

## Ипидакрин в комбинированных схемах лечения функционального запора

Н.П. Чернусь<sup>1</sup>, Н.П. Ванчакова<sup>2</sup>, С.К. Сивкова<sup>1</sup>, А.С. Сивков<sup>1</sup>, Р.В. Горенков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, факультет последилового образования, Санкт-Петербург, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Анализ эффективности разных схем лечения функционального запора (ФЗ), включающих ингибитор холинэстеразы ипидакрин с использованием оценки адаптационно-компенсаторных механизмов (АКМ) в прогнозе лечения.

**Материалы и методы.** Обследовано 77 пациентов, получающих лечение ФЗ, средний возраст составил 44,30±14,58 года.

**Результаты и обсуждение.** Эффективность разных схем терапии с ипидакрином зависит от исходных АКМ пациентов (индекс АКМ). Выявлены определенные аспекты, позволяющие прогнозировать ожидаемый результат лечения в зависимости от актуального психического состояния; имеются параллели между тяжестью состояния ФЗ, индексом АКМ и психометрическими показателями теста ММРІ. Обнаружено, что АКМ у пациентов с ФЗ снижены, прогноз эффективности лечения и соответственно выбор схемы лечения зависят от адаптационного потенциала (индекса) пациента.

**Заключение.** Выбор схем терапии для пациентов с ФЗ должен осуществляться с учетом исходного индекса АКМ, паттерна поведения, степени комплаентности и возраста пациента.

*Ключевые слова:* идиопатический медленно-транзитный запор, функциональный запор, стресс, адаптационные механизмы, психологические ресурсы, ипидакрин.

## Ipidacrine in combination therapy regimens of functional constipation

N.P. Chernus<sup>1</sup>, N.P. Vanchakova<sup>2</sup>, S.K. Sivkova<sup>1</sup>, A.S. Sivkov<sup>1</sup>, R.V. Gorenkov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Faculty of Postgraduate Education of I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

**Aim.** Analysis of the treatment response rates of different therapy regimens of functional constipation, including Ipidacrine, a cholinesterase inhibitor, based on assessment of adaptation and compensatory mechanisms in the therapy forecast.

**Materials and methods.** 77 functional slow-transit constipation patients were examined after therapy regimens of functional constipation, the mean age is 44.30±14.58 y.o.

**Results and discussion.** The treatment response rates of different therapies with Ipidacrine depends on the patient's initial adaptation and compensatory mechanisms (ACM index); certain aspects allowing to predict the expected result depending on the current mental state were identified; the severity of the state of functional constipation, ACM index and MMPI test psychometric indicators are correlated; adaptation and compensatory mechanisms of functional constipation patients were found to be reduced; the prognosis of the treatment response rates and, accordingly, the choice of the therapy regimen depend on the patient's adaptation potential (index).

**Conclusions.** Therapy regimens for functional constipation patients should be selected on the basis of the original ACM index, behavioral pattern, degree of compliance and the patient's age.

*Keywords:* functional slow-transit constipation, stress, adaptation mechanisms, psychological resources, Ipidacrine.

АКМ – адаптационно-компенсаторные механизмы

АХЭ-препараты– антихолинэстеразные препараты

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИС – иммунный статус

СРК – синдром раздраженного кишечника

ФЗ – функциональный запор

ЭКГ – электрокардиография

Проблема лечения функциональных запоров (ФЗ) относится к числу актуальных проблем современной гастроэнтерологии. Опубликованный обзор литературы за период с 2005 по 2015 гг. (использовалась база данных PubMed, Cochrane и Scopus) показал, что у врачей нет единого мнения в отношении «выбора препарата, дозировки и длительности лечения» ФЗ, трудно поддающегося лечению (син: рефрактерный, идиопатический запор [1]). Оба термина распространены в англоязычной [2] и отечественной [3, 4] литературе; они характеризуют функциональный генез запора. Используется также термин «инертная кишка», подчеркивающий степень ФЗ, обусловленного снижением пропульсивных сокращений толстой кишки в ответ на раздражение слабительными средствами в результате их злоупотребления [3–5]. Патофизиология ФЗ активно исследуется: одно из направлений посвящено изучению дегенера-

тивной нейропатии, проявляющейся нарушением нервно-мышечной передачи в «старых» неэффективных синапсах на уровне энтеральных нервных сплетений, – с данными изменениями связывают тяжелые нарушения моторики кишечника [6–8]. Традиционно для активации процессов реиннервации и регенерации во вновь образующихся синапсах в результате спраутинга (компенсаторного почкования нервных отростков) используются средства, блокирующие холинэстеразу, – антихолинэстеразные препараты (АХЭ-препараты) [9]. Тем не менее изучение морфологических причин возникновения ФЗ не исключает многогранную (биопсихосоциальную) проблему данного заболевания, которое рассматривается как безболевого вариант синдрома раздраженного кишечника (СРК) [10]; также уделяется внимание изменению кишечной микроэкологии [8, 11]. Диагноз ФЗ ставится методом исключения органических при-

чин, вызывающих нарушения структуры и моторики толстой кишки; проводится диагностическое тестирование для исключения аноректальной патологии [12–15].

Пациенты с рефрактерным ФЗ плохо отвечают на изменение образа жизни, питания, ЛФК, БОС-терапию (метод биологической обратной связи) [5, 14, 16]. Возможно, это связано с особенностями психического состояния пациентов [17, 18], так как изменение паттерна поведения требует усилий от пациента. Большинство больных в своем лечении используют несколько фармакологических препаратов, некоторые из них эпизодически или регулярно используют клизмы (trans-anal irrigation) [5, 19]. Опубликованный в 2015 г. метаанализ, посвященный вопросу целесообразности этой процедуры при хронических запорах, показал, что нет единого мнения о лечебной эффективности trans-anal irrigation как метода терапии при ФЗ [20]. Отечественный же опыт констатирует, с одной стороны, использование пациентами клизм, с другой – не рекомендует их широкое применение без назначений врача. При выборе стратегии лечения ФЗ специалисту необходимо учитывать соотношение риска и пользы для здоровья пациента [4, 5, 21, 22], а также преимущества комплексного подхода с применением психологических методов диагностики и лечения [2].

К препаратам, отвечающим данным требованиям, можно отнести АХЭ-препараты. Механизм действия АХЭ-препаратов связан с блокированием активности фермента ацетилхолинэстеразы, что сопровождается накоплением медиатора ацетилхолина в области синапса. АХЭ-препараты обладают также некоторым прямым возбуждающим действием на М-, Н-холинорецепторы. Одним из часто используемых препаратов данной группы является ипидакрин (в основном в неврологической практике), эффективность которого проверена в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях [23].

В клинической практике АХЭ-препараты рекомендовано использовать при атонии кишечника коротким курсом, и, по данным литературы, они чаще применяются у пациентов хирургического профиля [24], чем терапевтического. В то же время в неврологической практике ипидакрин активно используется для лечения заболеваний периферической [25] и центральной нервной системы: альцгеймеровской деменции [26], в восстановительном периоде инсульта [27] и т. д. Так, исследование О.А. Голубовской и соавт. (2013) продемонстрировало эффективность ипидакрина у больных с полинейропатией N1-N2a на фоне сахарного диабета 2-го типа, с гепатитом С и фиброзом печени (F1-2 по Metavir), что говорит об активном включении ипидакрина в комплекс терапии широкого контингента неврологических пациентов [28].

Ипидакрин используется в неврологической практике в дозах от 40 до 80–100 мг/сут (средняя доза 60 мг/сут). Положительный эффект на когнитивные функции возрастает с увеличением дозы препарата: максимально до 160 мг/сут [29, 30], длительность терапии составляет от 6 нед до 2 мес.

#### Сведения об авторах:

Ванчакова Нина Павловна – д.м.н., проф., зав. каф. педагогики и психологии ФПО Первого СПбГМУ им. И.П. Павлова

Сивкова Светлана Константиновна – к.м.н., доц. каф. психологической терапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Сивков Андрей Сергеевич – к.м.н., доцент каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Горенков Роман Викторович – д.м.н., проф. каф. Высшей школы управления организации здравоохранением Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Для сравнения: рекомендуемые дозы ипидакрина при атонии кишечника – 40–60 мг/сут, длительность приема – 1,5 нед; в сравнении с пиридостигмином (препарат из группы АХЭ-препаратов) в рандомизированном контролируемом исследовании у больных сахарным диабетом, страдающих запорами, применялся в дозах 360 или 180 мг в сутки в течение 7 дней [31]. По данным клинических исследований, в неврологической практике ипидакрин отличается хорошей переносимостью; из побочных эффектов наиболее часто встречаются: увеличение частоты стула, усиление перистальтики; реже – тошнота, головокружение, которые проходят самостоятельно либо при снижении дозы [25–30]. Терапия ипидакрином не сопровождается отрицательной динамикой лабораторных показателей, изменениями артериального давления, частоты сердечных сокращений, электрокардиограммы, развитием гепатотоксичности. В неврологической практике ипидакрин рекомендуется широкому кругу пациентов, в том числе лицам пожилого возраста. Таким образом, применение ипидакрина в терапии ФЗ перспективно с позиции стимуляции процессов спраунга, понимая, что в своей основе это заболевание имеет нейрогенный генез, поэтому логично использовать опыт исследования неврологами ипидакрина с точки зрения дозы, кратности, длительности приема и ожидаемых побочных эффектов. Особый интерес вызывает возможность изучения эффективности терапии ипидакрином у больных с ФЗ с учетом адаптационно-компенсаторных возможностей пациентов и влияния на эвакуаторную функцию кишечника.

**Цель исследования** – анализ эффективности разных схем лечения ФЗ, включающих ингибитор холинэстеразы ипидакрин (Ипигрикс®, АО Гриндекс, Латвия) с помощью оценки АКМ в прогнозе лечения.

## Материалы и методы

В данной работе представлен фрагмент наблюдения за пациентами с ФЗ. В исследование включены 77 пациентов. Средний возраст больных составил  $44,30 \pm 14,58$  года, мужчин – 14, женщин – 63, соотношение 1:4,5.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Возраст от 18 до 60 лет.

2. Наличие у больных клинических симптомов запора; отказ от приема стимулирующих моторику препаратов; диета с большим содержанием клетчатки; присутствие в туалете 15–20 мин каждый день (лучше утром после еды), без обязательного совершения акта дефекации; подписанное информированное согласие о включении в исследование.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Дисфункции мышц тазового дна.

2. Перенесенные в анамнезе операции на брюшной полости, за исключением аппендэктомии и холецистэктомии.

3. Наличие онкологических заболеваний, а также патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), требующей хирургического лечения.

4. Наличие воспалительных заболеваний органов пищеварения в фазе обострения, а также декомпенсированных заболеваний других органов и систем, препятствующих достоверной оценке эффективности препарата.

#### Контактная информация:

Чернущь Наталья Павловна – к.м.н., ассистент каф. психологической терапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; тел.: +7(916)205-06-81; e-mail: chernusnp@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3272-9600>.

Для оценки влияния фармакотерапии на клиническое течение ФЗ сформированы 4 группы.

**Пациенты 1-й группы** ( $n=14$ ; схема 1, группа сравнения) принимали Ипигрикс® в качестве монотерапии по 20 мг 3 раза в день в течение 4 дней, с 5-х суток – через день в течение 10 дней, далее 40 мг 2 раза в неделю в течение 12 нед.

**Пациенты 2-й группы** ( $n=21$ ; схема 2, сравнения) получали Ипигрикс® по 20 мг 3 раза в день в течение 4 дней, с 5-х суток – через день в течение 10 дней, далее 40 мг 2 раза в неделю; макрогол 4000 в комплексе со свечами РектАктив® были добавлены с 4-х суток. Макрогол 4000: 2 пакетика в сутки в течение 8 дней с постепенным уменьшением кратности приема до 3 раз в неделю в течение 12 нед; РектАктив®: 50 мг ежедневно первые 2 дня, далее через день, уменьшая прием до 1–2 раз в неделю с отказом к 7–8-й неделе терапии. Курс лечения – 12 нед.

**Пациентам 3-й группы** ( $n=21$ ; схема 3, основная группа) было назначено два препарата одновременно: Ипигрикс® и макрогол 4000. Ипигрикс® по схеме: 20 мг 3 раза в день в течение 4 дней с уменьшением дозы в течение 1,5 нед. Первоначальная дневная доза макрогола составляла прием двух пакетиков 1 раз утром в течение 8 дней, длительность регулярного приема макрогола не оговаривалась: пациент сам регулировал требуемую дозу в сторону уменьшения или увеличения в зависимости от нормализации стула до 1 раза в день с постепенным уменьшением кратности приема от 3 раз в неделю до 1 раза. Пациенты данной группы не принимали стимулирующие свечи. Курс лечения составил 12 нед.

**Пациентам 4-й группы** ( $n=21$ ; контрольная группа) назначен макрогол 4000 в качестве монотерапии. Пациенты принимали макрогол в количестве 4 пакетика в день, максимальная дневная доза не оговаривалась. Начиная с 3-го дня пациент в случае необходимости сам титровал требуемую дозу, принимая через день по одному дополнительно пакетик, пока частота стула нормализовалась до 1 раза в день. После этого пациент получал рекомендацию постепенно сокращать прием препарата до одного пакетика каждые 2 дня, что составляло лишь поддерживающую дозу, которая приводила к дефекации 1 раз в сутки. Курс составил 12 нед.

**Ипигрикс®** – обратимый ингибитор холинэстеразы, действующее вещество которого (ипидакрин) создано в СССР в 1980-е годы; обладает двумя механизмами действия: обратимо блокирует ацетилхолинэстеразу – фермент, разрушающий ацетилхолин в холинергических синапсах, тем самым значительно усиливает и удлиняет его действие; блокирует калиевые каналы мембран нейронов и мышечных клеток, в том числе усиливает действие на гладкие мышцы адреналина, серотонина, гистамина и окситоцина. Рекомендован при атонии кишечника коротким курсом, 1–2 нед по 20 мг 2–3 раза в день.

**Макрогол 4000 (Форлак®)** выбран в качестве осмотического слабительного препарата, уровень доказательности 1В, установлена возможность длительного использования; начальная доза составляет 4 пакетика (3 – утром, 1 – в обед) в сутки с постепенным снижением дозы. Препарат не взаимодействует с другими лекарственными средствами.

Свечи **РектАктив®** (ректальные суппозитории), фармакологическое действие которого обусловлено тритерпеновым сапонином эсцином, который стимулирует интерорецепторы слизистой оболочки прямой кишки, вызывая усиление перистальтики и быструю эвакуацию каловых масс; повышает тонус гладкой мускулатуры прямой кишки, постепенно восстанавливает дефекационный рефлекс и нормализует биоритм дефекации, начальная доза составила 100 мг утром ежедневно с постепенным снижением дозы и кратности приема.

Для диагностики ФЗ, клинические симптомы которого верифицированы в соответствии с Римскими критериями IV, проводили комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование с целью исключения органического поражения кишки [общеклиническое исследование, пальцевое исследование толстой (прямой) кишки и ректороманоскопия, ирригоскопия и/или колоноскопия, осмотр гинекологом для женщин и урологом для мужчин]; для измерения времени транзита использовали пробу с карболеном.

Проводили экспериментальное психологическое обследование, используя тест CES-D ( $N=0–17$  баллов) для выявления депрессии, шкалу Тейлора ( $N=0–5$  баллов) на наличие тревоги; шкалу MFI-20 для определения степени астении ( $N=20–30$  баллов). Степень микробиоценоза толстой кишки оценивали по результатам микробиологического посева и концентрации короткоцепочечных жирных кислот в кале с выделением степеней дисбактериоза. Повторную оценку степени дисбиоза проводили через 12 нед после окончания терапии и 24 нед наблюдения. Исследовали иммунный статус пациентов с определением показателей клеточного и гуморального иммунитета (иммунологический скрининг) и степень их отклонения от нормы. Активное наблюдение проводилось в течение 12 нед, отдаленные результаты оценивали через 24 нед. После курса лечения всем пациентам проводили повторный опрос; карболеновую пробу; микробиологическое, иммунологическое исследование; психометрическое тестирование.

В связи с поставленной целью оценку результатов лечения проводили через 12 и 24 нед. Эффективность разных схем терапии оценивали в динамике в течение первых 12 нед на протяжении 5 визитов по следующим параметрам:

- динамика количества актов дефекации;
- динамика частоты и балльной оценки клинических симптомов [оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в динамике];
- изменение времени пассажа активированного угля по ЖКТ (карболеновая проба до и после лечения) в процессе и в конце курсовой терапии.

Для определения прогноза эффективности разных схем лечения через 24±3 нед полученные данные оценивали как:

- отличный эффект (самостоятельный стул, клиническая ремиссия);
- удовлетворительный эффект (применение лечебных средств по требованию);
- неудовлетворительный эффект / без эффекта (возврат к старым схемам лечения).

Результаты сопоставлены:

- с исходным индексом АКМ, характеризующим адаптационно-компенсаторные возможности организма пациента,
- результатами исследования теста ММРІ как скринингового метода обследования психологического здоровья пациентов.

Для расчета индекса АКМ применен эконометрический метод, позволяющий оценить адаптационно-компенсаторные механизмы пациентов с ФЗ. Для этого использовали показатели психического, микробиологического и иммунного статусов больных. По данным статистического анализа, получено уравнение линейной регрессии, показывающее зависимость адаптационно-компенсаторных механизмов от возраста больных, выраженности депрессии, тревоги, астении, степени микробиоценоза и иммунного статуса. Полученное уравнение в целом и коэффициенты при показателях, отражающих психическое состояние пациента; положение микробиологической и иммунной систем в определенный момент времени (количественные и функциональные показатели) статистически значимы.

Формула расчета АКМ:

$$\text{АКМ} = 123,61 - 0,33 \cdot \text{В} - 0,23 \cdot \text{D} - 0,36 \cdot \text{T} - 0,26 \cdot \text{А} - 5 \cdot \text{СтД} - 5,94 \cdot \text{ИС},$$

где В – возраст, годы; D – депрессия, баллы, полученные по тесту CES-D; T – тревога, баллы теста Тейлора; А – астения, баллы теста MFI-20; СтД – степень дисбиоза по Куваевой–Ладодо: 1-я степень – 1 балл; 2-я степень – 2 балла и т. д.; ИС – иммунный статус (1 балл – есть отклонения в статусе; 0 баллов – нет отклонений).

Каждый коэффициент при неизменных остальных показателях состояния пациента равен величине уменьшения АКМ, при увеличении конкретного показателя на 1 ед. Данная формула отражает, что при увеличении возраста пациента на 1 год АКМ уменьшается на 0,33 балла; при увеличении депрессии на 1 балл АКМ уменьшается на 0,23 балла и т. д.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) с последующим анализом полученных материалов с использованием критерия Стьюдента. Корреляционные связи изученных параметров определяли по Спирмену с оценкой статистической значимости каждой корреляционной связи, взаимосвязь параметров – кластерным анализом с применением критерия Пирсона, использовали критерий Уилкоксона–Манна–Уитни: проверялась гипотеза однородности  $H_0$ :  $F(x)=G(x)$  – функция распределения времени между актами дефекации для двух разных выборок (схем лечения),  $\forall x \in R$  – для любого  $x$ , принадлежащего множеству рациональных чисел (время дефекации может быть любым), против альтернативы доминирования  $H_1$ :  $\forall x \in R: F(x) > G(x)$ , F и G – функции распределения. Для каждой пары выборок – схем лечения проводился статистический анализ  $\hat{u}^*$  и определялось критическое значение  $W_{\alpha}$ .

## Результаты

У большинства пациентов, включенных в исследование, стул отсутствовал более 3 дней в неделю (53,8%), практически все пациенты (93,61%) применяли слабительные препараты и периодически использовали очистительные клизмы, в 22,08% случаев (у 17 больных) отсутствовал позыв на акт дефекации (табл. 1). В связи с поставленной целью распределение по группам осуществлялось с учетом индекса АКМ (табл. 2). Таким образом, по клиническим характеристикам и индексу АКМ группы были сопоставимы.

Анализ эффективности лечения первого этапа показал, что у всех пациентов улучшились клинические параметры, как субъективные (меньше беспокоили твердый стул, необходимость натуживания, чувство неполного опорожнения и урчания в животе), так и объективные: увеличилась средняя частота стула (табл. 3).

Таблица 2. Параметры индекса АКМ по группам

Индекс АКМ	1-я группа (n=14)	2-я группа (n=21)	3-я группа (n=21)	4-я группа (n=21)	Итого
>70 баллов	71±0,0 2 (14,29)	73,5±2,12 2 (9,52)	71,3±0,58 3 (14,28)	72,5±2,12 2 (9,52)	72,0±1,4 9 (11,69)
50–70 баллов	58,0±6,81 5 (35,71)	61,6±3,29 8 (38,09)	58,8±5,21 5 (23,81)	60,0±5,38 9 (42,85)	69,8±4,9 27 (35,06)
<50 баллов	41,7±3,82 7 (50)	40,0±5,21 11 (52,39)	39,0±3,9 13 (61,91)	40,0±5,66 10 (47,61)	40,3±4,62 41 (53,25)

Примечание. Данные представлены в виде  $M \pm m$  и  $n$  (%).

Таблица 1. Характеристика пациентов с ФЗ (n=77)

Показатель	Значение, n (%)
Количество акта дефекации в неделю:	
ежедневно	7 (9,09)
1 раз в 2 дня	11 (14,28)
1 раз в 3 дня	16 (20,78)
1 раз в 4 дня	17 (22,08)
1 раз в 5 дней	16 (20,78)
1 раз в 6 дней	10 (12,99)
Длительность запоров, годы:	
1–5	16 (20,78)
5–10	43 (55,84)
≥10	18 (23,38)
Использование слабительных препаратов/клизм:	
постоянно	27 (35,06)
временами	45 (58,45)
не отмечается	5 (6,49)
Есть позыв на акт дефекации:	
постоянно	38 (49,35)
временами	22 (28,57)
не отмечается	17 (22,08)

Результаты исследования показали, что включение препарата Ипигрикс® в схемы терапии имеет статистически значимое превосходство по сравнению с контрольной группой на этапе восстановления моторно-эвакуаторной функции ЖКТ. Сравнимые схемы терапии с ипидакрином продемонстрировали быстрое облегчение и явное улучшение симптоматики у пациентов с ФЗ, однако быстрота и длительность наступающего эффекта имели свои особенности в зависимости от схем терапии. В целом Ипигрикс® начинал действовать спустя 24–48 ч, причем у многих пациентов отмечались быстрое облегчение и последовательность дефекации.

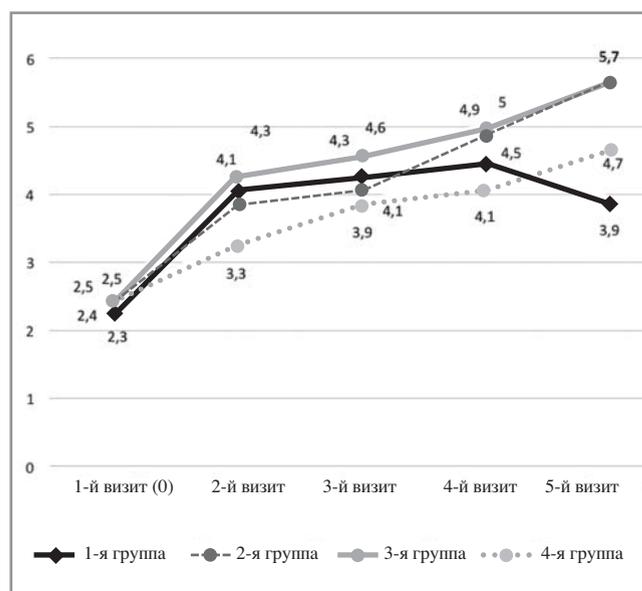
Динамика количества актов дефекации продемонстрировала достоверное превосходство всех схем терапии с ипидакрином уже на 2-м визите с несколько большей тенденцией в 3-й группе; к 4-му и 5-му визитам отчетливая положительная динамика сохранялась во 2-й и 3-й группах, тогда как в 1-й группе наметилась тенденция к уменьшению актов дефекации, что свидетельствует о преимуществе комбинированных схем лечения (см. рисунок).

Для того чтобы протестировать наличие различий в независимых выборках, в которых использовались разные схемы лечения, был применен критерий ранговых сумм Уилкоксона–Манна–Уитни. Проверялась гипотеза  $H_0$  о том, что для случайно выбранного пациента из группы получающих лечение по одной из схем вероятность того, что время между актами дефекации будет меньше заданного

Таблица 3. Динамика клинических симптомов, частота и балльная оценка в процессе курсовой терапии

Показатель	Начало/окончание терапии	Группа				
		1-я (n=14)	2-я (n=21)	3-я (n=21)	4-я (n=21)	
Консистенция стула:						
	твердый	Начало 0	14 (100)	19 (90,47)	20 (95,43)	21 (100)
	мягкий	Начало 0	0	0	0	0
	Окончание	12 (85,71)	21 (100)	21 (100)	21 (100)	
Натуживание при акте дефекации	Начало	12 (85,71)	17 (80,95)	15 (71,43)	18 (85,71)	
	Окончание	6,02±1,44 2 (14,28)	6,62±1,23 0	7,14±0,95 0	7,05±1,05 0	
Ощущение неполного опорожнения при дефекации	Начало	8 (57,14)	13 (61,9)	15 (71,42)	11 (52,38)	
	Окончание	4,1±1,03* 3 (21,4)	5,3±1,5* 2 (9,5)	6,9±1,2* 2 (9,52)	5,04±1,1* 5 (23,8)	
Метеоризм	Начало	12 (85,71)	19 (90,47)	17 (80,95)	16 (76,19)	
	Окончание	4,51±1,57* 4 (28,57)	5,52±1,31* 3 (14,28)	4,41±0,98* 3 (14,28)	6,23±1,04* 16 (76,19)	
Урчание	Начало	9 (64,28)	14 (66,66)	13 (61,9)	13 (61,9)	
	Окончание	4,27±0,64* 4 (28,57)	4,01±0,93* 5 (23,8)	4,32±0,99* 3 (14,28)	3,1±0,58* 9 (42,85)	
Флатуленция	Начало	12 (85,71)	17 (80,95)	16 (76,19)	15 (71,43)	
	Окончание	4,37±0,8* 6 (42,85)	4,68±0,65* 4 (19,04)	5,19±0,77* 8 (38,09)	5,92±0,79* 12 (57,14)	
Абдоминальные боли на высоте запора	Начало	4 (28,57)	6 (28,57)	7 (33,33)	7 (33,33)	
	Окончание	6,1±0,71* 5 (35,71)	3,82±0,81 0	3,67±0,81 0	3,8±1,08 0	
Карболеновое время, ч	Начало	68,71±6,86*	80,95±6,87*	81,57±11,43*	78,71±8,08*	
	Окончание	2,64±0,53* 37,93±8,26*	0 29,33±7,7*	0 32,62±9,98*	0 47,09±10,04*	

Примечание. Данные представлены в виде  $t \pm n$  и  $n$  (%); \* $p < 0,05$  с исходными показателями.



Влияние разных схем терапии на динамику частоты стула.

значения, больше аналогичной вероятности для случайно выбранного пациента из группы использующих другую схему лечения, против альтернативы  $H_0$  о равенстве этих вероятностей. При статистическом анализе вычислялись статистика  $\hat{v}^*$  и критическое значение  $W_\alpha$  по формуле:

$$W_\alpha = (Z_{1-\alpha} + t_{n-2, 1-\alpha}) / 2,$$

где  $Z_{1-\alpha}$  – квантиль уровня  $(1-\alpha)$  нормального закона  $N(0,1)$ ;  $t_{n-2, 1-\alpha}$  – квантиль уровня  $(1-\alpha)$  распределения Стьюдента с  $(N-2)$  степенями свободы.

Осуществлены следующие расчеты: при сравнении схем лечения 1-й (монотерапия ипидакрином) и 3-й (ипидакрин + макрогол):  $\hat{v}^*_{1-3} = -1,5825$  и  $W_{\alpha; 1-3} = 1,66861$ ; 2-й (ипидакрин → макрогол + ректактив) и 3-й  $\hat{v}^*_{2-3} = 0,94013$  и  $W_{\alpha; 2-3} = 1,66435$ . Данный расчет показал, что  $\hat{v}^* < W_\alpha$ , следовательно, для данной выборки нет оснований отвергнуть гипотезу  $H_0$  против гипотезы  $H_1$  для данных выборок; т. е.: 1) все схемы с ипидакрином достоверно уменьшают время между актами дефекации; 2) схемы с ипидакрином идентичны между собой, но не одинаково эффективны.

**Таблица 4. Оценка эффективности лечения через 24 нед наблюдения (n=77), n (%)**

Показатель	1-я группа (n=14)	2-я группа (n=21)	3-я группа (n=21)	4-я группа (n=21)	Итого
Клиническая ремиссия (самостоятельный стул)	1 (7,14)	2 (9,52)	5 (23,81)	–	8 (10,39)
Улучшение (применение лечебных средств по требованию)	8 (57,14)	16 (76,19)	13 (61,91)	11 (52,38)	48 (62,34)
Без эффекта (возврат к прежним схемам)	5 (35,71)	3 (14,28)	3 (14,28)	10 (47,61)	21 (27,27)

**Таблица 5. Сравнительный анализ результатов лечения в зависимости от исходного индекса АКМ у пациентов с ФЗ, n (%)**

Индекс АКМ	1-я группа (n=14)			2-я группа (n=21)			3-я группа (n=21)			4-я группа (n=21)			Итого
	рем.	улучш.	б/эфф.	рем.	улучш.	б/эфф.	рем.	улучш.	б/эфф.	рем.	улучш.	б/эфф.	
>70 баллов	1 (7,14)	1 (7,14)	–	1 (4,76)	1 (4,76)	–	2 (9,52)	1 (4,76)	–	–	1 (4,76)	1 (4,76)	9 (11,68)
50–70 баллов	0	4 (28,57)	1 (7,14)	1 (4,76)	6 (28,57)	1 (4,76)	3 (14,28)	2 (9,52)	–	–	5 (23,81)	4 (19,05)	27 (35,06)
<50 баллов	–	3 (21,42)	4 (28,57)	–	9 (42,85)	2 (9,52)	–	10 (47,62)	3 (14,28)	–	4 (19,05)	6 (28,57)	41 (53,25)
Итого	1 (7,14)	8 (57,14)	5 (35,71)	2 (9,52)	16 (76,19)	3 (14,28)	5 (23,81)	13 (61,91)	3 (14,28)	–	11 (52,38)	10 (47,62)	77 (100)

Примечание. Рем. – ремиссия, улучш. – улучшение, б/эфф. – без эффекта.

Для схем лечения 1-й (монотерапия ипидакрином) и 2-й (ипидакрин → макрогол + ректактив):  $\hat{u}^*_{1,2}=3,08273$ ,  $W_{\alpha,1,2}=1,66861$ ; схем лечения 1-й (монотерапия ипидакрином) и 4-й (монотерапия макроголом):  $\hat{u}^*_{1,4}=2,79384$ ,  $W_{\alpha,1,4}=1,66861$ ; схем лечения 3-й (ипидакрин + макрогол) и 4-й (монотерапия макроголом):  $\hat{u}^*_{3,4}=3,92597$ ,  $W_{\alpha,3,4}=1,66435$ ; расчет показал:  $\hat{u}^* > W_{\alpha}$ , следовательно, гипотеза  $H_0$  отвергается в пользу  $H_1$  на уровне значимости  $\alpha=0,05$ , т. е.: 1) для случайно выбранного пациента при использовании схем лечения с ипидакрином наиболее эффективна 2-я схема лечения, 2) при использовании 4-й схемы терапии (макрогол) время между актами дефекации достоверно больше по сравнению со любой схемой лечения, включающей ипидакрин.

В целом сравниваемые схемы терапии с препаратом Ипигрикс® продемонстрировали быстрое облегчение и явное улучшение симптоматики у пациентов с ФЗ уже на раннем этапе лечения, в том числе у 17 (22,08%) больных восстановился позыв на акт дефекации.

Значимым критерием оценки эффективности лечения являлось определение стабильности полученных данных в зависимости от выбора схем лечения через  $12 \pm 3$  нед после окончания терапии (табл. 4). Результаты наблюдения показали, что во 2-й и 3-й группах достоверно имелся более высокий процент пациентов, вышедших в ремиссию и имеющих улучшение (соответственно 85,71 и 85,72%), что по сравнению с 1-й группой (64,28%) в 1,3 раза выше ( $p < 0,05$ ), по сравнению с 4-й группой (52,38%) соответственно в 1,6 раза выше ( $p < 0,05$ ). Достигнуть клинической ремиссии у пациентов 4-й группы не удалось.

При сопоставлении полученных данных с исходным индексом АКМ выявлено, что при наличии индекса АКМ  $>70$  преимущество имеют все три схемы терапии с ипидакрином; при индексе АКМ  $<50$  достоверно превосходящую эффективность имеют 3-я или 2-я схемы лечения, с некоторым преимуществом 2-й схемы (индекс Уилкоксона–Манна–Уитни:  $\hat{U}^*_{1,2}=3,08273$ ,  $W_{\alpha,1,2}=1,66861$ ,  $p=0,05$ ); при средних значениях АКМ (50–70 баллов) эффективны схемы лечения монотерапией ипидакрином, мак-

роголом и комбинированные схемы терапии (табл. 5). При этом анализ полученных результатов показал, что симптоматический уровень течения ФЗ динамичен в одной подгруппе АКМ (есть пациенты с клинической ремиссией и без нее), при одних и тех же показателях индекса.

В связи с этим применена методика ММРІ, которая на этапе скрининга позволила определить индивидуальную психическую адаптацию пациентов – фиксировался процент пациентов с адаптационной стабильностью и нарушенной адаптацией. Выявленные параметры по тесту ММРІ внутри каждой группы имели общий характер. Результаты психологического обследования сопоставлены с индексом АКМ (табл. 6): при уменьшении индекса АКМ степень нарушения адаптации по тесту ММРІ возросла ( $r=0,427$ ), в целом АКМ пациентов с ФЗ снижены.

Анализ усредненных профилей пациентов с ФЗ показал, что они у значительного большинства пациентов (71,43%) значительно превышали 70 Т-баллов, но не достигали 80 Т-баллов по одной или нескольким клиническим шкалам, а у 7,9% больных усредненный профиль превышал 80 Т-баллов – все эти пациенты вернулись к прежним схемам терапии. Полученные данные типичны для психосоматической конфигурации усредненного профиля (обобщенное понятие, включающее определенные конфигурации профиля и высоту в Т-баллах, рассматривается в рамках патологических профилей) и определяются важной ролью психосоматических механизмов в возникновении, развитии и хронификации заболевания. Для сравнения: частота патологических профилей при гипертонической болезни, бронхиальной астме, ишемической болезни сердца, язвенной болезни, пароксизмальных нарушениях ритма выявляется у 70–90% обследованных лиц с данными заболеваниями [32]. Оценку патогенетической роли психических факторов, особенности личности и актуального психического состояния специфичных для ФЗ предстоит проанализировать. Выявленная типичная психосоматическая конфигурация профилей, находящихся в верхней части психосоматического континуума, свидетельствует о целесообразности психотропной терапии и психофармакологической

**Таблица 6. Оценка психической адаптации пациентов с ФЗ тестом ММРІ (скрининг) в зависимости от индекса АКМ [п (%)]**

Индекс АКМ	Стабильная адаптация			Нарушенная адаптация			
	Н – профиль: до 65 Т-баллов	акцентуация: шкалы 3, 4, 6 >65 Т-баллов	Итого	профиль 70–80 Т-баллов + акцентуация	профиль 70–80 Т-баллов	профиль >80 Т-баллов	Итого
>70 баллов	6 (7,8)	3 (3,9)	9 (11,7)	–	–	–	–
50–70 баллов	3 (3,9)	2 (2,6)	5 (6,49)	8 (10,38)	12 (15,6)	2 (2,6)	22 (28,57)
<50 баллов	–	2 (2,6)	2 (2,6)	26 (33,76)	9 (11,7)	4 (5,2)	39 (50,65)
Итого	9 (11,69)	7 (9,09)	16 (20,78)	34 (44,15)	21 (27,27)	6 (7,79)	61 (79,22)

**Примечания.** 1. Границы психической нормы по тесту ММРІ – интервал между 30 и 70 Т-баллами (при скрининговом обследовании трактуется как отсутствие нарушений психического здоровья, син. – стабильная адаптация). 2. Высота пиков (на шкалах, определяющих характер акцента) в пределах 65–75 Т-баллов отражает акцентуацию характера. 3. Повышение профиля методики по одной или нескольким клиническим шкалам рассматривается как типичный психосоматический профиль – обобщенное понятие, которое включает разные конфигурации профиля: чем выше расположен профиль (пики ведущих шкал) в континууме (Т-баллы), тем более велика роль психологических механизмов в патогенезе заболевания и, соответственно, частота нарушенной психической адаптации.

помощи этим пациентам. Итак, предварительные результаты тестирования показали важную роль механизмов интрапсихической адаптации у пациентов с ФЗ, особенности психического реагирования, связанные с личностными характеристиками.

## Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали эффективность и безопасность применения препарата Ипигрикс® у пациентов с ФЗ. Использование ипидакрина в качестве АХЭ-препарата в разных схемах терапии позволяет уменьшить сроки восстановления нарушенной двигательной активности толстой кишки, а в комбинированных схемах лечения поддерживает достигнутое состояние, следовательно, способствует более быстрой стабилизации психоэмоционального состояния пациентов. Такое положение вещей, вероятно, связано с тем, что ипидакрин не только обладает выраженным прокинетиическим действием, но и стимулирует нейрогенез, процессы спраунтинга. Однако это предположение требует уточнения.

Учитывая результаты настоящего исследования при обследовании пациентов с ФЗ, клинический метод может быть дополнен клинико-психологическим методом обследования с определением индекса АКМ пациента. Расчет индекса АКМ позволяет быстро и эффективно обосновать выбор схем терапии. Ипидакрин является надежным препа-

ратом, который позволяет достичь хороших результатов и у пациентов с низким АКМ.

Побочные эффекты от приема ипидакрина не зафиксированы.

## Заключение

Таким образом, включение в схемы терапии препарата Ипигрикс® (ипидакрин) достоверно, уверенно и в более короткие сроки стабилизирует состояние пациентов, особенно в первые недели лечения, по сравнению с макрололом, за счет выраженного прокинетиического действия.

Пациенты с ФЗ характеризуются сниженным адаптационно-компенсаторным потенциалом, измеренным с помощью расчета индекса АКМ. У пациентов с низким индексом АКМ включение в комбинированные схемы ипидакрина повышает эффективность лечения при тяжелом течении ФЗ. Расчет индекса АКМ позволяет врачу прогнозировать эффективность лечения на этапе выбора схем терапии.

Тест ММРІ показал высокую частоту профилей, находящихся в верхней части психосоматического континуума, и их психосоматическую конфигурацию; стили психологической адаптации, обусловленные адаптационным ресурсом пациентов, влияют на характер течения болезни, эффективность лечебных, восстановительных мероприятий и качество ремиссии.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Soh AYS, Kang JY, Siah KTH, Scarpignato C, Gwee KA. Searching for a definition for pharmacologically refractory constipation: A systematic review. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018 Mar;33(3):564-75. doi: 10.1111/jgh.13998
- Velio P, Bassotti G. Chronic idiopathic constipation: pathophysiology and treatment. *J Clin Gastroenterol.* 1996;22(3):190-6. doi: 10.1097/00004836-199604000-00008
- Парфенов А.И., Карлов А.В., Орлова Н.В. Инертная толстая кишка. *РМЖ. Гастроэнтерология.* 2015;(2):82-5 [Parfenov AI, Karlov AV, Orlova NV. Inert idiopathic colon. *RMZh. Gastroenterologiya = RMG Gastroenterology.* 2015;(2):82-5 (In Russ.)].
- Агафонова Н.А., Яковенко Э.П. Синдром хронического запора у пациентов, злоупотребляющих слабительными раздражающего действия. *Русский медицинский журнал.* 2010;18(28):1735-41 [Agafonova NA, Yakovenko EP. Chronic constipation syndrome in patients abusing irritant laxatives a. *Russkii Meditsinskii Zhurnal.* 2010;18(28):1735-41 (In Russ.)].
- Белоусова Е.А. Идиопатический медленно-транзитный запор: механизмы развития и возможности лечения. *Фарматека.* 2010;15(209):18-24 [Belousova EA. Idiopathic slow-transit constipation: Mechanisms of development and possibilities of treatment. *Farimateka.* 2010;15(209):18-24 (In Russ.)].
- McCann CJ, Cooper JE, Natarajan D, Jevans B, Burnett LE, Burns AJ, Thapar N. Transplantation of enteric nervous system stem cells rescues nitric oxide synthase deficient mouse colon. *Nat Commun.* 2017 Jul 3;8:15937. doi: 10.1038/ncomms15937
- Cheng Z, Zhao K, Bi D. Simultaneous degeneration of myenteric plexuses and pelvic parasympathetic colonic nerve in slow transit constipation: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2017 Mar;96(11):e6390. doi: 10.1097/MD.0000000000006390

8. Wang L, Tong W. Promotion of basic research in efficacy enhancement of chronic constipation. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2017 Dec 25;20(12):1348-50.
9. Катунина Е.А., Аванесова О.В., Пестовская О.Р., Абдрахманова Е.К., Бездолный Ю.Н. Применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы при лечении заболеваний периферической нервной системы. *Фарматека*. 2009;(15):52-5 [Katunina EA, Avanesova OV, Pestovskaya OR, Abdrakhmanova EK, Bezdolny YuN. The use of acetylcholinesterase inhibitors in the treatment of peripheral nervous system diseases. *Farmateka*. 2009;(15):52-5 (In Russ.)].
10. Sharma A, Rao S. Constipation: Pathophysiology and Current Therapeutic Approaches. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;239:59-74. doi: 10.1007/164\_2016\_111
11. Чернущ Н.П. Особенности микробиоценоза толстой кишки у пациентов с функциональными запорами и его коррекция пробиотиком хилак форте. *Клиницист*. 2006;(3):47-53 [Chernus N.P. Colonic microbiocenosis and its correction in patients with functional constipation with the probiotic chilac forte. *Klinitsist = Clinician*. 2006;(3):47-53 (In Russ.)].
12. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(3):75-83 [Ivashkin VT, Maev IV, Sheptulin AA, et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association on the diagnosis and treatment of adult patients with chronic constipation. *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2017;27(3):75-83 (In Russ.)].
13. Hermann J, Kościński T, Drews M Practical approach to constipation in adults. *Ginekol Pol*. 2012 Nov;83(11):849-53.
14. Baffy N, Foxx-Orenstein AE, Harris LA, Sterler S. Intractable Constipation in the Elderly. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2017 Sep;15(3):363-81. doi: 10.1007/s11938-017-0142-2
15. Battaglia E, Grassini M, Dore MP, Bassotti G. Usefulness of Bisacodyl Testing on Therapeutic Outcomes in Refractory Constipation. *Dig Dis Sci*. 2018 Feb 26. doi: 10.1007/s10620-018-4988-5
16. Минущин О.Н. Хронический запор. *Медицинский совет*. 2015;13:100-5 [Minushkin ON. Chronic constipation. *Meditsinskii Sovet = Medical Advice*. 2015;13:100-5 (In Russ.)].
17. Чернущ Н.П., Киреева Н.В., Виноградова Л.А. Пожилой возраст, запор и депрессия, как лечить? *Ученые записки СПГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2013;20(4):57-9 [Chernus NP, Kireeva NV, Vinogradova LA. Elderly age, constipation and depression, who to treat? *Uchenye zapiski SPGMU im. akad. I.P. Pavlova = Scholars Notes SPGMU them. Acad. I.P. Pavlova*. 2013;20(4):57-9 (In Russ.)].
18. Caetano AC, Oliveira D, Gomes Z, Mesquita E, Rolanda C. Psychometry and Pescatori projective test in coloproctological patients. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(4):433-7. doi: 10.20524/aog.2017.0145
19. Bharucha AE. Treatment of Severe and Intractable Constipation. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2004 Aug;7(4):291-8. doi: 10.1007/s11938-004-0015-3
20. Emmett CD, Close HJ, Yiannakou Y, Mason JM. Trans-anal irrigation therapy to treat adult chronic functional constipation: systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2015 Oct 16;15:139. doi: 10.1186/s12876-015-0354-7
21. Маев И., Андреев Д., Дичева Д., Гуртовенко И. Риск длительного применения слабительных препаратов. *Врач*. 2014;(1):26-30 [Maev I, Andreev D, Dicheva D, Gurtovenko I. The risk of long-term use of laxatives. *Vrach*. 2014;(1):26-30 (In Russ.)].
22. Осадчук М.А., Балашов Д.В., Осадчук М.М. Запор в поликлинической практике. *Поликлиника*. 2015;(1):90-4 [Osadchuk MA, Balashov DV, Osadchuk MM. Constipation in outpatient practice. *Poliklinika*. 2015;(1):90-4 (In Russ.)].
23. Гаврилова С.И. Болезнь Альцгеймера: новые терапевтические возможности. *Consilium Medicum*. 2004;6(2):142-9 [Gavrilova SI. Alzheimer's disease: new therapeutic possibilities. *Consilium Medicum*. 2004;6(2):142-9 (In Russ.)].
24. Kasi PM. The use of intravenous neostigmine in palliation of severe ileus. *Case Rep Gastrointest Med*. 2013;2013:796739. doi: 10.1155/2013/796739. Epub 2013 Feb 14.
25. Самарцев И.Н., Рашидов Н.А., Живолупов С.А., Воробьева М.Н. Современная стратегия дифференциальной диагностики и лечения компрессионно-ишемической невропатии срединного нерва на уровне карпального канала (клиническое исследование). *Consilium Medicum*. 2017;19(2-2):58-66 [Samartsev IN, Rashida NA, Zhivolupov SA, Vorobyov MN. Modern strategy of differential diagnosis-stick and treatment of compression-ischemic neuropathy of the median nerve at the level of carpal channel (wedges-chological study). *Consilium Medicum*. 2017;19(2-2):58-66 (In Russ.)].
26. Бурчинский С.Г., Демченко Е.В. Инновации в стратегии фармакопей ранних стадий когнитивных расстройств. *Международный неврологический журнал*. 2016;6(84):85-90 [Burchinskiy SG, Demchenko E.V. Innovations in strategy of Pharmacopoeia early stages of cognitive disorders. *Mezhdunarodnyi Nevrologicheskii Zhurnal = International Neurological Journal*. 2016;6(84):85-90 (In Russ.)].
27. Костенко Е.В., Петрова Л.В. Ранний восстановительный период мозгового инсульта: возможности применения холинергических препаратов. *Consilium Medicum*. 2017;19 (2.1):17-24 [Kostenko EV, Petrova LV. Early recovery period of stroke: the possibility of the use of cholinergic drugs. *Consilium Medicum*. 2017;19(2.1):17-24 (In Russ.)].
28. Голубовская О.А., Шкурба А.В., Тордия Д.Д. Коррекция полинейропатии при сахарном диабете II типа у больных хроническим гепатитом С. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2013;1(04):141-50 [Golubovskaya OA, Skurba AV, Tordiya DD. Correction of polyneuropathy in diabetes mellitus type II in patients with chronic hepatitis C. *Klinicheskaya Infektologiya i Parazitologiya = Clinical Infectology and Parasitology*. 2013;1(04):141-50 (In Russ.)]. Доступно по ссылке: [http://www.olfa.ua/admin/files/products/neomidantane/neuromedin\\_golubovska\\_2013.pdf](http://www.olfa.ua/admin/files/products/neomidantane/neuromedin_golubovska_2013.pdf)
29. Катунина Е.А. Применение ипидакрина в восстановительном периоде ишемического инсульта. *Регулярные выпуски РМЖ*. 2008;12:1633 [Katunina E.A. Application of Ipidakrin in the restorative period of ischemic stroke. *Regulyarnye Vypuski RMZh = Regular Editions of RMG* 2008;12:1633 (In Russ.)]. Доступно по ссылке: [https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Primenenie\\_ipidakrina\\_v\\_vosstanovitelnyom\\_periode\\_ishemicheskogo\\_insulyta/](https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Primenenie_ipidakrina_v_vosstanovitelnyom_periode_ishemicheskogo_insulyta/)
30. Дамулин И.В. Использование ипидакрина (аксамона) в неврологической практике. *Трудный пациент*. 2007;11(5):15-20 [Damulin IV. Use of Ipidakrin (Aksamon) in neurological practice. *Trudnyi Patsient*. 2007;11(5):15-20 (In Russ.)].
31. Bharucha AE, Low P, Camilleri M, Veil E, Burton D, Kudva Y, Shah P, Gehrking T, Zinsmeister AR. A randomised controlled study of the effect of cholinesterase inhibition on colon function in patients with diabetes mellitus and constipation. *Gut*. 2013 May;62(5):708-15. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302483. Epub 2012 Jun 7.
32. Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Соколова Е.Д. Методика многостороннего исследования личности. Москва: Фолиум; 1994. 130 с. [Berezin FB, Miroshnikov MP, Sokolova ED. *Metodika mnogostoronnego issledovaniya lichnosti* [Method of multilateralism of personality]. Moscow: Folium; 1994. 130 p. (In Russ.)].

Поступила 16.05.2018