

УДК 615.246.4.035:616.34-009.11

Прукалоприд в лечении хронических запоров функциональной природы

А.А. Шептулин

(Кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова)

Prucalopride in treatment of functional chronic constipation

А.А. Sheptulin

Цель обзора. Провести анализ публикаций, посвященных результатам применения нового прокинетика из группы агонистов 5-HT₄-рецепторов прукалоприда в лечении больных с хроническими запорами функциональной природы.

Основные положения. Являясь агонистом 5-HT₄-рецепторов, прукалоприд стимулирует моторику толстой кишки и способствует учащению актов дефекации. Многочисленные исследования подтвердили, что на фоне приема прукалоприда в дозе 2 или 4 мг в течение 4–12 нед у больных с хроническими запорами возрастает частота стула и улучшается качество жизни. Важно, что препарат лишен кардиотоксического эффекта и не увеличивает продолжительность интервала Q–T.

Заключение. Прукалоприд может быть рекомендован для лечения хронических запоров функциональной природы, в первую очередь у женщин, резистентных к действию слабительных средств.

Ключевые слова: хронические запоры, резистентность к слабительным, прукалоприд.

The aim of review. To carry out analysis of literature devoted to efficacy assessment of new prokinetic drug – 5-HT₄-receptor agonist prucalopride in treatment of patients with chronic functional constipation.

Original points. Being an agonist of 5-HT₄-receptors, prucalopride stimulates motility of the large intestine and promotes more frequent bowel movements. Numerous studies confirmed that on a background of prucalopride intake in a dose of 2 or 4 mg for 4–12 wks in patients with chronic constipation defecation frequency increases and quality of life improves. It is important, that the agent has no cardiotoxic effect and does not increase the length of Q–T interval.

Conclusion. Prucalopride can be recommended for treatment of functional chronic constipation, first of all – in women, resistant to laxatives.

Key words: chronic constipations, laxative resistance, prucalopride.

Хронические запоры представляют собой одну из наиболее актуальных проблем современной гастроэнтерологии. Прежде всего это обуславливается их высокой распространенностью, составляющей в развитых странах, по самым скромным оценкам, 10–15% [5, 19] и достигающей, например, в Северной Америке 27% [10]. Второй аспект актуальности данной проблемы связан со значительным снижением качества жизни больных с хроническими запорами, которое оказывается сопоставимым с таковым у пациентов с гипертонической болезнью, сахарным диабетом, депрессией

[5, 25]. Следует также отметить, что 70–80% больных, страдающих хроническими запорами, не удовлетворены результатами применения предлагаемых для их лечения безрецептурных лекарственных препаратов (в первую очередь, слабительных средств), обращая внимание на возможную непредсказуемость их действия и различные побочные эффекты [1, 11]. Помимо возможного отсутствия влияния на частоту стула слабительные препараты нередко не устраняют другие жалобы, сопутствующие запорам (боли и вздутие живота, напряжение при акте дефекации, чувство неполного опорожнения и др.).

Шептулин Аркадий Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Росздрава. Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Росздрава

Как подчеркивается в «Римских критериях III», о запорах принято говорить в тех случаях, когда частота стула урежается <3 раз в неделю, когда кал становится твердым и комковатым (пункты 1–2 по Бристольской шкале консистенции кала), если натуживание при опорожнении кишечника превышает 25% всего времени акта дефекации и имеется ощущение неполного опорожнения и, наконец, когда масса кала становится меньше 35 г в сутки [13]. О хронических запорах ведут речь, если их длительность превышает 3 мес.

Говоря о лечении хронических запоров, следует помнить, что запор — не болезнь, а симптом, встречающийся при разных заболеваниях, и это определяет необходимость тщательного выяснения причин его возникновения в каждом конкретном случае, проведения дифференциальной диагностики между органическими заболеваниями, при которых он является основным симптомом, и функциональными нарушениями, при которых запоры (функциональные) становятся уже самостоятельной патологией.

Так, по этиологии выделяют:

— алиментарные запоры, обусловленные низким содержанием балластных веществ (пищевых волокон) в пищевом рационе (часто в сочетании с низкой физической активностью и произвольным подавлением позывов на акт дефекации);

— лекарственно обусловленные запоры (при приеме опиатов, антихолинэргических препаратов, антацидов, содержащих кальций и гидроксид алюминия, применении мочегонных средств, противосудорожных препаратов, нейролептиков и др.);

— запоры, связанные со структурными изменениями кишечника (механическая обструкция в результате опухолей, рубцовых стриктур, грыж, врожденные и приобретенные миопатии, врожденный аганглиоз или болезнь Гиршпрунга);

— запоры при аноректальных заболеваниях (пролапсе прямой кишки, ректоцеле, анальных трещинах, геморрое, диссинергии мышц тазового дна и др.);

— запоры при системных и метаболических заболеваниях (системной склеродермии, дерматомиозите, амилоидозе, сахарном диабете, гипотиреозе);

— запоры при заболеваниях центральной нервной системы (болезни Паркинсона, рассеянном склерозе, травмах спинного мозга и др.).

Пожалуй, самую многочисленную группу составляют запоры при функциональных заболеваниях, т. е. не связанные с органическими поражениями кишечника, а обусловленные нарушениями его моторики (функциональные запоры, запоры при *синдроме раздраженного кишечника* — СРК, инертная толстая кишка).

С учетом широкого круга заболеваний, при которых хронические запоры могут выступать в

качестве ведущего клинического синдрома, для определения причин их развития, а также проведения дифференциальной диагностики выполняются общий и биохимический анализы крови, анализ кала на скрытую кровь, пальцевое исследование прямой кишки, ректо- или колоноскопия, обзорная рентгенография органов брюшной полости, ирригоскопия, компьютерная томография с контрастированием кишечника. Для выявления диссинергии мышц тазового дна применяют баллонный тест, электромиографию, дефекографию.

Если перечисленные выше органические причины хронических запоров выявить не удастся, то методом исключения ставится диагноз запоров функциональной природы, к которым относятся запоры у больных с СРК и функциональные запоры (при последних — в отличие от хронических запоров при СРК — отсутствуют боли в животе, связанные с актом дефекации). Для подтверждения функциональной природы запоров, причина которых заключается в ослаблении моторики кишечника, определяют время транзита рентгеноконтрастных меток по кишечнику, проводят интралюминальную (внутрипросветную) манометрию, электроколонографию и другие исследования.

Естественно, что лечение хронических запоров зависит от того, какое заболевание лежит в его основе. При хронических запорах функциональной природы лечение должно быть длительным (в ряде случаев практически постоянным). При этом чаще всего приходится прибегать к препаратам симптоматического действия. Их выбор, несмотря на наличие, казалось бы, достаточно обширного, на первый взгляд, арсенала лекарственных средств, оказывается сравнительно небольшим.

Различные группы слабительных препаратов (предпочтение в настоящее время отдается бисакодилу, пикосульфату натрия, полиэтиленгликолю и лактулозе), хотя и способствуют увеличению частоты стула у больных с хроническими запорами функциональной природы, но обладают серьезными недостатками. Они часто вызывают не нормальный стул, а диарею со схваткообразными болями в животе и метеоризмом, приводят к развитию электролитных нарушений (гипокалиемии), обуславливают возникновение дегенеративных изменений клеток мейсснеровского и ауэрбаховского сплетений, вызывают эффект привыкания и способствуют развитию «синдрома ленивого кишечника» («lazy bowel syndrome») [8]. Как уже говорилось выше, слабительные часто не устраняют другие клинические симптомы, сопутствующие запорам (боли в животе, метеоризм, напряжение при акте дефекации и пр.).

В последние годы для лечения хронических запоров функциональной природы были предложены агонисты 5-НТ₄-рецепторов, способствующие освобождению ацетилхолина за счет активации

определенного подтипа серотониновых рецепторов (5-НТ₄-рецепторов), локализованных в нейронных сплетениях мышечной оболочки кишечника.

Один из первых препаратов этой группы — цизаприд подтвердил свою высокую эффективность в лечении хронических запоров, но из-за обнаруженных серьезных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы (удлинение интервала Q–T, опасные желудочковые аритмии) он был изъят из обращения в подавляющем большинстве стран [23].

Весьма эффективным для лечения хронических запоров функциональной природы у женщин зарекомендовал себя препарат тегасерод, однако в 2007 г. реализация данного препарата также была приостановлена из-за повышения на фоне его приема риска развития острых сердечно-сосудистых осложнений [8].

Серьезные побочные эффекты цизаприда и тегасерода обуславливались во многом тем, что эти препараты не были селективными.

Отсюда понятным становится интерес, который вызвало к себе появление на фармацевтическом рынке **прукалоприда**, первого селективного агониста 5-НТ₄-рецепторов.

По своей химической формуле прукралоприд представляет собой производное дигидробензофуранкарбоксамиды и в отношении действия на 5-НТ₄-рецепторы энтеральной нервной системы он оказывается более селективным, чем цизаприд и тегасерод. Селективность прукралоприда исчезает только в том случае, если его доза превысит терапевтическую дозу препарата в 150 раз.

Фармакокинетика прукралоприда хорошо изучена [24]. После перорального приема однократной дозы, составляющей 2 мг, он быстро всасывается, так что его максимальная концентрация в крови (C_{max}) достигается через 2–3 ч. Абсолютная биодоступность составляет 90%. Способность связываться с белками плазмы достаточно низкая и не превышает 28–33%, а период полураспада колеблется от 24 до 30 ч.

Около 60% перорально принятой дозы выделяется с мочой в неизменном виде, причем клиренс препарата в значительной мере зависит от функции почек. При тяжелой почечной недостаточности, приводящей к повышению концентрации прукралоприда в плазме, а также у больных с выраженной печеночной недостаточностью рекомендуется снижение суточной дозы до 1 мг.

Поскольку метаболизм не играет существенной роли в элиминации прукралоприда, нет оснований ожидать какого-либо лекарственного взаимодействия последнего с препаратами, метаболизирующимися системой цитохрома P450.

Фармакодинамика. В экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что прукралоприд стимулирует моторику толстой кишки. Так, в 3 плацебоконтролируемых исследова-

ниях, включавших 285 больных с хроническими запорами (85–90% из них женщины), с помощью рентгеноконтрастных меток определяли время транзита по кишечнику на фоне приема прукралоприда в дозе 2 и 4 мг в течение 4–12 нед. При этом установлено, что препарат достоверно уменьшал время транзита с 64 до 54 ч (при приеме 2 мг) и с 65 до 52 ч (при приеме 4 мг) [7]. Кроме того, прукралоприд активирует моторику желудка и двенадцатиперстной кишки, ускоряет опорожнение желудка [2].

Что касается возможного влияния на сердечно-сосудистую систему, то проведенное у добровольцев двойное слепое, плацебоконтролируемое исследование показало, что прукралоприд в разных дозах — от рекомендуемых (2 мг/сут) до сверхвысоких (10 мг/сут) — не оказывает влияние на частоту сердечных сокращений, артериальное давление, продолжительность интервала Q–T [3].

Клиническая эффективность прукралоприда была изучена в ряде исследований, большинство из которых выполнены по сходному протоколу. В исследования включались, как правило, больные с хроническими запорами, однако более тщательный анализ этих пациентов (поскольку хронические запоры являются клиническим симптомом, а не самостоятельным заболеванием) позволил прийти к заключению, что речь шла о хронических запорах функциональной природы, которые диагностировались в соответствии с «Римскими критериями III», предполагающими исключение хронических запоров органической природы [13]. Как известно, в соответствии с этими критериями в группу функциональных заболеваний кишечника, протекающих с запорами, можно отнести функциональные запоры и СРК (вариант с преобладанием запоров). При этом принималось во внимание изменение консистенции стула (твердый и комковатый кал), урежение частоты стула (2 и менее актов дефекации в неделю) и напряжение (натуживание), занимающее более 25% времени акта дефекации.

В качестве параметров эффективности терапии учитывались относительное число больных (в %), у которых после лечения достигалась *нормальная частота стула* (НЧС), т. е. превышающая 3 акта дефекации в неделю. Кроме того, оценивалось относительное число больных, у которых было достигнуто *увеличение частоты стула* (УЧС) более чем на 1 акт дефекации в неделю (УЧС>1). В ряде работ определялось также относительное число больных (в %), у которых на фоне лечения отмечалось *улучшение качества жизни* (УКЖ) более чем на 1 балл (УКЖ>1).

Так, D. Dubois и соавт. [6] провели 3 идентичных исследования продолжительностью 12 нед, в каждом из которых наблюдались параллельные группы больных, получавших плацебо и прукралоприд в дозе 2 мг/сут. Через 4 нед число паци-

ентов с УЧС>1 составило в 1-й группе 15,9%, во 2-й – 32%, через 12 нед – соответственно 21,5 и 33,2%. УКЖ>1 к концу 12-й недели лечения было достигнуто у 36% больных, получавших прукалоприд, и у 18,6% получавших плацебо.

V. Stanghellini и соавт. [17] применяли прукалоприд в дозе 2 и 4 мг в сутки в течение 12 нед в сравнении с плацебо у 1316 больных с хроническими запорами (частота стула менее 2 актов дефекации в неделю). Спустя 12 нед лечения НЧС была достигнута у 23,6% пациентов, получавших прукалоприд в дозе 2 мг/сут, у 24,7% получавших его в дозе 4 мг/сут и у 11,3% получавших плацебо (различия оказались статистически достоверными). При этом наиболее выраженный эффект лечения наблюдался в 1-ю неделю. УКЖ>1 к исходу 4-й недели лечения было отмечено у 45,3% больных, принимавших прукалоприд в дозе 2 мг, у 45,9% принимавших его в дозе 4 мг и лишь у 21,3% пациентов, получавших плацебо. К концу 12-й недели эти показатели составили соответственно 44,0, 43,3 и 22,2%. Более чем у 70% больных, у которых эффект был достигнут через 4 нед, он сохранялся к исходу 12-й недели.

E. Quigley и соавт. [16] наблюдали 641 больного, получавшего в течение 12 нед прукалоприд в дозах 2 мг, 4 мг и плацебо. Число больных с НЧС составило после лечения в 1-й и 2-й группах 24%, а в группе получавших плацебо – 12%. Относительное число пациентов с УЧС>1 оказалось равным соответственно 43, 47 и 28%. УКЖ>1 было отмечено у 43,5% больных, получавших прукалоприд в дозе 2 мг, у 44,4% получавших его в дозе 4 мг и у 28% получавших плацебо (различия достоверны).

J. Task и соавт. [21] применяли прукалоприд в дозе 2 и 4 мг в сравнении с плацебо в течение 6 мес у 716 больных (90,8% женщин и 9,2% мужчин) с хроническими запорами (частота стула 2 и менее раз в неделю). Особенностью данной группы пациентов было то, что у 83% из них отмечалась неэффективная предшествующая терапия слабительными препаратами. Результаты исследования показали, что число больных с НЧС в группе получавших прукалоприд в дозе 2 мг/сут составило после лечения 19%, у получавших его в дозе 4 мг/сут – 23,6%, а в группе плацебо – 9,6% (различия достоверны). Относительное число пациентов с УЧС>1 составило соответственно 38,1, 44,1 и 20,9% (различия достоверны), УКЖ>1 отмечено у 33,5, 29,4 и 16,4%.

Спустя 2 года J. Task и соавт. [22] опубликовали данные уже 3 идентичных плацебоконтролируемых исследований, касавшихся применения прукалоприда в дозе 2 и 4 мг в течение 12 нед у 1372 женщин с хроническими запорами, у которых назначение слабительных было неэффективным. Число больных с НЧС составило после лечения в группах получавших прукалоприд в дозах 2 и 4 мг в сутки 24%, в группе плацебо – 9%. УЧС>1

было достигнуто соответственно у 44, 46 и 22% пациентов. Выводы о высокой эффективности прукалоприда в лечении больных с хроническими запорами, резистентных к слабительным препаратам, были подтверждены и другими авторами [20].

С целью определения наиболее эффективной дозы прукалоприда T.W. Nichols и соавт. [15] провели двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное исследование с параллельными группами, включавшее 231 больного (92% женщин) с хроническими запорами. Препарат назначали в различных суточных дозах: 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 4 мг. В процессе исследования оценивали число больных с НЧС к концу 1-й и 4-й недели лечения. Наибольший эффект был отмечен при применении препарата в дозе 2 и 4 мг (больных с НЧС к концу 1-й недели было соответственно 66,7 и 47,8%, к концу 4-й недели 50 и 27,5%). Результаты применения прукалоприда в дозе 0,5 мг и 1 мг в сутки не отличались от таковых при использовании плацебо.

S. Galandiuk и соавт. [9] оценили эффективность повторного 4-недельного курса прукалоприда, назначавшегося после 2-недельного перерыва. Повторный курс оказался столь же эффективен, как и первый: число больных с НЧС составило 36 и 38,6% (при применении плацебо 10,7 и 11,2%), а с УЧС>1 соответственно 50,3 и 60,3% (при применении плацебо – 22,9 и 26,8%).

Отдельно были проанализированы результаты 11 двойных слепых плацебоконтролируемых исследований эффективности применения прукалоприда у 669 пожилых больных (>65 лет); среди наблюдавшихся 31% пациентов были мужчины. Препарат назначали в дозах 1 мг, 2 мг и 4 мг в течение 4 нед. Число больных с НЧС составило к исходу 4-й недели в 1-й группе 37,9%, во 2-й – 26,4%, в 3-й – 30,6%, пациентов с УЧС>1 – соответственно 60,2, 45,7 и 49,2%. Кроме того, у 45,7, 32,9 и 43,9% больных исследуемых групп к концу 4-й недели было отмечено УКЖ>1. Авторы сделали вывод о высокой эффективности прукалоприда при лечении запоров у больных пожилого возраста [14].

Практически все исследования были посвящены применению прукалоприда при лечении хронических запоров функционального происхождения. Но одно исследование касалось изучения возможности использования препарата у пациентов с синдромом хронической кишечной псевдообструкции, обусловленной висцеральной миопатией или нейропатией. При этом прукалоприд применялся в дозе 2 мг в течение года (с чередованием 4 периодов попеременного назначения прукалоприда и плацебо по 12 нед). Как показали результаты, прукалоприд оказывал у таких больных положительное действие, проявлявшееся уменьшением тошноты, рвоты, вздутия и болей в животе [12].

Побочные эффекты. К наиболее частым побочным эффектам при применении прукалопри-

да относятся головная боль, тошнота и диарея, однако столь выраженными, требующими отмены препарата они бывают лишь в 2–3% случаев [16, 22]. Чаще побочные эффекты возникают в первый день приема, особенно у тех пациентов, у которых прукалоприд оказывает отчетливое прокинетическое действие на моторику кишечника [18]. В остальные дни лечения частота побочных эффектов не отличается от таковой при назначении плацебо. Что касается частоты побочных эффектов у больных молодого и пожилого возраста, то согласно сравнительным данным 14 двойных слепых плацебоконтролируемых исследований она в этих группах существенно не различается [4]. Ни в одном из исследований не было обнаружено влияния прукалоприда на показатели ЭКГ, в частности на продолжительность интервала Q–T.

Список литературы

1. *Bengtsson M., Ohlsson B.* Psychological well-being and symptoms in women with chronic constipation treated with sodium picosulphate // *Gastroenterol. Nurs.* – 2005. – Vol. 28. – P. 3–12.
2. *Breier M.R., Prins N.H., Schuurkes J.A.* Effects of the enterokinetic prucalopride (R093877) on colonic motility in fasted dogs // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2001. – Vol. 13. – P. 465–472.
3. *Boyce M., Kerstens R., Beyens G.* et al. Cardiovascular safety of prucalopride in healthy subjects: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial // *Gut.* – 2008. – Vol. 57 (suppl. II). – Abstracts – A282.
4. *Camilleri M., Robinson P., Kerstens R., Vandeplassche M.* Safety and adverse event profiles of oral prucalopride: are similar in elderly and adult patients with chronic constipation // *Chicago: DDW, 2011.* – Abstracts – Mo1304.
5. *Dennison C., Prasad M., Lloid A.* et al. The health-related quality of life and economic burden of constipation // *Pharmacoeconomics.* – 2005. – Vol. 23. – P. 461–467.
6. *Dubois D., Kerstens R., Vandeplassche L., Tack J.* Symptom severity and quality of life in patients with chronic constipation: pooled results from three identical randomized placebo-controlled trials with prucalopride // *Gut.* – 2008. – Vol. 57 (suppl. II). – Abstracts – A178.
7. *Emmanuel A.V., Kerstens R., Vandeplassche L.M.* Prucalopride improves bowel function and colonic transit time in patients with constipation // *Chicago: DDW, 2011.* – Abstracts – Mo1326.
8. *Ford A.* An evidence-based systematic review on the management of irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104 (suppl. 1). – P. 1–28.
9. *Galandiuk S., Ryks A., Ausma J., Vandeplassche L.* A two-period, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effects of re-treatment of prucalopride (resolor) on efficacy and safety in patients with chronic constipation // *Gut.* – 2008. – Vol. 57 (suppl. II). – Abstracts – A86.
10. *Higgins P.D., Johanson J.F.* Epidemiology of constipation in North America: a systemic review // *Am. J. Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 99. – P. 750–759.
11. *Johanson J.F., Kralstein J.* Chronic constipation: a survey of the patient perspective // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 25. – P. 599–608.
12. *Kamm M.A., Emmanuel A.V., Kerstens R., Vandeplassche L.* Double-blind, placebo-controlled, cross-over, multiple (N=1) trial to evaluate the effects of prucalopride in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction (CIP) // *Gut.* – 2008. – Vol. 57 (suppl. II). – Abstracts – A284.
13. *Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D.* et al. Functional bowel disorders // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 130. – P. 1480–1491.
14. *Mueller-Lissner S., Ryk A., Kerstens R., Vandeplassche L.* Pooled efficacy data in elderly patients treated with prucalopride for chronic constipation // *Gut.* – 2008. – Vol. 57 (suppl. II). – Abstracts – A180.
15. *Nichols T.W., Beyens G., Ausma J., Kerstens R.* A double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial to evaluate the efficacy and safety of prucalopride in patients with chronic constipation // *Gut.* – 2008. – Vol. 57 (suppl. II). – Abstracts – A283.
16. *Ouigley E., 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. – Vol. 29. – P. 315–328.
17. *Stanghellini V., Kerstens R., Vandeplassche L.M.* Sustained efficacy of oral prucalopride in patients with chronic constipation // *Gut.* – 2008. – Vol. 57 (suppl. II). – Abstracts – A284.
18. *Stanghellini V., Vandeplassche L.M., Kerstens R., Janssens M.* The relation between adverse events on day 1 and pharmacodynamic effects on day 1 of treatment with prucalopride // *Chicago: DDW, 2011.* – Abstracts – Mo1336.19.
19. *Stewart W.F., Liberman J.N., Sandler R.S.* et al. Epidemiology of constipation (EPOC) study in the United States: relation of clinical subtypes to sociodemographic features // *Am. J. Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 94. – P. 3530–3540.
20. *Tachtatzis Ph.M., Kham U., Kelly A.* et al. Prucalopride for constipation in a tertiary care setting: real life experience // *Chicago: DDW, 2011.* – Abstracts – Mo1323.
21. *Tack J., van Outryve M., Beyens G.* et al. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives // *Gut.* – 2009. – Vol. 58. – P. 357–365.
22. *Tack J.F., Kerstens R., Vandeplassche L.M.* Efficacy and safety of oral prucalopride in female patients with chronic constipation: pooled data of 3 pivotal trials // *Chicago: DDW, 2011.* – Abstracts – Mo1335.
23. *Tonini M., Pace F.* Drugs acting on serotonin receptors for the treatment of functional GI disorders // *Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics* / Eds. *Scarpignato C., di Mario F.* – Basel: Karger, 2006. – P. 96–113.
24. *Van de Velde V., Ausma J., Vandeplassche L.M.* Pharmacokinetics of prucalopride (Resolor) in man // *Gut.* – 2008. – Vol. 57 (suppl. II). – Abstracts – A282.
25. *Yost K.J., Haan M.N., Levine R.A.* et al. Comparing SF-36 scores across three groups of women with different health profiles // *Qual. Life Res.* – 2005. – Vol. 14. – P. 1251–1261.