tegaserod가 있었지만 치명적인 심혈관계 부작용으로 시장에서 철수되었고, 현재 처방 가능한 약제로는 prucalopride가 유일하다. Prucalopride는 cisapride, tegaserod에 비해 5-HT$_4$에 선택적으로 작용하는 약제로서 심혈관계 부작용 위험이 낮은 것으로 알려져 있다.[3] Prucalopride의 임상적 효능은 통상적인 완하제에 반응이 없

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 최석채, 570-711, 익산시 무왕로 895, 원광대학교의과대학병원 소화기내과
Correspondence to: Suck Chei Choi, Department of Internal Medicine, Wonkwang University School of Medicine & Hospital, 895 Muwang-ro, Iksan 570-711, Korea.
Tel: +82-63-859-2563, Fax: +82-63-855-2025, E-mail: medcsc@wmc.wonkwang.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

는 만성변비 환자를 대상으로 수행된 세 개의 대규모 연구에서 잘 입증되었다.[4-6] 주당 배변 횟수가 3회 미만이면서 과도한 힘주기, 단단하거나 덩어리진 변 혹은 불완전 배변감을 호소하는 1,977명의 일차성 변비 환자를 대상으로 12주 동안 prucalopride 2 mg 혹은 4 mg을 이중맹검하에 투약하였고, 일차 평가변수로 주당 자발적 완전배변(complete spontaneous bowel movement, CSBM) 횟수가 3회 이상으로 증가한 환자들의 비율을 측정하였다. 위약군의 11%에 비해서 prucalopride 2 mg군의 23.6%, 4 mg군의 24.7%에서 주당 CSBM 횟수가 3회 이상으로 정상화되었으며, 이차 평가변수인 주당 CSBM 횟수가 1회 이상 증가한 비율, 주당 평균 CSBM 횟수, 대변의 굳기, 첫 CSBM까지 소요된 시간, 구제 약물 필요성, 잔변감 정도, 환자 만족도, 배변의 만족도, 삶의 질 향상 정도 등 대부분의 측정변수에서 위약에 비해 유의한 개선효과를 보였다. 이를 토대로 2009년 10월 유럽을 시작으로 하여 2012년 10월 국내에서도 만성변비 치료제로 시판 승인을 받았다. 2014년 7월 현재 기존의 치료에 반응하지 않는 여성 변비 환자에서 2차 약제로 처방 가능하지만, 남성 변비 환자에서도 효과적인 것으로 알려져 있고, 임상연구 데이터가 축적되고 있어서 조만간 남성에서도 처방 가능해질 것으로 예상된다. Prucalopride는 작용 기전을 고려할 때 만성변비의 아형 중 서행성 변비에 가장 효과적일 것으로 추정되어 왔다. Prucalopride 시판 승인의 근거가 된 주요 임상연구 디자인에서는 항문 폐쇄감이 있거나 배변 시 손을 사용하는 환자가 배제되었고, 대변배출장애를 동반하는 환자에서는 prucalopride 사용이 추천되지 않고 있지만, 이를 뒷받침하는 연구결과는 부족하다. 2013년 Jadav 등[7]은 비록 소수의 환자를 대상으로 하였지만 prucalopride가 대변배출장애를 동반하는 만성변비 환자와 변비형 과민성장증후군 환자에서도 효과적임을 보고하였다. 2014년 Tack 등[8]은 기존의 완하제 치료에 반응하지 않는 만성변비 환자에서 12주간 1일 prucalopride 2 mg씩 투약한 연구에서 힘주기, 잔변감 및 단단한 변 등의 전형적인 변비 증상 외에 복부 팽만감, 불편감 등의 복부 증상도 개선되었음을 보고하였다. 따라서 다양한 아형의 만성변비 환자에서 prucalopride를 사용해 볼 수 있고, 변비형 과민성장증후군 환자를 대상으로 하는 추가 연구가 필요하다고 판단된다.

Benzofuran 계열의 prucalopride와는 화학적 구조가 다른 5-HT_4 수용체 작용제로서 quinolone 계열의 velusetrag, benzamide 계열의 nanopride 등 다수의 약제들이 현재 임상연구 단계에 있어서 향후 만성변비의 치료에 있어서 선택적 5-HT_4 수용체 작용제의 역할은 더욱 커질 것으로 예상된다.[9]

2. Chloride channel 작용제

Type 2 chloride channel (ClC-2)은 장상피세포의 내강측 세포막에 위치하며, 활성화되면 chloride를 배출하게 된다. Lubiprostone은 강력한 ClC-2 작용제로서 장 내강 내의 염소 및 수분 함량을 높임으로써 장 통과시간을 단축시키는 약제이다.[10,11] Lubiprostone 24 μg을 1일 2회 4주간 투약하였을 때 주당 CSBM, 힘주기, 단단한 변 및 변비에 대한 전반적인 효능 평가에서 유의한 개선 효과를 보였다.[12] 상기 연구들을 토대로 lubiprostone 48 μg/day 투여는 2006년 만성변비 치료제로 미국식품의약국(US Food and Drug Administration, FDA) 승인을 받았다. 이후 Lembo 등[13]은 248명의 환자를 대상으로 48주간 장기 추적 연구를 시행하였는데, 33명(13.3%)의 환자가 이상반응 때문에 치료를 중단하였고 lubiprostone과 관련된 흔한 이상반응으로서 구역(19.8%), 설사(9.7%), 복부팽만(6.9%) 및 두통(6.9%) 등을 보고하였으며, 이상반응의 중증도에 따라서 감량을 허용하였음에도 불구하고 48주의 투약을 완료한 환자가 51%에 불과하였다. 이는 만성변비 환자에서 lubiprostone 48 μg/day 장기간 투약의 내약성에 대한 추가 연구가 필요함을 시사한다.

변비형 과민성장증후군 환자 1,171명을 대상으로 한 3상 연구에서 lubiprostone 8 μg을 1일 2회 투약하였을 때 복통 및 복부 불편감에 대한 전반적인 치료 반응률이 17.9%로, 위약의 10.1%에 비해 유의한 개선 효과 및 위약과 대등한 안전성을 보였다.[14] 이들 환자를 대상으로 하는 9-13개월에 걸친 장기 추적 연구에서도 lubiprostone의 안전성 및 유효성이 보고된 바 있지만,[15] 중도 탈락률이 40%를 상회하였고, 이상반응에 의한 경우를 제외하면 탈락 사유의 50% 이상이 효능 부족이었다. 이는 lubiprostone이 내장 감각 과민성을 개선시키지 못하는 것에 기인한 것으로 생각된다. FDA는 변비형 과민성장증후군 환자에서 lubiprostone 16 μg/day 사용을 승인하였지만, 장기간 처방의 유효성에 대하여는 추가 연구가 필요하다.

3. Guanylate cyclase-C 작용제

Guanylate cyclase-C (GC-C)는 장상피세포 및 장관 신경세포에서 발현된다. 장상피세포의 내강측 세포막에 존재하는 GC-C가 활성화되면 guanosine triphosphate를 cyclic guanosine monophosphate (cGMP)로 변화시킴으로써 세포 내 cGMP 농도가 상승하고, cGMP는 다시 이온채널인 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator를 통한 중탄산염 및 염소 배출을 촉진시키며, 장관 내강과 체액 간의 전해질 및 삼투질 농도 차이에 의하여 세포간극을 통한 나트륨 및 수분 배출이 증가하게 된다.[16]

Linaclotide는 14개의 아미노산으로 이루어진 GC-C 수용체 작용제로서 Castro 등[17]은 생쥐에게 통각 자극을 주었을 때 척수 감각 신경에서의 GC-C messenger RNA의 발현이 linaclotide 투약 후 증가함을 보고하였고, 인체 유래 장상피

세포주를 이용한 연구에서는 linaclotide 처리 후 증가된 cGMP가 세포 바깥으로 분비됨을 확인하였다. Linaclotide는 2상 연구에서 상행결장 통과 시간을 위약에 비하여 유의하게 감소시켰고,[18] 1,604명의 변비형 과민성장증후군 환자에서 시행된 두 개의 3상 연구에서는 복통, 복부 불편감, 팽만감, 과도한 힘주기 등의 증상 개선과 함께 배변 횟수도 유의하게 증가시켰다.[19,20] 복통 및 복부 불편감 개선은 linaclotide 290 μg을 1일 1회 투약한 군에서 위약과 비교하여 12주 투약 후에는 37.0%와 18.5%, 26주 투약 후에는 37.2%와 16.9%로 유의한 차이를 보였다.[21] 이를 바탕으로 2012년 변비형 과민성장증후군 및 만성변비를 적응증으로 FDA 승인을 받았다.

Linaclotide와 동일한 GC-C 수용체 작용제로서 현재 임상연구 단계에 있는 약제로는 plecanatide가 있다.[22]

4. Probiotics

기능성 장질환에서 probiotics의 효과를 보고한 연구들은 디자인이 서로 이질적이고 잘 설계된 연구가 많지 않다는 한계가 있지만 과민성장증후군에서 유의한 효과를 보고한 연구가 다수 있어서 일정 부분 효과를 보이는 것으로 판단된다. 하지만, 유산균이 장내 유해균을 억제한다는 이론적인 장점을 뒷받침하는 실제 임상 데이터는 여전히 부족한 실정이다.[23] 만성변비의 경우에 총 377명의 환자를 대상으로 한 5개의 무작위배정 연구를 통해 *Bifidobacterium lactis* DN-173010, *Lactobacillus casei* Shirota 및 *Escherichia coli* Nissle 1917 균주 섭취에 따른 배변 횟수의 개선이 보고된 바 있다.[24] 하지만, 다수의 연구에서 prebiotics가 혼합된 synbiotics의 형태로 투약되어서 probiotics 자체의 효과로 보기 어렵고, 아직 만성변비에서 probiotics의 작용기전이 알려져 있지 않으며, 후속 연구가 부족한 상황으로서 만성변비에서 probiotics의 효능을 단정하기는 어렵다.

일반 대중들에게는 식품으로서의 유산균 발효유가 변비에 좋다는 인식이 보편적이지만 이는 probiotics 자체의 효능이라기보다는 원료인 우유에 포함된 유당 및 첨가된 올리고당 등의 prebiotics 효과로 생각되며, 일부 과민성장증후군 환자에서는 복통 및 불편감이 악화될 수 있음을 주지시킬 필요가 있다.

5. Polyethylene glycol (PEG)

PEG는 체내로 흡수되지 않는 합성 고분자 물질로서 대장내시경을 위한 전처치 약제로 널리 사용되고 있다. PEG는 소아와 노인에서 대변막힘(fecal impaction)에 대한 효과적인 치료제이다.[25,26] 500명 이상의 만성변비 환자를 대상으로 수행된 9개의 전향적 연구에서 매일 PEG를 투약하는 것은 배변 횟수, 대변 굳기 및 배변 시 힘주기를 개선시켰다.[27] 한 후향적 연구에서는 24개월간의 장기간 투여에도 안전하고 효과적임을 보고하였다.[28]

최근 Cinca 등[29]은 주당 CSBM 횟수가 3회 미만인 환자 240명을 대상으로 일일 PEG 3,350 g＋electrolytes 26 g과 prucalopride 1 mg 혹은 2 mg을 4주간 투약하였고, 4주째 주당 CSBM 횟수가 3회 이상으로 증가한 환자의 비율이 PEG＋electrolyte군에서 66.7%, prucalopride군에서 56.5%였음을 보고하였다. 이차 결과변수인 배변 횟수 및 굳기, 주관적 만족도에 있어서는 PEG＋electrolyte군이 prucalopride군보다 유의하게 좋았음을 보고하였지만, 한 개의 단일기관 연구만으로 두 약제 간의 우열을 가리기는 어렵다.

6. 담즙산 수송체 억제제

정상적으로 담즙산은 95% 이상이 회장 말단부에서 재흡수된다. 일부 재흡수되지 않은 담즙산은 대장으로 이동하여 연동운동을 촉진시키며 adenylate cyclase를 활성화시켜 대장 점막의 투과성을 높임으로써 설사를 유발하게 된다.[30-32] Elobixibat는 회장에서 담즙의 재흡수를 담당하는 담즙산 수송체(bile acid transporter) 억제제로, 36명의 여성 만성변비 환자를 대상으로 일일 1회 2주간 투약하였을 때 대장 통과시간을 단축시키고, 대변 굳기, 배변 횟수 및 과도한 힘주기 등의 증상이 개선되었다.[33] 190명의 만성변비 환자를 대상으로 한 2상 연구에서는 위약, elobixibat 5 mg, 10 mg, 15 mg군으로 무작위배정 후 8주간 1일 1회 투약하였고, 10 mg 및 15 mg 투약군에서 위약과 비교하여 첫 주부터 배변 횟수 및 변비 증상을 개선시켰고 8주간의 투약 기간 중에 효과가 지속되었다. 가장 흔한 부작용은 복통과 설사였으며 용량 의존적이었다.[34] 현재 일일 elobixibat 5 mg, 10 mg 26주간 투약에 따른 유효성 및 안전성을 검증하는 3상 연구가 진행 중에 있다.

7. 메탄 가스 생성과 만성변비

메탄 가스를 생성하는 장내 미생물의 과다 증식과 변비형 과민성장증후군 및 만성변비와의 연관성을 보고한 다수의 연구들이 있는데, 변비형 과민성장증후군보다 만성변비에서 상대적으로 높은 관련성이 보고되었다.[35] 최근 구체적으로 장통과 시간과의 관련성을 보고한 연구가 있으며, Attaluri 등[36]은 96명의 만성변비 환자 및 변비가 없는 106명의 건강 대조군에서 메탄호기검사를 이용하여 기저치 3 ppm 이상을 양성으로 평가하였을 때, 대조군에서 28%, 정상통과형 변비군에서 44%, 서행성 변비군에서 75%의 양성률을 보고하였다. 한국인 변비 환자 62명 및 49명의 건강 대조군을 대상으로 락툴로오스 메탄호기검사 및 방사성비투과성표지자를 이용한 대장통과시간 측정법을 활용한 연구에서도 대조군에서 12%, 정상통과형 변비군에서 13%, 서행성 변비군에서 59%의 양성률을 보고하였고, 특히 전대장 통과시간 및 좌측대장 통과시간 지

연과의 관련성을 보여주었다.[37] Ghoshal 등[38]은 메탄호기검사 양성인 서행성 변비환자에서 비흡수성 항균제인 rifaximin 치료 후 메탄호기검사가 음전되었고 변비 증상도 호전된 증례를 보고하였다. 하지만, 메탄호기검사 방법 및 양성 판정 기준이 정립되어 있지 않고, 출판 비뚤림에 의해 유의한 결과만 보고되었을 가능성을 배제할 수 없어서 메탄가스 생성과 서행성 변비와의 관련성을 단정짓기는 어렵다. 더구나, 최근 항균제 투약 후 장내 미생물에 의한 대사 감소로 췌장에서 분비된 serine protease의 농도가 증가됨으로써 대장통과시간이 단축되고 설사를 유발할 수 있음이 보고되어,[39] 증례 보고 결과를 해석하는 데에도 신중을 기해야 한다. 만성변비 환자를 필연적으로 내성이 발생할 수밖에 없는 항균제로 치료하기에 앞서서 진단 방법의 표준화, 기전 규명 및 장기간 투약에 다른 안전성 평가가 선행되어야 하므로 현재로서는 만성변비 환자에서 항균제 치료는 추천되지 않는다.

8. 바이오피드백 치료

정상적인 배변을 위해서는 직장내압의 적절한 상승과 함께 치골직장근 및 항문조임근의 충분한 이완이 선행되어야 한다. 상기 과정에 문제가 생겨서 대변배출장애가 발생하는 경우를 협동장애 배변(dyssynergic defecation)이라 진단할 수 있고, 이 경우에는 바이오피드백 치료가 효과적이다.[40] 하지만, 바이오피드백 치료의 장기 효용성에 대한 데이터는 제한적이다. Rao 등[41]은 26명의 협동장애배변 환자를 대상으로 바이오피드백 치료와 운동, 식사 및 완하제 처방을 포함하는 표준치료군으로 무작위 배정하고 1년 후 변비 증상 평가와 함께 풍선배출검사 및 항문직장내압검사를 통해 협동장애배변의 개선 여부를 평가하였다. 바이오피드백 치료를 받은 환자군에서는 CSBM 횟수가 정상화된 반면 표준치료군에서는 그렇지 못하였고 협동장애배변 역시 지속되었다. 최근 Jodorkovsky 등[42]은 항문직장내압검사를 통해 협동장애배변이 진단된 환자를 대상으로 실제로 바이오피드백 치료를 완료한 환자의 비율 및 유효성을 후향적으로 평가하였다. 배출장애 환자의 48%, 변실금 환자의 44%만이 바이오피드백 치료를 완료하였고, 단기 치료 후 효과가 있다고 응답한 비율은 배출장애 환자에서 60%, 변실금 환자에서 80%였다. 이 연구는 협동장애배변으로 바이오피드백 치료를 완료하는 환자가 실제로 적음을 보고한 최초의 연구로서, 향후 바이오피드백 치료를 가로막는 요인 및 실제 진료 현장에서의 바이오피드백 치료의 효용성에 대한 전향적 연구가 필요함을 시사한다.

9. 아편유사제(opioid) 연관 변비의 치료

중추신경계의 μ-opioid 수용체에 작용하여 진통 효과를 갖는 아편유사제는 위장관의 μ-opioid 수용체 자극을 통해서 위배출 및 장운동을 저해하므로 부작용으로 변비를 유발할 수 있다. 아편유사제에 의한 변비에 사용될 수 있는 약제인 alvimopan은 말초 μ-opioid 수용체에 대한 선택적 차단제로, 아편유사제로 인한 장기능이상 환자를 대상으로 한 연구에서 위약과 비교하여 8시간 내 배변 횟수 및 첫 배변까지 소요된 시간을 유의하게 개선시켰다.[43] 이 외에도 수술 후 발생할 수 있는 수술 후 장마비 치료와 환자조절 진통장치(patient-controlled analgesia)를 사용하는 경우에도 효과적임이 보고되었다.[44-46] 이를 토대로 2008년 5월 FDA 승인을 취득하였다.

Methylnaltrexone은 장근육세포에 존재하는 아편유사제 수용체에 대한 선택적 차단제로, 아편유사제의 진통효과에는 영향을 미치지 않으면서 장 기능을 정상화하는 효과를 가지며,[47] 2008년 4월 FDA 승인을 취득하였다.

선택적 ClC-2 channel 작용제인 lubiprostone은 만성 비암성 통증으로 아편유사제를 투약 중인 변비 환자에서 12주간 1일 48 μg 투약하였을 때 위약에 비해 자발적 배변횟수, 복부 불편감, 과도한 힘주기 및 대변 굳기를 호전시켰고,[48] 2013년 4월 FDA 승인을 취득하였다.

결 론

변비에 대한 많은 치료방법이 사용되고 있지만, 여전히 많은 수의 환자들은 만성변비로 고통받고 있다. 새로운 치료법으로서 5-HT_4 수용체 작용제인 prucalopride, chloride channel 작용제인 lubiprostone, GC-C 작용제인 linaclotide, PEG, 담즙산 수송체 억제제 및 협동장애배변 환자에서의 바이오피드백 훈련은 기존의 완하제 치료에 반응하지 않는 만성변비 환자에서의 증상 개선에 많은 도움을 줄 것으로 기대된다.

감사의 글

본고를 작성하는 과정에서 대한소화기기능성질환・운동학회에서 2013년 발간한 변비 총서가 많은 도움이 되었고, 특히 '최신 약물치료: 기타 약물' 편의 저자인 순천향의대 홍수진 교수님과 '삼투성 완하제' 편의 저자인 고신의대 박무인 교수님께 감사의 말씀을 전한다.

REFERENCES

1. Suares NC, Ford AC. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2011;106:1582-1591.
2. Johanson JF, Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective. Aliment Pharmacol Ther 2007;25:599-608.
3. Chapman H, Pasternack M. The action of the novel gastrointestinal

prokinetic prucalopride on the HERG K+ channel and the common T897 polymorph. Eur J Pharmacol 2007;554:98-105.
4. Tack J, van Outryve M, Beyens G, Kerstens R, Vandeplassche L. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. Gut 2009;58:357-365.
5. Quigley EM, Vandeplassche L, Kerstens R, Ausma J. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation--a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2009;29:315-328.
6. Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, Vandeplassche L. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. N Engl J Med 2008;358:2344-2354.
7. Jadav AM, McMullin CM, Smith J, Chapple K, Brown SR. The association between prucalopride efficacy and constipation type. Tech Coloproctol 2013;17:555-559.
8. Tack J, Stanghellini V, Dubois D, Joseph A, Vandeplassche L, Kerstens R. Effect of prucalopride on symptoms of chronic constipation. Neurogastroenterol Motil 2014;26:21-27.
9. Shin A, Camilleri M, Kolar G, Erwin P, West CP, Murad MH. Systematic review with meta-analysis: highly selective 5-HT4 agonists (prucalopride, velusetrag or naronapride) in chronic constipation. Aliment Pharmacol Ther 2014;39:239-253.
10. Camilleri M, Bharucha AE, Ueno R, et al. Effect of a selective chloride channel activator, lubiprostone, on gastrointestinal transit, gastric sensory, and motor functions in healthy volunteers. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2006;290:G942-G947.
11. Cuppoletti J, Malinowska DH, Tewari KP, et al. SPI-0211 activates T84 cell chloride transport and recombinant human ClC-2 chloride currents. Am J Physiol Cell Physiol 2004;287:C1173-C1183.
12. Johanson JF, Drossman DA, Panas R, Wahle A, Ueno R. Clinical trial: phase 2 study of lubiprostone for irritable bowel syndrome with constipation. Aliment Pharmacol Ther 2008;27:685-696.
13. Lembo AJ, Johanson JF, Parkman HP, Rao SS, Miner PB Jr, Ueno R. Long-term safety and effectiveness of lubiprostone, a chloride channel (ClC-2) activator, in patients with chronic idiopathic constipation. Dig Dis Sci 2011;56:2639-2645.
14. Drossman DA, Chey WD, Johanson JF, et al. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome--results of two randomized, placebo-controlled studies. Aliment Pharmacol Ther 2009;29:329-341.
15. Chey WD, Drossman DA, Johanson JF, Scott C, Panas RM, Ueno R. Safety and patient outcomes with lubiprostone for up to 52 weeks in patients with irritable bowel syndrome with constipation. Aliment Pharmacol Ther 2012;35:587-599.
16. Vaandrager AB. Structure and function of the heat-stable enterotoxin receptor/guanylyl cyclase C. Mol Cell Biochem 2002;230:73-83.
17. Castro J, Harrington AM, Hughes PA, et al. Linaclotide inhibits colonic nociceptors and relieves abdominal pain via guanylate cyclase-C and extracellular cyclic guanosine 3',5'-monophosphate. Gastroenterology 2013;145:1334-1346.e11.
18. Andresen V, Camilleri M, Busciglio IA, et al. Effect of 5 days linaclotide on transit and bowel function in females with constipation-predominant irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2007;133:761-768.
19. Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, et al. A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. Am J Gastroenterol 2012;107:1714-1724.
20. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, et al. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. Am J Gastroenterol 2012;107:1702-1712.
21. Quigley EM, Tack J, Chey WD, et al. Randomised clinical trials: linaclotide phase 3 studies in IBS-C - a prespecified further analysis based on European Medicines Agency-specified endpoints. Aliment Pharmacol Ther 2013;37:49-61.
22. Shailubhai K, Comiskey S, Foss JA, et al. Plecanatide, an oral guanylate cyclase C agonist acting locally in the gastrointestinal tract, is safe and well-tolerated in single doses. Dig Dis Sci 2013;58:2580-2586.
23. Simrén M, Barbara G, Flint HJ, et al; Rome Foundation Committee. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. Gut 2013;62:159-176.
24. Chmielewska A, Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation. World J Gastroenterol 2010;16:69-75.
25. Chen CC, Su MY, Tung SY, Chang FY, Wong JM, Geraint M. Evaluation of polyethylene glycol plus electrolytes in the treatment of severe constipation and faecal impaction in adults. Curr Med Res Opin 2005;21:1595-1602.
26. Culbert P, Gillett H, Ferguson A. Highly effective new oral therapy for faecal impaction. Br J Gen Pract 1998;48:1599-1600.
27. Ford AC, Suares NC. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. Gut 2011;60:209-218.
28. Migeon-Duballet I, Chabin M, Gautier A, et al. Long-term efficacy and cost-effectiveness of polyethylene glycol 3350 plus electrolytes in chronic constipation: a retrospective study in a disabled population. Curr Med Res Opin 2006;22:1227-1235.
29. Cinca R, Chera D, Gruss HJ, Halphen M. 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;37:876-886.
30. Hofmann AF. The continuing importance of bile acids in liver and intestinal disease. Arch Intern Med 1999;159:2647-2658.
31. Chadwick VS, Gaginella TS, Carlson GL, Debongnie JC, Phillips SF, Hofmann AF. Effect of molecular structure on bile acid-induced alterations in absorptive function, permeability, and morphology in the perfused rabbit colon. J Lab Clin Med 1979;94:661-674.
32. Conley DR, Coyne MJ, Bonorris GG, Chung A, Schoenfield LJ. Bile acid stimulation of colonic adenylate cyclase and secretion in the rabbit. Am J Dig Dis 1976;21:453-458.
33. Wong BS, Camilleri M, McKinzie S, Burton D, Graffner H, Zinsmeister AR. Effects of A3309, an ileal bile acid transporter inhibitor, on colonic transit and symptoms in females with functional constipation. Am J Gastroenterol 2011;106:2154-2164.
34. Chey WD, Camilleri M, Chang L, Rikner L, Graffner H. A randomized placebo-controlled phase IIb trial of a3309, a bile acid transporter inhibitor, for chronic idiopathic constipation. Am J

Gastroenterol 2011;106:1803-1812.
35. Triantafyllou K, Chang C, Pimentel M. Methanogens, methane and gastrointestinal motility. J Neurogastroenterol Motil 2014; 20:31-40.
36. Attaluri A, Jackson M, Valestin J, Rao SS. Methanogenic flora is associated with altered colonic transit but not stool characteristics in constipation without IBS. Am J Gastroenterol 2010;105: 1407-1411.
37. Lee KM, Paik CN, Chung WC, Yang JM, Choi MG. Breath methane positivity is more common and higher in patients with objectively proven delayed transit constipation. Eur J Gastroenterol Hepatol 2013;25:726-732.
38. Ghoshal UC, Srivastava D, Verma A, Misra A. Slow transit constipation associated with excess methane production and its improvement following rifaximin therapy: a case report. J Neurogastroenterol Motil 2011;17:185-188.
39. Tooth D, Garsed K, Singh G, et al. Characterisation of faecal protease activity in irritable bowel syndrome with diarrhoea: origin and effect of gut transit. Gut 2014;63:753-760.
40. Rao SS. Dyssynergic defecation and biofeedback therapy. Gastroenterol Clin North Am 2008;37:569-586, viii.
41. Rao SS, Valestin J, Brown CK, Zimmerman B, Schulze K. Long-term efficacy of biofeedback therapy for dyssynergic defecation: randomized controlled trial. Am J Gastroenterol 2010; 105:890-896.
42. Jodorkovsky D, Dunbar KB, Gearhart SL, Stein EM, Clarke JO. Biofeedback therapy for defecatory dysfunction: "real life" experience. J Clin Gastroenterol 2013;47:252-255.
43. Paulson DM, Kennedy DT, Donovick RA, et al. Alvimopan: an oral, peripherally acting, mu-opioid receptor antagonist for the treatment of opioid-induced bowel dysfunction--a 21-day treatment-randomized clinical trial. J Pain 2005;6:184-192.
44. Büchler MW, Seiler CM, Monson JR, et al. Clinical trial: alvimopan for the management of post-operative ileus after abdominal surgery: results of an international randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled clinical study. Aliment Pharmacol Ther 2008;28:312-325.
45. Viscusi ER, Goldstein S, Witkowski T, et al. Alvimopan, a peripherally acting mu-opioid receptor antagonist, compared with placebo in postoperative ileus after major abdominal surgery: results of a randomized, double-blind, controlled study. Surg Endosc 2006;20:64-70.
46. Delaney CP, Weese JL, Hyman NH, et al; Alvimopan Postoperative Ileus Study Group. Phase III trial of alvimopan, a novel, peripherally acting, mu opioid antagonist, for postoperative ileus after major abdominal surgery. Dis Colon Rectum 2005;48:1114-1125; discussion 1125-1126; author reply 1127-1129.
47. Thomas J, Karver S, Cooney GA, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. N Engl J Med 2008;358:2332-2343.
48. Cryer B, Katz S, Vallejo R, Popescu A, Ueno R. A randomized study of lubiprostone for opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain. Pain Med 2014. doi: 10.1111/pme. 12437. [Epub ahead of print]