

Панкреатическая недостаточность у пожилых. Подходы к лечению

И.Г.Пахомова
СЗГМУ им. И.И.Мечникова, С.-Петербург

Инволюция органов пищеварения обычно носит медленно развивающийся характер, возникает индивидуально на разном возрастном этапе и, безусловно, зависит от образа жизни и правильного питания человека. Возрастная деструкция поджелудочной железы начинается уже после 40 лет. Общее количество ацинарной ткани у пожилых может снижаться до 30-40% от начального объема. В результате, инволюционные изменения могут приводить к развитию так называемого «гипоферментного панкреатита». В статье описываются особенности течения хронического панкреатита у пожилых лиц и методы медикаментозной коррекции этого состояния.

Ключевые слова: поджелудочная железа, старение, хронический панкреатит.

Pancreatic insufficiency in elderly. Approaches to the treatment

I.G.Pakhomova
I.I.Mechnikov NWSMU, St.Petersburg

Involution of digestive system is mostly a slow evolving process which comes out at different age, depending on patient's lifestyle and diet. Aging of the pancreas begins after the age of 40. The total amount of acinar tissue in the elderly may reduce to 30-40% of the initial volume. Such aging changes lead to so-called "hypoenzyme pancreatitis". The article reviews clinical features of chronic pancreatitis in elderly and the ways of its therapeutic correction.

Keywords: pancreas, aging, chronic pancreatitis.

Общеизвестно, что старение населения является одним из основных демографических показателей в структуре общества. Согласно статистическим данным, количество пожилых людей в мире растет [12]. Доля лиц старше 65 лет (как известно, по классификации Всемирной организации здравоохранения – ВОЗ, пожилой возраст начинается с 65 лет) составляет 11,8–21,9% от общей численности населения в таких странах, как США, Великобритания, Россия.

Старение организма человека – это наследственно запрограммированное биологическое явление, приводящее к ограничению приспособительных возможностей организма и развитию возрастной патологии. Старение организма сопровождается серьез-

ной инволюционной перестройкой органов, в том числе и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), начинающейся уже в возрасте 40–50 лет. Физиологическая старость не осложнена каким-либо патологическим процессом, это старость практически здоровых пожилых и старых людей. Вместе с тем, в пожилом, и, особенно, в старческом возрасте частота заболеваний внутренних органов значительно возрастает. Ими страдает более 90% лиц этого возрастного периода. Треть всех обращений пожилых людей к врачам связана с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, среди которых лидирующие позиции занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС). При этом в большинстве случаев имеют место генерализованный атеросклероз, микроциркуляторные нарушения (травма, ишемия, тромбоз, в том числе на фоне гиперкальциемии и жировой эмболии), приводящие к хронической ишемии всех органов и потере основных их функций. Данные изменения приобретают особую актуальность для функционирования органов ЖКТ, особенно при наличии уже имеющейся патологии.

Инволюция органов пищеварения у лиц пожилого и старческого возраста, как правило, носит медленно развивающийся характер, возникает индивидуально на разном возрастном этапе и, безусловно, зависит от образа жизни и правильного питания человека. При этом ведущее значение в процессе пищеварения отводится поджелудочной железе (ПЖ), участвующей в ферментативном расщеплении сложных молекул пищи (белков, жиров, углеводов) на простые для их последующего всасывания. ПЖ является одним из первых органов, которые при длительной ишемии отвечают снижением функциональной активности. Возрастная деструкция ПЖ начинается уже после 40 лет и заключается в развитии изменений сосудов органа (гиперплазия внутренней эластической мембраны, периваскулярный фиброз) с их сужением или облитерацией, склерозе стенок протоков, их обструкции, пролиферации эпителия, кистозного перерождения и нарушении выделения секрета, прогрессирующей атрофии ткани органа, замещении секреторных клеток соединительной тканью с появлением междолькового и внутريدолькового фиброза. Общее количество ацинарной ткани ПЖ снижается до 30–40% от начального объема с распределением паренхиматозных очагов в центре органа. В результате, инволюционные изменения могут приводить к развитию так называемого «гипоферментного панкреатита», когда отмечается снижение ферментативной активности ПЖ, уменьшение содержания бикарбонатов и объема панкреатического сока. Ухудшается интенсивность и качество пищеварения: происходит неполное переваривание белков, жиров, углеводов. Организм не способен усвоить непереваренные компоненты пищи, что приводит к хроническому дефициту незаменимых питательных веществ. Кроме того, нельзя не отметить и факт уменьшения количества и активности бета-клеток островкового аппарата ПЖ и числа рецепторов к инсулину, приводящий к развитию инсулинорезистентности с последующим нарушением углеводного, жирового и белкового обмена.

Возрастные морфофункциональные изменения в структуре ПЖ определенным образом влияют на развитие и клиническое течение хронического пан-

Сведения об авторе:

Пахомова Инна Григорьевна – к.м.н. доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней СЗГМУ им. И.И.Мечникова

Мезим® 10 000

Лечение хронического панкреатита*:

- купирование панкреатической боли
- компенсация внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы

креатита (ХП). При этом (наряду с ишемическим компонентом) сохраняют свою значимость такие этиологические факторы, как алкоголь, курение, патология желчевыводящих путей и двенадцатиперстной кишки, и, безусловно, нарушения в питании (частые алиментарные погрешности, перекармливание и т.д.).

Важно подчеркнуть, что особенности клинического течения ХП часто определяются его сочетанием с другими заболеваниями в условиях полиморбидности пожилых пациентов. Данного рода сочетания, как правило, способствуют большей торпидности клинического течения панкреатита, а нередко и ростом числа осложнений. Так, по данным проведенного нами исследования, установлено, что ХП, сочетающийся с гипертонической болезнью (ГБ), по сравнению с изолированной формой заболевания характеризуется большей выраженностью болевого абдоминального и диспептического синдромов с тенденцией к более длительным обострениям и более низкой эффективностью базисной терапии [5]. Как известно, одним из основных компонентов развития метаболических нарушений при ГБ является перекисное окисление липидов, что, в свою очередь, способствует ухудшению ферментно-ингибиторного дисбаланса, включаясь в порочный круг патогенеза панкреатита [6]. Кроме того, накопление липоперекисей вызывает ряд серьезных патологических феноменов: цитотоксический эффект, повреждение клеток эндотелия, отрицательное инотропное действие на миокард. Активация перекисного окисления липидов неразрывно связана с липидным обменом, приводит к модификации холестерина липопротеинов низкой плотности, повышающей их атерогенные свойства, что способствует повреждению эндотелия сосудов, развитию и прогрессированию атеросклероза. Причем, при постепенном атеросклеротическом сужении сосудов развивается ишемический компонент (о котором уже говорилось выше), либо усугубляется его течение.

Особенностью клинического течения ХП в сочетании с ИБС является синдром гипервязкости крови, который сопровождается систоло-диастолической дисфункцией желудочков сердца, формированием умеренной легочной гипертензии и умеренным нарушением газового состава крови, что приводит к нарушениям в системе гемостаза и развитию ишемии и фиброза ткани ПЖ, ухудшению состояния больного и снижению качества его жизни [3, 7]. Сопутствующие ХП обструктивные заболевания легких на фоне ухудшения вентиляции и газообмена, нарушения гемостаза также влияют на клиническое течение и рецидивы ХП [2].

Данный факт распространяется и на совместное течение заболеваний органов пищеварения. Так, в условиях сочетания ХП и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, либо ХП и хронического холецистита (как калькулезного, так и бескаменного) существенно отягощается течение патологического процесса [2]. При этом повышается риск развития осложнений (гастродуоденальное кровотечение и т.д.). По данным некоторых исследований, нередко встречается сочетанное течение ХП и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [1].

Известно, что у больных ХП биологические ритмы основных физиологических и метаболических функций во многом зависят от этиологических и патогенетических факторов, которые вызывают ХП и его рецидивы [2]. Так, при ХП существует активация сезонных колебаний перекисидации липидов с октября по март со снижением активности поздней вес-

Диагноз:
Хронический панкреатит

Назначения:
Мезим форте 10000 №20



* Шифрин О. С., Ивашкин В. Т. Роль ферментных препаратов в лечении пациентов с болевой формой хронического панкреатита // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2009, №3

ной и летом. В этой связи важно, что у лиц пожилого возраста возможности антиоксидантной системы организма снижаются в конце лета, осенью и зимой.

В условиях сочетания ХП с ИБС и ГБ прежде всего необходимо учитывать процессы нарушения микроциркуляции и ишемии в ПЖ, которые крайне редко бывают изолированными [3]. В итоге ХП у лиц с ГБ и ИБС может протекать в виде как минимум двух клинических вариантов.

Первый вариант развивается в рамках абдоминального ишемического синдрома. Клинические проявления будут зависеть от выраженности атеросклеротического процесса в чревном стволе и его ветвях. При этом болевой синдром может носить внезапный и интенсивный характер неопределенной локализации, переходить в постоянную боль в верхнем отделе живота (плохо поддающиеся лечению), которые провоцируются приемом пищи, физической или психической нагрузкой и сопровождаются тошнотой, многократной рвотой при отсутствии признаков ферментной токсемии. [17]. У 2/3 больных отмечается иррадиация чаще всего в поясничную и лопаточную области. Часто беспокоят дискомфорт в животе, тяжесть в эпигастрии, метеоризм. В период болевого приступа повышается содержание панкреатических ферментов в сыворотке крови. Ситуация может усугубляться приемом большого количества алкоголя. По мере прогрессирования атрофии паренхимы приступы болей урежаются, а прогрессируют явления функциональной недостаточности ПЖ с учащением стула, похуданием, инсулярной недостаточностью.

Вместе с тем, ХП с ишемическим компонентом может протекать без предшествующего выраженного болевого синдрома, когда нарастают симптомы гипоферментемии, которые часто сопровождаются эндокринной недостаточностью ПЖ вплоть до развития панкреатогенного сахарного диабета с соответствующей клинической симптоматикой [2].

При билиарнозависимом варианте ХП у данной категории больных отмечается более тяжелое течение с частыми рецидивами, биохимические сдвиги более выражены (чаще отмечается повышение уровня глюкозы крови, амилазы в моче и трипсина в сыворотке крови). Характерно сочетание болей в животе: в эпигастриальной области, в правом, а также в левом подреберье, чаще отмечается рвота.

Клиническая картина, обусловленная нарушенным пищеварением независимо от причины последнего, имеет сходные проявления, а именно: вздутие живота, избыточное газообразование, ощущение переливания и урчания в животе, неустойчивый стул. В более выраженных случаях – полифекалия, стеаторея, диарея, похудание, признаки дефицита жирорастворимых витаминов. Если же имеется моторная дисфункция тонкой и толстой кишки с явлениями гипо- и атонии, гиперхлоргидрия, явления холестаза, то у таких пациентов нередко наблюдается склонность к хроническому запору. Вместе с тем, «яркая» клиническая картина отмечается лишь у небольшого числа пациентов при тяжелых нарушениях функции поджелудочной железы (при экзокринном дефиците более чем на 90%).

Принимая во внимание тот факт, что нарушение функционального состояния ПЖ не всегда сопровождается грубыми изменениями ее морфологического строения, общеизвестные методы инструментальной диагностики (компьютерная томография, ядерно-магнитный резонанс, ангио- и рентгенография, ультразвуковое исследование) либо совсем малоинформативны в оценке состояния внешней сек-

реции ПЖ, либо позволяют лишь косвенно судить о ней [11]. Тем не менее, использование инструментальных методов исследования позволяет оценить состояние органов, имеющих важное значение в развитии панкреатической недостаточности вторичного генеза.

Наиболее простым и доступным способом лабораторной оценки эффективности пищеварительных процессов служит копрологическое исследование, которое до настоящего времени не потеряло своей актуальности [9]. При функциональной недостаточности ПЖ, сопровождающейся дефицитом или снижением активности панкреатических ферментов, нарушается процесс расщепления и всасывания пищевых веществ в кишечнике, что проявляется «полифекалией», сероватым оттенком и «жирным блеском» каловых масс с неприятным зловонным запахом. Наиболее ранними признаками экзокринной недостаточности ПЖ считают «стеаторею» или наличие в кале нейтрального жира (стеаторея 1-го типа), жирных кислот, мыл (стеаторея 2-го типа), первого и второго вместе (стеаторея 3-го типа). «Креаторея» – это большое количество в кале мышечных волокон (++) или (+++), которые появляются в более поздние сроки заболевания (в норме определяются в незначительном количестве). Появление «амилореи», или зерен крахмала, свидетельствует о нарушении расщепления углеводов. У больных с панкреатической недостаточностью встречается довольно редко в связи с высокой активностью амилазы кишечника.

Специфическим маркером оценки нарушения экзокринной функции ПЖ является эластаза 1 в кале. Копрологическая эластаза абсолютно специфична для ПЖ и не детектируется ни в каких других органах или тканях. В отличие от других энзимов (амилаза, химотрипсин), экскретируемых поджелудочной железой, эластаза 1 в процессе пассажа по кишечному тракту не подвергается даже минимальной деградации и выделяется в фекальные массы в неизменном, интактном состоянии. Важно отметить, что проведение эластазного теста позволяет не отменять ферментативную терапию. Показатели теста находятся в следующем диапазоне значений:

- в норме активность эластазы 1 в стуле у детей старше 1 мес и взрослых составляет более 200 мкг/г кала;
- колебания активности эластазы 1 в стуле от 100 до 200 мкг/г кала свидетельствуют об умеренной степени экзокринной недостаточности ПЖ;
- снижение показателя активности эластазы 1 в стуле менее 100 мкг/г кала выявляет тяжелую степень панкреатической недостаточности [18].

Проблема коррекции панкреатической недостаточности ПЖ остается актуальной и у практических врачей вызывает определенные затруднения, главным образом связанные с отсутствием единых методических подходов к длительности назначения ферментов, выбору ферментного препарата, расчету разовой и курсовой дозы. Терапия проводится по нескольким направлениям: отказ от употребления алкоголя; соблюдение диеты с низким содержанием жира (до 50–75 г/сут) и частым приемом пищи в небольших количествах; купирование боли; ферментная заместительная терапия, борьба с витаминной недостаточностью; лечение эндокринных нарушений.

Вместе с тем, важно подчеркнуть, что одним из наиболее важных вопросов лечения больных с сочетанной патологией является проблема преодоления полипрагмазии, особенно актуальной в терапии лиц

пожилого возраста. При этом необходимо учитывать факт выбора лекарственных препаратов с учетом не только клинико-патогенетических, но и социально-экономических факторов. Следовательно, речь должна идти о назначении препаратов с суммационным клиническим эффектом. Примером такого подхода в панкреатологии является полиферментная терапия, когда возможно назначение ферментных препаратов не только в варианте заместительной терапии, но и для купирования боли панкреатического происхождения за счет механизма обратного торможения выработки ферментов ПЖ.

Результаты ряда зарубежных исследований показали уменьшение выраженности болевого абдоминального синдрома на фоне приема полиферментных препаратов [14]. При этом, обосновывается, в частности, точка зрения о том, что таблетированные полиферментные препараты имеют определенные преимущества в купировании болевого абдоминального синдрома, поскольку активация содержащихся в них энзимов начинается непосредственно в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки, что способствует быстрейшему созданию функционального покоя ПЖ и стиханию абдоминальной боли панкреатического происхождения [8, 16]. Кроме того, необходимо подчеркнуть, что алгоритм лечения ХП с болевым синдромом, предложенный в 1998 г. Американской Гастроэнтерологической Ассоциацией, ориентирует врача на использование именно таблетированных ферментных препаратов [16].

Важно отметить использование полиферментных препаратов и в варианте собственно заместительной терапии для купирования недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ. Показаниями являются: стеаторея, метеоризм, похудание. Выбор ферментного препарата основывается на высоком содержании липазы, наличии защитной кислотоустойчивой оболочки, обладании максимумом действия при pH 5–7, отсутствии желчных кислот в составе препарата (желчные кислоты вызывают усиление секреции ПЖ, а также хологенную диарею). При этом необходимо отметить, что липаза является «лимитирующим» ферментом в составе ферментных препаратов, и при приеме панкреатина только 8% липазы достигают тощей кишки в активной форме, необходимой для обработки химуса. Следовательно, для обеспечения гидролиза нейтрального жира активная липаза должна быть не менее 10 000 ЕД. Показателями того, что доза пищеварительных ферментов является адекватной, служат: увеличение массы тела, нормализация стула (менее 3 раз в день, нормальной консистенции), уменьшение или купирование вздутия живота.

Вместе с тем, при назначении ферментов необходимо учитывать и выраженность внешнесекреторной недостаточности, поскольку при относительно незначительном снижении выработки эндогенной липазы и отсутствии выраженной диареи прием с препаратом чрезмерно высоких доз липазы может привести к запору.

На российском фармацевтическом рынке панкреатические ферменты присутствуют в двух наиболее применяемых формах выпуска: таблетки и капсулы, которые с учетом эквивалентных доз панкреатина могут оказывать влияние на эффективность терапии экзокринной недостаточности ПЖ. В настоящее время не до конца решенным остается вопрос о том, какие препараты панкреатина – микрогранулированные (капсулированные) или таблетированные – предпочтительны для лечения.

В свете освещаемой проблемы панкреатической недостаточности именно у пожилых пациентов хотелось затронуть вопросы не только клинической эффективности назначаемых лекарственных препаратов, но профиля их безопасности. Как уже было отмечено выше, у больных данной категории зачастую имеется полиморбидный фон, когда отмечается снижение функции основных органов и систем, в том числе и выделительной. Как известно на сегодняшний день, в ферментных препаратах, представленных в виде энтеросолюбильных микросфер, содержатся соединения фталата. Согласно экспериментальным данным, фталаты чрезвычайно вредны для почек, печени, дыхательной и репродуктивной системы [15]. При этом, использование таблетированных форм данных лекарственных средств вполне отвечает требованиям эффективности и безопасности, особенно у пожилых пациентов.

Среди таблетированных ферментных препаратов с кислотоустойчивой оболочкой широкое применение в лечении различных форм ХП находит препарат Мезим® форте 10000. Кислотоустойчивая оболочка таблетки Мезим® форте 10000 не растворяется под действием соляной кислоты в желудке и тем самым предохраняет содержащиеся в препарате энзимы от инактивации. Растворение оболочки и высвобождение ферментов происходит при значениях pH близких к нейтральным, что имеет место в проксимальных отделах двенадцатиперстной кишки.

В зависимости от наличия и/или преобладания болевого синдрома и экзокринной недостаточности ПЖ, может быть использован ряд вариантов и режимов дозирования ферментного препарата Мезим® форте 10000. Для купирования абдоминальной боли у больных ХП Мезим® форте 10000 следует назначать по 1–2 таб. 3 раза в день (во время каждого основного приема пищи). По 2 таблетки на каждый прием пищи показаны при выраженном болевом синдроме, когда увеличение концентрации вводимых per os в составе ферментного препарата протеаз будет способствовать скорейшему достижению желаемого клинического эффекта. Критерий прекращения лечения Мезим® форте 10000 при изолированном болевом синдроме – стойкое купирование болей (обычно этого удается достичь к 10–14 дню от начала лечения). В дальнейшем возможен прием препарата в режиме on demand (по требованию). При сочетании у больного хроническим панкреатитом болевого абдоминального синдрома и синдрома экзокринной недостаточности поджелудочной железы именно последний будет определять длительность заместительной полиферментной терапии вплоть до необходимости в тяжелых случаях выраженной внешнесекреторной недостаточности постоянного приема Мезим® форте 10000. Наш опыт показывает, что применение Мезим® форте 10000 по клинической эффективности в коррекции легкой и умеренной степени выраженности экзокринной недостаточности ПЖ не уступает препаратам капсулированного панкреатина.

Особого внимания заслуживает работа украинских авторов, в которой оценивалась эффективность и безопасность препарата Мезим® форте 10000 у пожилых больных (n=56) в возрасте 74±3,7 года, находящихся на лечении по поводу ИБС в сочетании с ХП [4]. Мезим® форте 10000 назначался 3 раза в день за 15 мин до еды. Эффективность препарата изучали по регрессу основных симптомов нарушения пищеварения (боль в животе, метеоризм) и содержания нейтрального жира и жирных кислот в копрограмме. Согласно полученным результатам, почти у 69,6% пациентов исчез метеоризм, у 21,4% отмечены незначи-

тельные проявления вздутия живота, метеоризм средней степени выраженности сохранился только у 8,9% пациентов. Болевой синдром на фоне лечения препаратом Мезим® форте 10000 купировался полностью у 62,5% пациентов, у 32,1% к концу проводимой терапии болевой синдром был слабо выражен. Умеренный болевой синдром сохранился у 3,5% пациентов. При этом было отмечено, что ни один пациент не прекратил лечения из-за плохой переносимости препарата. Переносимость препарата была хорошей и удовлетворительной. Клинические данные были подтверждены нормализацией показателей копрограммы. Полученные данные позволили авторам сделать вывод, что Мезим® форте 10000 можно рекомендовать как высокоэффективный и безопасный препарат для лечения ХП у пожилых пациентов для купирования абдоминального болевого и диспептического синдромов, полноценной коррекции синдрома мальабсорбции / мальдигестии.

Вместе с тем, важно подчеркнуть необходимость применения ферментных препаратов в небольших поддерживающих дозах у ряда пациентов пожизненно, когда при достижении компенсации и нормализации процессов пищеварения основная причина остается, а только диетической коррекции недостаточно, например, при инволюционных изменениях ПЖ (о чем говорилось выше). На сегодняшний день среди ряда врачей и пациентов распространены мифы о том, что длительное (более 3 нед) применение заместительной полиферментной терапии приводит к снижению или утрате собственной ферментобразующей функции ПЖ. Представления о возможном снижении функциональной активности органа при длительном приеме ферментных препаратов не имеют никакой научной основы, поэтому они не должны распространяться, так как вызывают негативное отношение пациента к врачебным рекомендациям. В то же время, преждевременное прекращение приема препарата устраняет полученный терапевтический эффект и симптомы заболевания возобновляются.

Учитывая сочетанное течение ХП и кардиологической патологии, пациентам по поводу последней назначается и кардиотропная терапия. В это связи хотелось отметить, что применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в комплексной фармакотерапии ХП, сочетающегося с ГБ, по сравнению со схемой лечения, содержащей β-адреноблокаторы, повышает клиническую эффективность лечения заболевания, способствует уменьшению выраженности метаболических нарушений, обеспечивает улучшение показателей психологического статуса и повышение качества жизни пациентов, а при пролонгированном приеме – поддержание более стойкой ремиссии заболевания [5].

Коррекция эндокринной недостаточности ПЖ зависит от уровня гликемии, характера питания больного, количества потребляемых углеводов и физической активности. Назначаются пероральные сахароснижающие препараты, при необходимости – дробное введение простого инсулина (доза обычно не превышает 30ЕД). Не следует снижать уровень глюкозы крови ниже 4,5 ммоль/л из-за опасности гипогликемии.

Таким образом, пожилые пациенты – это особая категория больных, требующая соответствующего терапевтического подхода к коррекции той или иной патологии, особенно в ситуации сочетанного течения заболеваний. Выбор ферментного препарата, его дозировку и продолжительность курса должны осуществляться с учетом как возрастных, так и индивидуальных особенностей каждого пациента. При этом, таблетированные ферментные препараты с кишечнорастворимой оболочкой могут вполне обоснованно являться препаратами выбора, применяющиеся как в классическом, ставшем уже каноническим, варианте собственно заместительной терапии, так и для купирования болевого абдоминального синдрома путем торможения панкреатической секреции и создания условий физиологического покоя ПЖ.

Литература

1. Губергриц Н.Б., Крюк Н.А. Особенности лечения больных хроническим панкреатитом в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Гастроэнтерол. Спб.: 2007; 1–2: 114.
2. Губергриц Н.Б., Христинич Т.Н. Клиническая панкреатология. Донецк: Лебедь, 2000; 412.
3. Кашкина Е.Н., Осадчук М.А., Киричук В.Ф. Клиническая картина и агрегационные свойства тромбоцитов у больных с ишемической формой хронического панкреатита. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1999; 5: 33–35.
4. Козачок Н.Н., Селюк М.Н., Бычкова С.А. Особенности лечения хронического панкреатита у лиц пожилого возраста. Новости медицины и фармации в Украине. 2007; 13: 219.
5. Пахомова И.Г. Клинико-психосоматические особенности и качество жизни больных рецидивирующей формой хронического панкреатита, сочетающегося с гипертонической болезнью: Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.: 2003; 23.
6. Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Метаболический синдром: патогенетические взаимосвязи и направления коррекции. Кардиология. 2001; 3: 4–8.
7. Успенский Ю.П. Проблема сочетанной патологии в клинике гастроэнтерологии: возможности преодоления полипрагмазии. Гастроэнтерол. Спб.: 2005; 3–4: 33–36.
8. Шифрин О.С., Юрьева Е.Ю. Клиническое применение препарата Мезим® форте 10000 при болевой форме хронического панкреатита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2004; 5: 54–58.
9. Яковенко А.В. Клиника, диагностика и лечение хронического панкреатита. Клиническая медицина. 2001; 9: 15–20.
10. Allnice. Inform, 20 августа 2005 г.
11. Lankisch P.G., M. Buchler, J. Mosser et al. A Primer of Pancreatitis. Springer. Berlin, 1997.
12. smed.ru Питание людей пожилого и старческого возраста.
13. <http://www.dkma.dk/> Recommendations for medicinal products containing dibutyl phthalate
14. Ramo D.J. et al. Self-administration of enzyme substitution in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency. Scand. J. Gastroenterol. 1989; 24: 688.
15. Subscribe.Ru. Ядовитая косметика (29.05.06).
16. Treatment of pain in chronic pancreatitis: AGA Medical Position Statement. Gastroenterology. 1998; 115: 763–764.
17. Tytgat G.N.J., Bruno M.J. Chronic pancreatitis. London: T.M.I. Publ.Ltd., 1996: 36–38.
18. Walkowiak J., Cichy W.K., Herzig K.H. Gastroenterol. 1999; 2: 202–207.



БЕМИПАРИН ЦИБОР®

**Современный выбор для профилактики
венозной тромбоземболии**

- **Оптимальный фармакологический профиль***
- **Выраженный антитромботический эффект. Минимальный риск развития кровотечений***
- **Удобство применения в клинической практике**



* Planes A; Expert Opin Pharmacother 2003; 4(9):1551-61



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

СКОРАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ



Холитилин®

Скорая помощь в реабилитации пациентов после инсульта и черепно-мозговой травмы

Холитилин® (холина альфосцерат) – нейрометаболический стимулятор нового поколения, за счет наличия 40,5% метаболитически защищенного холина обеспечивает улучшение когнитивных и двигательных функций у пациентов перенесших инсульт и черепно-мозговую травму*

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

* Barbagallo Sangiorgi G., Barbagallo M., Giordano M., Meli M., Panzarasa alpha-Glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial. Ann N Y Acad Sci. 1994 Jun 30; 717: 253–69
Никонов В.В. Коррекция холинергической недостаточности у больных с острой и хронической цереброваскулярной патологией. Газета «Новости медицины и фармации» Неврология (413) 2012 (тематический номер)