

ФЕРМЕНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Васильев Ю. В.

ЦНИИ гастроэнтерологии, Москва

Хронический панкреатит (ХП) — группа заболеваний (вариантов ХП), при которых прогрессирование болезни приводит к развитию атрофии железистой ткани, фиброзу и замещению соединительной тканью клеточных элементов паренхимы поджелудочной железы, что в свою очередь приводит к развитию функциональной недостаточности поджелудочной железы [1]. Одна из характерных особенностей течения хронического панкреатита [2] — в начальном периоде заболевания ухудшение состояния больных проявляется преимущественно более или менее выраженным болевым синдромом, у части больных и с незначительными признаками внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. По мере прогрессирования заболевания снижается частота и выраженность болевого синдрома, вплоть до полного его исчезновения у части больных, но с нарастанием выраженности внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, на фоне которой у части больных могут появляться различной степени выраженности боли.

Предполагаемый механизм развития болевого синдрома при хроническом панкреатите это снижение интрадуоденальной концентрации трипсина, приводящее к высвобождению гастроинтестинальных гормонов, стимуляции панкреатической секреции, увеличению внутрипротокового и тканевого давления в поджелудочной железе вследствие задержки (в силу различных причин) выхода панкреатического секрета в полость двенадцатиперстной кишки.

Возникновение боли возможно и в результате действия кислотно-пептического фактора, спазма мышц в области пилородуоденальной зоны, повышения давления в желудке и в двенадцатиперстной кишке, периульцерозного воспаления, раздражения висцеральных симпатических волокон, что необходимо учитывать при выборе варианта лекарственного лечения больных.

Возникновение внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы связано с развитием деструкции ацинарных клеток (снижение синтеза ферментов), с обструкцией главного панкреатического протока, затрудняющей поступление сока поджелудочной железы в двенадцатиперстную кишку,

со снижением секреции бикарбонатов эпителием протоков поджелудочной железы, приводящее к закислению содержимого двенадцатиперстной кишки, с недостаточной активацией ферментов вследствие дефицита энтерокиназы и желчи, с дискинезией двенадцатиперстной и остальной части тонкой кишки, что приводит к нарушению смешивания ферментов с пищевым химусом.

Прогрессирование хронического панкреатита (при отсутствии адекватного лечения больных) может привести к нарушению процессов пищеварения (мальдигестия) и всасывания (мальабсорбция) — одних из довольно распространенных синдромов, значительно ухудшающих качество жизни больных. В основе прогрессирования этих расстройств лежат различные факторы, чаще всего ассоциируемые с недостаточной продукцией пищеварительных ферментов и/или снижением их активности. Возникающие при этом нарушения приводят к снижению поступления в организм больных белков, жиров, углеводов, витаминов, железа и других микроэлементов; наиболее значительно ухудшается всасывание жиров и соответственно жирорастворимых витаминов. Недостаточное количество ферментов в кишечнике может быть связано с нарушением пассажа сока по поджелудочной железе вследствие механического препятствия в ее протоках и/или в большом дуоденальном соске (обтурация конкрементом, опухолью, отеком слизистой оболочки, папилломатозными разрастаниями, рубцовым сужением).

Нарушение химизма кишечного содержимого и снижение всасывания различных веществ (углеводов, белков, жиров, электролитов, в том числе и микроэлементов), сопровождающиеся изменением количественного и качественного состава микрофлоры кишечника, обычно рассматриваются в качестве основных патогенетических звеньев развития в тонком и толстом кишечнике [1], бродильных и гнилостных процессов, нарушения трансформации тех или иных веществ, присутствующих в кишечном химусе (пищевой кашице, образующейся из пищи под воздействием соков и содержащейся в кишечнике жидкости) и приводящих к инактивации энтерокиназы, иммуноглобулинов, деконъюгации (отсоединение) желчных кислот, нарушению моторной функции кишечника и т. д.

Не акцентируя внимание на особенностях полной клинико-лабораторной и инструментальной диагностики хронического панкреатита и сопутствующих заболеваний, опубликованных ранее [3], мы сочли возможным в данном сообщении обратить внимание читателей лишь на некоторые критерии диагностики этого заболевания. Необходимо помнить, что повышение уровня амилазы в сыворотке крови отмечается обычно в первые 1–3 дня от начала обострения хронического панкреатита. Затем этот уровень снижается (при отсутствии осложнений) и становится нормальным, а уровень липазы в сыворотке крови чаще начинает повышаться лишь с 3–6 дня от начала обострения заболевания. Поэтому довольно часто (в связи с несвоевременным поступлением больных в стационар) определение уровня амилазы в сыворотке крови оказывается бесполезным (к этому времени он становится нормальным). Да и уровень липазы в сыворотке крови также может быть нормальным, что необходимо учитывать при обследовании больных. Так, по некоторым данным [4], у всех 30 больных, госпитализированных в стационар в связи с ухудшением состояния, обусловленного хроническим панкреатитом, активность амилазы и липазы в сыворотке крови была нормальной и оставалась в пределах нормы после завершения лечения.

Основное клиническое проявление (возможных при хроническом панкреатите) нарушений полостного пищеварения в тонком кишечнике — появление мальабсорбции различной частоты возникновения, интенсивности и продолжительности, с нарушением консистенции и увеличением в объеме стула, с возникновением метеоризма, появлением креатореи и стеатореи. При выделении ферментов в пределах 2–10% эти патологические нарушения выражены незначительно или умеренно. При клинически тяжелой внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы выделение ферментов уменьшается до 0,2% от нормальных показателей. Стеаторея [17] может появиться у некоторых больных и при значительно меньшем сокращении секреции липазы (15–20%), что может быть связано с составом пищи и ее объемом, а также с другими факторами (например, при наличии у больных экстрапанкреатического заболевания, или быть следствием лечения больных некоторыми лекарственными препаратами). Собственно появление стеатореи, креатореи и амилореи (наиболее типичных признаков нарушения пищеварения) свидетельствует о значительном ухудшении состояния больных. Выявление типичных для хронического панкреатита изменений копрограммы (наличие капель нейтрального жира и более 5 мышечных волокон в кале) — свидетельство наличия внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. О наличии нарушенного всасывания свидетельствует содержание жира в каловых массах, превы-

шающее 6 г. Степень всасываемости жиров достоверно коррелирует с длительностью и качеством жизни больных с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы разной степени выраженности. Нарушение всасывания жира можно заподозрить и при анализе симптомов анамнеза заболевания, а также при качественном определении жиров в кале при окраске его судановым черным. Для количественной оценки целесообразно измерять содержание жира в каловых массах, собранных в течение 72 часов. Предварительно за 24 часа (до сбора каловых масс) больным назначают диету с фиксированным содержанием жира.

ФЕРМЕНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Среди лекарственных средств, используемых в лечении больных хроническим панкреатитом, ферментные препараты занимают одно из первых мест. Эти препараты обычно получают экстракцией из органов животных, чаще всего из поджелудочной железы свиней. Основным компонентом ферментных препаратов является панкреатин — экстракт поджелудочной железы.

Синонимы панкреатина: мезим форте, мезим форте® 10000, креон® 10000, креон® 25000, панцитрат®, панкреатина таблетки (растворимые в кишечнике) 0,25 г, пензитал. Биологическая активность препаратов панкреатина обычно подбирается с учетом основных составных частей обычного питания людей [9]. В состав панкреатина входят амилаза, липаза и протеазы. Амилаза расщепляет крахмал и гликоген до дисахаридов. Липаза — основной фермент, нормализующий (улучшающий) процесс пищеварения, расщепляющий нейтральный жир (триглицериды) до моноглицеридов и жирных кислот. Протеазы — основные ингибиторы липазы (прежде всего трипсин). Активация протеаз начинается в полости двенадцатиперстной кишки, в которой под воздействием фермента энтерокиназы от трипсиногена отщепляется гексапептид, что приводит к образованию активного трипсина. Последний, собственно, и запускает механизмы активации протеаз.

Наряду с ферментными препаратами, содержащими лишь панкреатин, в настоящее время известны и комбинированные ферментные препараты, в состав которых кроме панкреатина включены также компоненты желчи и кишечные ферменты (дигестал, фестал, энзистал и др.), и/или гемицеллюлоза (нередко в разных концентрациях), а также пепсин, соляная кислота. С целью проведения систематизации ферментных препаратов, иногда среди них выделяют следующие группы [11]: 1) таблетированные ферментные препараты, содержащие

панкреатин; 2) ферментные препараты, производимые в виде капсул, содержащих микрогранулы с энтеросолюбильной оболочкой; 3) пищеварительные ферменты растительного и грибкового происхождения; 4) ферментные препараты, в состав которых включена кроме панкреатина желчь; 5) ферментные препараты, содержащие адсорбенты (симетикон или диметикон), уменьшающие выраженность метеоризма.

Действие панкреатических ферментов (при их перемещении и растворении) проявляется преимущественно в щелочной среде двенадцатиперстной кишки, меньше — в пристеночном слое слизи. При этом ферментные препараты угнетают секрецию поджелудочной железы по механизму обратной отрицательной связи.

ФЕРМЕНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Ферментные препараты широко используются населением различных стран для улучшения пищеварения при нарушениях питания, возникающих в различных ситуациях (для устранения нарушений процессов пищеварения, которые могут возникать при различных пищевых нагрузках, приводящих к появлению умеренной боли и неприятным ощущениям, возникающих в эпигастральной области, тошноты, метеоризма, расстройства стула и других диспепсических расстройств).

При решении вопроса о целесообразности использования ферментных препаратов в лечении больных необходимо учитывать как показания, так и противопоказания к их применению, как в отношении основного заболевания, так и сопутствующих заболеваний.

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ И НАЗНАЧЕНИЯ БОЛЬНЫМ ФЕРМЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

1. В терапии хронического панкреатита, как правило, ферментные препараты применяются в комплексном лечении больных в качестве заместительной ферментной терапии, особенно при развитии внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (главная цель заместительной ферментной терапии — обеспечение достаточного количества активных ферментов поджелудочной железы в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки);

2. В последние годы для уменьшения боли панкреатического происхождения рассматривается возможность использования таблетированных ферментных препаратов за счет механизма обратного торможения выработки ферментов поджелудочной железой [19, 20];

3. В начале лечения больных дозировка ферментного препарата подбирается с учетом выраженности внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, начиная с 10000 ед ли-

пазы в сутки (допускается взрослым больным до 150000 ед в сутки);

4. В принципе, суточная доза для взрослых чаще всего составляет в среднем от 30000 ед до 150000 ед; при полной внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы возможно увеличение дозы до 400000 ед/сут., что соответствует суточной потребности взрослого человека;

5. Дозировка того или иного ферментного препарата при выборе варианта лечения конкретных больных хроническим панкреатитом и длительность его применения в значительной степени зависят от состояния больных, состава ферментных препаратов, входящих в них ингредиентов, включая их дозировки и ферментативную активность;

6. Лечение больных (после подбора оптимальной дозировки ферментного препарата) проводится до получения существенно заметного положительного эффекта, с последующим постепенным снижением дозы препарата по мере улучшения состояния больных до поддерживающей дозы, а позднее до небольшой дозы ферментного препарата, применяемой по требованию;

7. Суточную дозу ферментного препарата целесообразно равномерно распределять в течение дня;

8. Ферменты (энзимы) — чувствительные белки, со временем теряющие свою чувствительность, что необходимо учитывать при лечении больных (необходимо следить за сроками пригодности к использованию ферментных препаратов в лечении больных и условиями их хранения);

9. Перед началом лечения больных ферментными препаратами всем пациентам предлагается соблюдать указания врачей по соблюдению режима и качества рекомендованного им питания, в частности, предлагается отказаться от употребления алкогольных напитков, употребления пищи, содержащей значительное количество жира (рекомендуется диета с низким содержанием жира в сочетании с лечением больных ферментными препаратами);

10. Больным рекомендуется проглатывать таблетки или капсулы ферментного препарата целиком (не разжевывая) во время приема пищи, запивая большим количеством жидкости (до стакана воды или фруктового сока);

11. Сроки и длительность назначения повторных курсов терапии хронического панкреатита определяются лечащим врачом в зависимости от состояния больных;

12. Постоянное (длительное) лечение больных тем или иным ферментным препаратом с подбором наиболее оптимальных суточных доз необходимо лишь при полной внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы;

13. Заместительную терапию панкреатическими ферментными препаратами целесообразно начинать еще до появления мальабсорбции [8];

14. Наряду с лечением больных хроническим панкреатитом ферментными препаратами при необходимости в лечении больных целесообразно использовать и другие лекарственные средства (антисекреторные, спазмолитические, нестероидные противовоспалительные препараты, витамины А, В, D, Е, К и/или октреотид или сандостатин, а также, в случае необходимости, и другие препараты).

В частности, для повышения эффективности действия ферментных препаратов и лечения больных целесообразно сочетанное использование в лечении больных ферментных и антисекреторных препаратов, особенно по нашим наблюдениям, медикаментозных препаратов, значительно ингибирующих кислотообразование в желудке (омепразол, рабепразол или эзомепразол) в терапевтических дозировках, что позволяет уменьшить кислотность в желудке и возместить недостаточность выделения карбонатов из поджелудочной железы. Менее эффективно использование в лечении больных антацидных препаратов, в состав которых входят магний или кальций, уменьшающих эффективность лечебного действия ферментных препаратов. Нецелесообразно принимать одновременно (в один прием) антацидные и ферментные препараты.

Ферментные препараты, содержащие в своем составе желчь, не следует использовать в лечении больных с хроническим панкреатитом (желчные кислоты вызывают усиление секреции поджелудочной железы; значительное содержание желчных кислот в кишечнике, возникающее при интенсивной ферментной терапии, может вызвать хологенную диарею). Нежелательно также использовать ферментные препараты и в лечении больных, страдающих хроническим гепатитом (метаболизм ферментных препаратов в печени), холестатическими заболеваниями, а также воспалительными заболеваниями толстой кишки.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Чаще всего на фоне или после лечения больных ферментными препаратами не возникает каких-либо побочных эффектов или эти побочные эффекты выражены незначительно. Однако у некоторых больных при длительном лечении большими дозами некоторых ферментных препаратов, заключенных в капсулы, возможно возникновение так называемой «фиброзирующей колопатии» [7]. Необходима осторожность при лечении больных, у которых отмечается повышенная чувствительность к белкам свиней (такие больные в практике работы врачей встречаются относительно редко).

МЕЗИМ® ФОРТЕ 10000

Одним из ферментных препаратов, в последнее время привлекающих внимание врачей, является Мезим® форте 10000 (таблетки, покрытые кишеч-

норастворимой оболочкой, содержащий липазы 10000 ЕД Ph. Eur., амилазы 750 ЕД Ph. Eur., протеазы 375 ЕД Ph. Eur.). Препарат относится к фармакотерапевтической группе пищеварительных ферментов, основное фармакологическое свойство которого — компенсация внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Входящие в состав препарата ферменты (липаза, амилаза и протеаза) облегчают переваривание жиров, углеводов и белков, что способствует их более полному всасыванию в тонком кишечнике.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕЗИМА® ФОРТЕ

1. Недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы при хроническом панкреатите, муковисцидозе и других заболеваниях;
2. Хронические воспалительно-дистрофические заболевания желудка, кишечника, печени и желчного пузыря;
3. Состояния после резекции или облучения этих органов, сопровождающиеся нарушениями переваривания пищи, метеоризмом, диареей (в составе комбинированной терапии);
4. Для улучшения переваривания пищи у лиц с нормальной функцией желудочно-кишечного тракта при погрешностях в питании;
5. Подготовка больных к рентгенологическому и ультразвуковому исследованию органов брюшной полости.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определенный научно-практический интерес представляют данные, полученные различными исследователями при использовании Мезима® форте 10000. В частности, при использовании этого препарата по 2 таблетке 3 раза в день во время еды установлено [15], что применение Мезима® форте 10000 привело к устранению или уменьшению интенсивности болевого синдрома различной степени выраженности у 20 из 26 больных хроническим панкреатитом (77%), в том числе и с сопутствующими внешнесекреторными нарушениями поджелудочной железы к 3–4 дню от начала приема препарата. Оценка эффективности лечения больных, проведенная непосредственно больными, показала следующее: 13 больных признали лечение хорошим, 5 больных — удовлетворительным и 3 больных — неудовлетворительным.

По другим данным [13], лечение 45 больных с умеренной тяжестью течения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, получавших Мезим® форте 10000 по 2 таблетке 3 раза в день

во время еды в течение одного месяца, привело (со слов больных) к улучшению своего состояния к 7-у дню лечения: частота стула уменьшилась в среднем с 4–5 до 2 актов дефекации в сутки. Расходы, связанные с лечением больных этим препаратом по сравнению с инкапсулированными препаратами с эквивалентным содержанием липазы, уменьшились примерно в 1,5 раза.

Лечение больных хроническим панкреатитом без тяжелых проявлений внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы Мезимом® форте по 1 таблетке 3 раза в день во время еды в течение 4 недель показало [14], что этот препарат может использоваться в качестве монотерапии у лиц, страдающих болевой формой хронического панкреатита с умеренными нарушениями внешнесекреторной функции поджелудочной железы.

Обследование и лечение Мезимом® форте 10000 проведено в ЦНИИГ [4.] 30 больным в возрасте от 33 до 60 лет, большинство из которых составили женщины (26). Оценка болевого синдрома проведена по 4-балльной шкале, согласно которой 0-я степень соответствует отсутствию болевого синдрома, 1-я степень — наличию слабо выраженного, 2-я степень — умеренно выраженному и 3-я степень — резко выраженному болевому синдрому. До начала лечения у 10,4 % больных отмечены слабо выраженные боли, у 58,6% больных — умеренные, и у 30% больных — резко выраженные боли в верхней половине живота, преимущественно в правом подреберье.

На фоне комплексной общепринятой терапии с применением в лечении больных хроническим панкреатитом антисекреторной терапии и Мезима® форте 10000 по 2 таблетке 3 раза в день в течение трех недель значительно уменьшились клинические проявления хронического панкреатита, включая выраженность болевого синдрома, метеоризм, частота стула. При этом выявлена коррекция ряда биохимических процессов в желудочно-кишечном тракте, связанных с нарушением внешнесекреторной функции поджелудочной железы. У большей части больных со стеатореей лечение Мезимом® форте 10000 приводило к выраженным изменениям метаболической активности бактериальной микро-

флоры, что привело к улучшению количественного и качественного состава желчных кислот.

В доступной отечественной литературе имеется достаточно много публикаций, утверждающих, что те или иные ферментные препараты устраняют боли, ассоциируемые хроническим панкреатитом. Однако это не совсем верно. По нашим наблюдениям, ферментные препараты, использованные в виде монотерапии, устраняют лишь незначительные или умеренные абдоминальные боли, для устранения выраженной и/или длительно беспокоящей больных боли необходимо комплексное лечение больных хроническим панкреатитом, в котором использование ферментных препаратов имеет положительную роль.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МЕЗИМА® ФОРТЕ

Не отличаются от противопоказаний к другим ферментным препаратам, содержащим панкреатин: повышенная чувствительность к компонентам препарата, острый панкреатит и хронический панкреатит в стадии обострения. Очевидно, нецелесообразно пытаться использовать Мезим® форте 10000, как и другие ферментные препараты, в лечении больных острым гепатитом, тяжелыми нарушениями функции печени, возможных при других различных заболеваниях, при печеночной коме, механической желтухе, острых приступах желчнокаменной болезни, эмпиеме желчного пузыря.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ доступных литературных и собственных данных свидетельствует, что Мезим® форте 10000 следует рассматривать как один из эффективных ферментных препаратов, который целесообразно использовать в комплексном лечении больных хроническим панкреатитом в стадии вялотекущего течения для устранения умеренно или незначительно выраженного болевого синдрома и/или внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, а также при хроническом панкреатите в стадии ремиссии в виде монотерапии по требованию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев, Ю. В. Болезни органов пищеварения. Блокаторы H2-рецепторов гистамина/Ю. В. Васильев. — М., «Дубль Фрейд». 2002. 93 с.
2. Васильев, Ю. В. Хронический панкреатит: диагностика и лечение/Ю. В. Васильев//Лечащий врач. 2005. № 2. С. 10–13.
3. Васильев, Ю. В. Дифференцированный подход к антисекреторной терапии хронического панкреатита, сочетающегося с язвенной или с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью/Ю. В. Васильев//РМЖ. Болезни органов пищеварения. 2005. Том 7. № 2. С. 57–60.
4. Винокурова, Л. В. Применение препарата мезим форте 10000 при хроническом панкреатите/Л. В. Винокурова, С. Ю. Сильвестрова, О. В. Астафьева//Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. 2004. № 3. С. 35–39.
5. Григорьев П. Я., Харьковский Н. Н., Э. П. Яковенко с соавт. Дигестал в лечении больных с кишечной диспепсией.//Фармакотерапия нарушений внешнесекреторной функции поджелудочной железы (Материалы симпозиума, г. Москва, 31 мая 1983 г.). — Белград, 1983. — С. 38–43.
6. Джанашия, Е. А. Оценка эффективности пензитала в лечении хронического панкреатита/Е. А. Джанашия, А. В. Калинин//Клинич. перспективы гастроэнтерол. 2004. № 4. С. 27–29.
7. ДиМагно, Ю. П. Осложнения хронического панкреатита/Ю. П. ДиМагно//Россиск. ж-л гастроэнт., гепатол., колопрокт. 1998. № 5. С. 90–93
8. Захарова, И. Н. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы/И. Н. Захарова, Н. А. Коровина, Н. Е. Малова//Вопросы современной педиатрии. 2003. Том 2. № 5. С. 2–8.
9. Карамышева, Е. И. Использование панцитрата в заместительной терапии экзокринной недостаточности поджелудочной железы/Е. И. Карамышева, Е. Г. Лобанова//Экспер. и клин. гастроэнтерология. 2002. № 4. С. 47–50.
10. Минишкин, О. Н. Применение препарата пензитал у пациентов с хроническим панкреатитом/О. Н. Минишкин, Л. В. Масловский, А. В. Сергеев//РМЖ. Болезни органов пищеварения. 2005. Том 7. № 2. С. 70–73.
11. Охлобыстин, А. В. Применение препаратов пищеварительных ферментов в гастроэнтерологии/А. В. Охлобыстин//Клинич. перспективы гастроэнтер., гепатол. 2001. № 2. С. 34–37.
12. Попова, Т. Н. Эффективность препарата «Микразим 190000 ЕД» в лечении обострения хронического панкреатита с преобладанием болевого синдрома/Т. Н. Попова, Е. А. Джанашия, А. Ф. Логинови др.//Клинич. перспективы гастроэнтерол. 2007. № 2. С. 1–8.
13. Ткаченко, Е. И. Терапия экзокринной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом/Е. И. Ткаченко, Ю. П. Успенский, И. Г. Пахомова//Гастроэнтерология. Приложение. 2006. № 2. С. 2–7.
14. Шифрин, О. С. Ферментные препараты в лечении внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы/О. С. Шифрин//Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2007. № 1. С. 14–22
15. Шифрин, О. С. Клиническое применение препарата Мезим® форте 10000 при болевой форме хронического панкреатита/О. С. Шифрин, Е. Ю. Юрьева//Российск. ж-л гастроэнт., гепатол., колопрокт. 2004. № 5. С.
16. Энциклопедия лекарств. Регистр лекарственных средств в России. — ЛЭНС. 2000. 7-е издание.
17. Beger, H. G. The Pancreas/H. G. Beger et al. (Eds)//Blackwell Science, Oxford. Vol. 1 and 2. 1998.
18. Di Mango, E. P. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency./ E. P. Di Mango, V. L. Go, W. Y. Summerskill//N. Eng. J. Med. 1973. Vol. 288. P. 813–815.
19. Malesci, A. No effect of long term treatment with pancreatic extract on recurrent abdominal pain in patient with chronic pancreatic/A. Malesci, E. Gala//Scand. J. Gastroenterol. 1995. Vol. 30. P. 392.
20. Treatment of pain in chronic pancreatitis: AGA Medical Position Statement//Gastroenterology. 1998. Vol. 115. P. 763–764.