

# ПРУКАЛОПРИД

## В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАПОРОВ

В статье представлены факторы, которые участвуют в развитии запора. Основное значение имеет нарушение моторной функции кишечника, характеризующееся неэффективным продвижением содержимого по толстой кишке. Фармакологическое воздействие на 5HT<sub>4</sub>-серотониновые рецепторы пациентов с запорами является наиболее физиологическим путем восстановления моторики толстой кишки, сохраняющим суточные ритмы дефекации, инициирующим ее высокоамплитудные пропульсивные сокращения без существенных побочных эффектов, свойственных некоторым энтерокинетикам и слабительным препаратам. Методом такого воздействия является применение прукалоприда. Он эффективен при хроническом запоре и обеспечивает новые терапевтические альтернативы пациентам, у которых симптомы запора не были полностью устранены слабительными средствами. Представлен отечественный прукалоприд Вегапрат.

**Ключевые слова:** запор, 5HT<sub>4</sub>-серотониновые рецепторы, слабительные средства, прукалоприд.

E.Y. PLOTNIKOVA, MD, Prof., T.U. GRACHEVA, MD, Prof.  
Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of Russia  
PRUKALOPRIDE IN THE TREATMENT OF CHRONIC CONSTIPATION

The article provides factors that are involved in development of constipation. The main concern is the impairment of the motor function of the intestine, which is characterized by the ineffective movement of the contents of the colon. The pharmacological effect on 5HT<sub>4</sub>-serotonin receptors of patients is the most physiological way to restore the motor functions of the intestine, which preserves the daily rhythms of the defecation, initiate its high-amplitude propulsion reductions without significant side effects characteristic of some enterokinetic agents and laxatives. The use of prukalopride is a method of such action. It is effective in the case of chronic constipation and provides new therapeutic alternatives to patients whose symptoms have not been completely eliminated by laxatives. A new Russian prukalopride Vegaпрат was launched.

**Keywords:** constipation, 5HT<sub>4</sub>-serotonin receptors, laxatives, prukalopride.

**Х**ронические запоры подразделяются на функциональные (первичные) и вторичные. Функциональный запор (ФЗ) определяется IV Римскими диагностическими критериями [1] и дополнительно подразделяется на запор с нормальным или медленным транзитом и другими нарушениями дефекации. У части пациентов с ФЗ отмечаются висцеральная гиперчувствительность, автономная дисфункция, морфологические изменения подслизистых нервных сплетений, снижение уровня нейротрансмиттеров – вазоактивный интестинальный пептид (VIP), оксид азота (NO), серотонин (5-HT) [2]. Вторичный запор обусловлен различными заболеваниями и/или использованием медикаментов, такими как сахарный диабет, гипотиреоз, депрессия, опиоиды, антидепрессанты, блокаторы кальциевых каналов и многие другие [3, 4]. Определение функционального и вторичного запоров является сложным как для врачей-гастроэнтерологов, так и для абдоминальных хирургов. Большинство экспертов по запорам предлагают несколько вариантов лечения хронического запора с первоначальными рекомендациями по изменению образа жизни, а при неудаче этого подхода предлагают использовать осмотические, увеличивающие объем каловых масс и стимулирующие слабительные. Использование макрогола, бисакодила, глицериновых суппозиторий, фосфата натрия и клизмы с арахисовым маслом также является обычной практикой перед использованием относительно инновационных агентов [5–15]. В различных источниках с переменной

эффективностью обсуждаются нефармакологические вмешательства, такие как ритуализирующие привычки для кишечника, терапия биологической обратной связи, поведенческая терапия, электростимуляция мышц таза, когнитивная терапия и хирургические пособия на толстой кишке у пациентов с хроническим запором [16–19].

Среди новых фармакологических агентов первым появился цизаприд, который действует как кишечный прокинетик, используется в клинике для лечения хронических запоров. Исследования показали, что цизаприд эффективно уменьшал потребность в слабительных средствах первой и второй линии с оптимизированной консистенцией стула, но не продемонстрировал эффект активации перистальтики кишечника у пациентов с хроническим идиопатическим запором [20]. Цизаприд был изъят несколько лет назад из обращения в России в связи с серьезными побочными эффектами, среди которых внезапная остановка сердца и желудочковые аритмии.

Тегасерод, селективный агонист 4-рецептора 5-гидрокситриптамина (5-HT<sub>4</sub>), как сообщается, является более эффективным, чем плацебо, новым фармакотерапевтическим агентом в облегчении симптомов хронического запора, включая увеличение частоты кишечной перистальтики, размягчение каловых масс, уменьшение дискомфорта, болей и вздутия в животе [20–23]. Систематический обзор по запорам показал, что тегасерод успешно уменьшал многочисленные симптомы у пациентов с хроническим запором [24]. Особенно эффективен препарат был у паци-

ентов-женщин. Однако в 2007 г. обнаружили, что частота сердечно-сосудистых осложнений в группе, принимавшей это лекарство, в 11 раз выше, чем в контрольной, употреблявшей плацебо, очень часто возникали инфаркт миокарда и инсульт. В результате тегасерод был изъят из обращения, в России этот препарат не был зарегистрирован.

Любипростон – активатор хлоридных каналов. Он одобрен в США с 2006 г. для лечения запоров (уровень рекомендаций А). Однако препарат не прошел регистрацию в Европе и России, из-за чего не применяется в нашей стране. Lubiprostone относится к новому классу кишечных секретогенов и является двуциклической жирной кислотой, производным метаболизма простагландина E1 [25, 26]. Любипростон активирует хлоридные каналы-2 на апикальной стороне кишечных эпителиоцитов и увеличивает кишечную секрецию хлоридов, тем самым индуцирует секрецию жидкости в кишечнике, улучшая ее транзит, при этом Lubiprostone не влияет на двигательную активность толстой кишки [27]. Amitiza (lubiprostone) рекомендован FDA в дозировке 24 мкг два раза в день для лечения хронического запора и в более низкой дозировке (8 мкг два раза в день) для лечения синдрома раздраженного кишечника с запором (СРК-3) у женщин. Средняя стоимость приема Amitiza (Lubiprostone) в течение месяца составляет в среднем 122 долл. [28].

Четвертый новаторский препарат прукалоприд – это еще один агонист 5-HT<sub>4</sub>. Прукалоприд одобрен в России, в 27 странах Европейского союза, а также других странах и регионах (например, Исландия, Лихтенштейн, Норвегия, Швейцария, Аруба, Канада, Чили, Гондурас, Гонконг, Ямайка, Макао, Малайзия, Панама, Перу, Филиппины, Сирия) для лечения женщин с хроническими запорами, у которых слабительные не могут обеспечить адекватную помощь. В Австралии, Колумбии, Мексике, Новой Зеландии и Сингапуре в показания к применению также входят мужчины. Рекомендуемая доза препарата у взрослых в большинстве стран составляет 2 мг в день [29, 30].

## ФАРМАКОЛОГИЯ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Прукалоприд представляет собой производное дигидро-бензофуранкарбоксамида с другой структурой по сравнению с более старыми серотонинергическими желудочно-кишечными прокинетиками, такими как цизаприд (замещенное производное бензамида) и тегасерод (производное аминодуанидина индола). Прукалоприд является высокоселективным агонистом и обладает высоким сродством к рецепторам 5-HT<sub>4</sub>, способствующим холинергической нейротрансмиссии в кишечных нейронах. Прукалоприд демонстрирует высокое аффинное связывание с изоформами рецептора 5-HT<sub>4a</sub> и 5-HT<sub>4b</sub> человека при значениях активности связывания (pK<sub>i</sub>) 8,6 и 8,1 соответственно [31]. Прукалоприд также проявляет очень высокую специфичность для изоформ рецепторов 5-HT<sub>4</sub> с более чем 290-кратной селективностью, показывающих измеримое сродство к прукалоприду (к рецептору дофамина D<sub>4</sub> человека с pK<sub>i</sub> 5,63, к рецептору 5-HT<sub>3</sub> мыши с pK<sub>i</sub> 5,41, к человеческому  $\sigma$ 1-рецептору с pK<sub>i</sub> 5,43) [31]. Связывание

прукалоприда с G-белком 5-HT<sub>4</sub>-рецептором активирует аденилатциклазу и увеличивает уровень внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (AMP) [32].

Специфическая активация рецепторов 5-HT<sub>4</sub>, которые присутствуют в большом количестве в желудочно-кишечном тракте, способствует активации моторики желудочно-кишечного тракта и секреции слизистых [32]. Стимуляция подвижности желудочно-кишечного тракта была продемонстрирована на нескольких экспериментальных моделях *in vitro* и *in vivo*. Прукалоприд также стимулирует сокращения желудка (у крыс и собак) и толстой кишки (у собаки и человека) (полумаксимальная эффективная концентрация (pEC<sub>50</sub>) = 7,50 ± 0,08) [32].

Прукалоприд стимулирует сокращения в продольных гладких мышцах толстой кишки путем стимулирования высвобождения ацетилхолина посредством активации рецепторов 5-HT<sub>4</sub> на пресинаптических холинергических кишечных нейронах [33]. Прукалоприд также индуцирует релаксацию толстой кишки за счет продольных гладких мышц и прямой кишки человека через локальную активацию 5-HT<sub>4</sub>-рецепторов [34]. Следовательно, агонисты 5-HT<sub>4</sub> облегчают моторику желудочно-кишечного тракта, способствуя сокращению продольной гладкой мускулатуры при подавлении устойчивости к движению сокращения круговых гладких мышц.

## ФАРМАКОКИНЕТИКА

Прукалоприд быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта после перорального введения. Пиковая концентрация в плазме 4,34 нг/мл (средняя) достигается через 2,1 часа после одной дозы 2 мг у здоровых взрослых людей. Абсолютная пероральная биодоступность прукалоприда превышает 93% и не влияет на потребление пищи. Прукалоприд демонстрирует линейную фармакокинетику воздействия препарата, увеличиваясь пропорционально увеличению дозы в диапазоне доз от 1 до 20 мг в день. Связывание с белками плазмы составляет от 28 до 33% [35].

Прукалоприд подвергается ограниченному метаболизму в организме человека. Только небольшое количество его метаболитов содержится в моче и фекалиях, причем основной метаболит составляет менее 4% дозы. Неизмененный прукалоприд в плазме составляет около 85% после введения радиоактивно меченого препарата. Препарат выводится в основном без изменений, причем около 60% вводимой дозы выводится с мочой посредством активной секреции и пассивной фильтрации, остальная часть выводится с фекалиями. Период полувыведения составляет от 24 до 30 часов при однократном дозировании [35].

Возраст, пол, вес тела и раса не влияют на фармакокинетику прукалоприда. Концентрация прукалоприда плазмы почти на 30% выше у пожилых людей из-за возрастного снижения функции почек. Таким образом, необходимо снижение до половины стандартной дозы для пожилых пациентов и для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 25 мл/мин).

Учитывая относительно низкий уровень метаболизма в печени, печеночная недостаточность вряд ли значительно изменит фармакокинетику прукалоприда. Для пациентов с тяжелой дисфункцией печени рекомендуется сократить вдвое нормальную дозу для взрослых. Прукалоприд обладает низким потенциалом взаимодействия лекарственных средств из-за отсутствия значительного метаболизма системой цитохрома P<sub>450</sub> в терапевтических концентрациях и из-за низкого связывания с белками плазмы [36].

Muhammad S Sajid и соавт. опубликовали систематический обзор шестнадцати рандомизированных контролируемых исследований с участием 3 943 пациентов на основе поиска стандартных медицинских электронных баз данных, таких как Medline, EMBASE, Cochrane Colorectal Cancer Group Controlled Trial Register, Pain, Palliative and Supportive Care Group Controlled Trial Register, Dementia and Cognitive Improvement Group Controlled Trial Register, Developmental, Psychosocial and Learning Problems Group Controlled Trial Register, Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the CNS Group Controlled Trial Register, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in the Cochrane Library along with the Science [37]. Все испытания были адекватно рандомизированы с использованием последовательной схемы или других методов надежной случайной выборки. Эти испытания варьировались от фазы II [38] до фазы III [39], включая постмаркетинговые; все исследования были плацебо-контролируемыми с однократным или двойным ослеплением.

Результаты этого крупнейшего метаанализа показывают, что прукалоприд является эффективным фармакопрепаратом в лечении хронических запоров с приемлемыми и незначительными побочными эффектами. Лечение с помощью прукалоприда в дозе 2 мг один раз в день в течение 12 недель превосходит плацебо в лечении общих симптомов хронического запора, включая боль в животе, дискомфорт в области живота, вздутие живота, спазмы, напряжение и болезненную кишечную перистальтику у женщин, у которых слабительные не смогли обеспечить адекватное облегчение. Улучшение по шкале оценки запоров PAC-SYM, наблюдаемое в женской популяции, статистически значимо отличалось от результатов пациенток, получающих плацебо [40].

## ПОСЛЕДНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОСОБЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ

Ke и соавт. опубликовали результаты крупного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования у пациентов с хроническим запором Азиатско-Тихоокеанского региона [41]. Обоснованием для этого исследования было изучение изменения профилей фармакокинетики и фармакодинамики прукалоприда, зависящих от расы и этнической принадлежности. Исследователи продемонстрировали эффективность прукалоприда среди азиатов со значительным улучшением функции кишечника, кишечной симптоматики и удовлетворенностью пациентов по шкале оценки качества жизни у пациентов с запорами PAC-QoL (Patient Assess-

# ВЕГАПРАТ

## ДВИЖЕНИЕ

в правильном русле





**ВЕГАПРАТ**  
прукалоприд  
30 таблеток, покрытых  
пленочной оболочкой, 2 мг



**ВЕГАПРАТ**  
прукалоприд  
30 таблеток, покрытых  
пленочной оболочкой, 1 мг

2 мг 1 раз в сутки  
1 мг 1 раз в сутки  
(старше 65 лет)

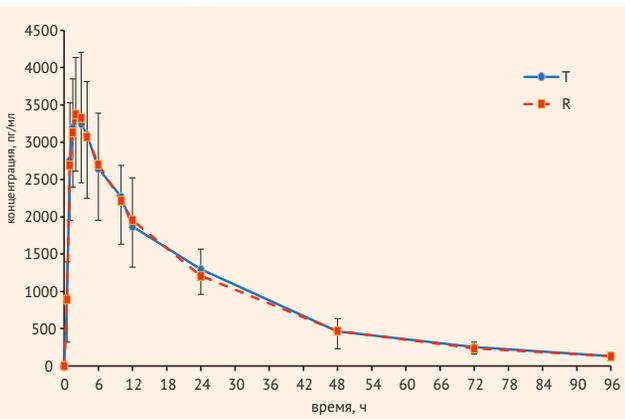
- **Восстанавливает моторику кишечника**
- **Облегчает сопутствующие симптомы запора и улучшает качество жизни пациентов**
- **Имеет хороший профиль безопасности**
- **Прост в применении: 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи**

ООО «МИР-ФАРМ»  
119435, г. Москва,  
Большой Саввинский переулок, д.12, стр.16  
Тел/факс: (495) 984-28-40 / 41  
www.mirpharm.ru



Реклама

**Рисунок 1.** Динамика изменений концентраций прукалоприда в крови добровольцев после однократного приема исследуемого препарата Вегапрат (Т) и препарата сравнения Резолор (R) на линейной шкале



ment of Constipation Quality of Life). Анализ конечной точки первичной эффективности показал, что 33,3% пациентов, получавших лечение прукалопридом, против 10,3% пациентов, получавших плацебо, отмечали в среднем по меньшей мере три спонтанные дефекации в неделю в течение 12-недельного курса лечения. У 57% пациентов, получавших лечение прукалопридом, против 27% пациентов, получавших плацебо, наблюдалось среднее увеличение одного или нескольких спонтанных дефекации в неделю от исходного уровня. Значительные улучшения также наблюдались в общих показателях PAC-QoL и всех подшкалах (неудовлетворенность, физический дискомфорт, психосоциальный дискомфорт, беспокойство). Часто сообщаемыми побочными эффектами были диарея, боль в животе, тошнота и головная боль, аналогичные предыдущим испытаниям III фазы среди кавказцев, при этом не было обнаружено других неожиданных побочных эффектов [42].

Последние данные, опубликованные в многоцентровом исследовании у мужчин с хроническим запором, показали, что прукалоприд значительно эффективнее в улучшении функции кишечника против плацебо, при этом 38% пациентов, получавших лечение с помощью прукалоприда, достигли первичной конечной точки против 17,7% пациентов, получавших плацебо. Одни пациенты (47% принимавших прукалоприд против 30,4% – плацебо,  $p < 0,0001$ ) оценивают лечение как эффективное, а другие пациенты (53% принимавших прукалоприд против 39% – плацебо,  $p = 0,0035$ ) значительно чаще отмечали улучшение по шкалам PAC-QoL [43].

Авторы IV Римских критериев предложили прукалоприд для лечения функциональных запоров в дозе 2–4 мг/сут [1].

Всемирная гастроэнтерологическая организация в Глобальных практических рекомендациях в разделе лечения запоров (WGO Practice Guideline – Constipation) предлагает прукалоприд как один из основных прокинетики для лечения хронических запоров, в том числе и при СРК, с уровнем рекомендаций I и степенью доказательности A [44].

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с запорами также включают прукалоприд как единственный на сегодняшний день препарат этого класса, доступный в России, который подтвердил свою эффективность в 3 крупных рандомизированных контролируемых исследованиях с частотой хороших результатов 73% [45].

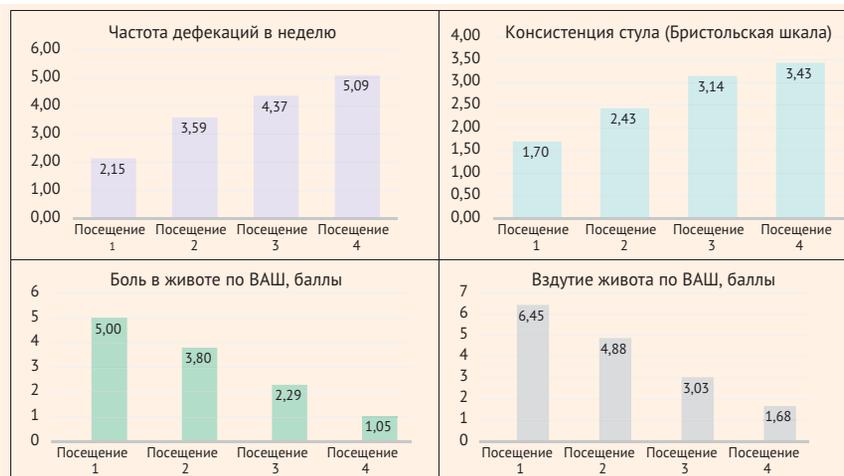
С 2015 г. в России зарегистрирован отечественный прукалоприд (Вегапрат, производитель ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания»). Вегапрат полностью биоэквивалентен оригинальному препарату (рис. 1) [46].

В 2017 г. в России проводится Российская неинтервенционная наблюдательная программа применения препарата Вегапрат у женщин, больных хроническим запором, под руководством академика В.Т. Ивашкина. В этой программе принимают участие гастроэнтерологи 17 регионов нашей страны, планируемое количество пациенток – 1200. В программу включаются пациентки, удовлетворяющие всем нижеперечисленным критериям:

- Возраст от 18 до 65 лет.
- Установленный диагноз функционального запора.
- Пациентки, которым лечащий врач назначил препарат Вегапрат, вне зависимости от фактора включения пациента в программу.
- Желание и способность пациента принять участие в программе и выполнять предписания врача.
- Наличие подписанной формы информированного согласия на участие в программе.

В настоящее время проведена оценка 102 протоколов исследования. Результаты представлены на рисунке 2. Данные, полученные при анализе данных протоколов, показывают хорошую эффективность Вегапрата, клиниче-

**Рисунок 2.** Динамика кишечного статуса у пациенток Российской неинтервенционной наблюдательной программы применения препарата Вегапрат



ские результаты каждого следующего посещения статистически значимо отличались от предыдущего.

Таким образом, Вегепрат является весьма эффективным препаратом для лечения хронических запоров, устойчивых к традиционным слабительным. Этот мощный, высокоселективный агонист 5-HT<sub>4</sub> не только высокоэффективен, но и безопасен, а также хорошо переносится при лечении множественных симптомов хронических запоров. Вегепрат быстро развивает энтерокинетическую активность и увели-

чивает количество полных спонтанных дефекаций. Адекватное облегчение при тяжелых запорах происходит значительно чаще у пациентов, принимающих Вегепрат, по сравнению с пациентами, принимающими плацебо. Он нормализует функцию кишечника и оказывает благотворное влияние на связанные с запором симптомы, такие как твердый стул, ощущение неполной эвакуации и напряжение. Самое главное, это приводит к улучшению чувства общего благополучия и качества жизни пациентов.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Римские IV рекомендации по диагностике и лечению функциональных гастроэнтерологических расстройств: пособие для врачей / С.И. Пиманов, Н.И. Сливочник. М.: 2016. 160 с.: ил.
2. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016; Feb 19, pii: S0016-5085(16)00223-7.
3. Sonnenberg A, Koch TR. Epidemiology of constipation in the United States. *Dis Colon Rectum*. 1989; 32: 1–8.
4. Locke GR, 3rd, Pemberton JH, Phillips SF. AGA technical review on constipation. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 2000; 119: 1766–1778.
5. Müller-Lissner SA. Effect of wheat bran on weight of stool and gastrointestinal transit time: a meta analysis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296: 615–617.
6. Petticrew M, Rodgers M, Booth A. Effectiveness of laxatives in adults. *Qual Health Care*. 2001; 10: 268–273.
7. Borum ML. Constipation: evaluation and management. *Prim Care*. 2001; 28: 577–590.
8. Chaussade S, Minic M. Comparison of efficacy and safety of two doses of two different polyethylene glycol-based laxatives in the treatment of constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:165–172.
9. Bouhnik Y, Neut C, Raskine L, et al. Prospective, randomized, parallel-group trial to evaluate the effects of lactulose and polyethylene glycol-4000 on colonic flora in chronic idiopathic constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:889–899.
10. Attar A, Lémann M, Ferguson A, et al. Comparison of a low dose polyethylene glycol electrolyte solution with lactulose for treatment of chronic constipation. *Gut*. 1999;44:226–230.
11. Cleveland MV, Flavin DP, Ruben RA, Epstein RM, Clark GE. New polyethylene glycol laxative for treatment of constipation in adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *South Med J*. 2001; 94: 478–481.
12. Corazziari E, Badiali D, Bazzocchi G, et al. Long term efficacy, safety, and tolerability of low daily doses of osmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF-100) in the treatment of functional chronic constipation. *Gut*. 2000; 46: 522–526.
13. MiraLax polyethylene glycol 3550, NF powder for solution. Braintree Laboratories, Inc; [accessed 21 April 2016]. Available from URL: <http://www.drugs.com/cdi/polyethylene-glycol-3350-powder-for-oral-solution.html>.
14. Ramkumar D, Rao SSC. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100: 936–971.
15. Muller-Lissner SA, Kamm MA, Scarpignato C, Wald A. Myths and misconceptions about chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100: 232–242.
16. Shafik A, Shafik AA, el-Sibai O, Ahmed I. Colonic pacing in patients with constipation due to colonic inertia. *Med Sci Monit*. 2003;9:CR243–CR248.
17. Kenefick NJ, Vaizey CJ, Cohen CRG, Nicholls RJ, Kamm MA. Double-blind placebo-controlled crossover study of sacral nerve stimulation for idiopathic constipation. *Br J Surg*. 2002;89:1570–1571.
18. Chang HS, Myung SJ, Yang SK, et al. Effect of electrical stimulation in constipated patients with impaired rectal sensation. *Int J Colorectal Dis*. 2003; 18: 433–438.
19. Drossman DA, Toner BB, Whitehead WE, et al. Cognitive-behavioral therapy versus education and desipramine versus placebo for moderate to severe functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2003; 125: 19–31.
20. Heymen S, Wexner SD, Vickers D, Noguera JJ, Weiss EG, Pikarsky AJ. Prospective, randomized trial comparing four biofeedback techniques for patients with constipation. *Dis Colon Rectum*. 1999; 42: 1388–1393.
21. Johanson JF, Wald A, Tougas G, et al. Effect of tegaserod in chronic constipation: a randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004; 2: 796–805.
22. Johanson JF. Review article: tegaserod for chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(suppl 7):20–24.
23. Kamm MA, Müller-Lissner S, Talley NJ, et al. Tegaserod for the treatment of chronic constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled multinational study. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100: 362–372.
24. Cash BD, Lacy BE. Systematic review: FDA-approved prescription medications for adults with constipation. *Gastroenterol Hepatol*. 2006; 2: 736–749.
25. Parkman HP, Rao SS, Reynolds JC, et al. Neurotrophin-3 improves functional constipation. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98: 1338–1347.
26. Pepin C, Ladabaum U. The yield of lower endoscopy in patients with constipation: survey of a university hospital, a public county hospital, and a Veterans Administration medical center. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 325–332.
27. 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.
28. Плотникова Е.Ю. Современные представления о запоре. *Лечащий врач*. 2015; 8: 7–18.
29. Resolor, prucalopride. European Public Assessment Report (EPAR) Product Information. Updated 11/11/2011. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001012/WC500053998.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001012/WC500053998.pdf).
30. Australian Public Assessment Report for Prucalopride. Therapeutic Goods Administration (TGA), Australian Government Department of Health and Ageing. November 2011. Available at: <http://www.tga.gov.au/pdf/auspar/auspar-resotrans.pdf>.
31. Briejer MR, Bosmans JP, Van Daele P, et al. The in vitro pharmacological profile of prucalopride, a novel enterokinetic compound. *Eur J Pharmacol*. 2001;423:71–83.
32. Hegde SS, Eglen RM. Peripheral 5-HT<sub>4</sub> receptors. *Faseb J*. 1996;10:1398–1407.
33. Prins NH, Akkermans LM, Lefebvre RA, Schuurkes JA. 5-HT(4) receptors on cholinergic nerves involved in contractility of canine and human large intestine longitudinal muscle. *Br J Pharmacol*. 2000;131:927–932.
34. Prins NH, Van Haselen JF, Lefebvre RA, Briejer MR, Akkermans LM, Schuurkes JA. Pharmacological characterization of 5-HT4 receptors mediating relaxation of canine isolated rectum circular smooth muscle. *Br J Pharmacol*. 1999; 127:1431–1437.
35. Van de Velde V, Ausma J, Vandeplassche L. Pharmacokinetics of prucalopride (Resolor®) in man. *Gut*. 2008; 57: A282.
36. Wong BS, Manabe N, Camilleri M. Role of prucalopride, a serotonin (5-HT(4)) receptor agonist, for the treatment of chronic constipation. *Clin Exp Gastroenterol*. 2010; 3: 49–56.
37. Sajid MS, Hebban M, Baig MK, Li A, Philipose Z. Use of Prucalopride for Chronic Constipation: A Systematic Review and Meta-analysis of Published Randomized, Controlled Trials. *J Neurogastroenterol Motil*. 2016 Jul 30; 22(3): 412–22.
38. Camilleri M, Beyens G, Kerstens R, Robinson P, Vandeplassche L. Safety assessment of prucalopride in elderly patients with constipation: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Motil*. 2009; 21: 1256–e117.
39. Coremans G, Kerstens R, De Pauw M, Stevens M. Prucalopride is effective in patients with severe chronic constipation in whom laxatives fail to provide adequate relief. Results of a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Digestion*. 2003; 67: 82–89.
40. Dubois D, Gilet H, Viala-Danten M, Tack J. Psychometric performance and clinical meaningfulness of the Patient Assessment of Constipation-Quality of Life questionnaire in prucalopride (RESOLOR) trials for chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: e54–63.
41. Ke M, Zou D, Yuan Y, et al. Prucalopride in the treatment of chronic constipation in patients from the Asia-Pacific region: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(11):999–e541.
42. Shin A. Patient considerations in the management of chronic constipation: focus on prucalopride. *Patient Prefer Adherence*. 2016; 10: 1373–1384.
43. Yiannakou Y, Piessevaux H, Bouchoucha M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of prucalopride in men with chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(5):741–7.
44. URL: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/constipation>.
45. Ивашкин В.Т., Абдулжаков С.Р., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором. *РЖГГК*. 2014; 5: 69–75.
46. Исследования биоэквивалентности по протоколу N°PRU-BE-001 от 6 марта 2015 г.