

УДК 616.37-002.2-06:616.381-009.7]-085.355

Патогенетическое обоснование применения полиферментных препаратов при лечении болевого синдрома у больных хроническим панкреатитом

Ю.П. Успенский, И.Г. Пахомова

(Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова)

Pathogenetic substantiation of enzymes at treatment of pain syndrome at chronic pancreatitis

Yu.P. Uspensky, I.G. Pakhomova

Цель обзора. Представить материалы о причинах и особенностях лечения болевого синдрома при хроническом панкреатите.

Последние данные литературы. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в современной диагностике и фармакотерапии, проблема хронического панкреатита относится к числу самых сложных разделов клинической гастроэнтерологии. У таких больных болевой абдоминальный синдром является практически облигатной составляющей заболевания и встречается в 85–95% случаев. Терапия абдоминальной боли как одного из наиболее трудно купируемых синдромов хронического панкреатита является непростой задачей как в силу объективных сложностей, связанных с многофакторностью патогенетических механизмов ее формирования, так и вследствие широкого диапазона возможностей для выбора схемы лечения. В настоящее время у пациентов с хроническим панкреатитом используется комплексный подход для купирования болевого абдоминального синдрома. В свете изучения патогенетических механизмов особое внимание уделяется не только спазмолитической, но и полиферментной терапии.

Заключение. Ферментная терапия при хроническом панкреатите применяется не только в качестве заместительной терапии, но и для купирования болевого абдоминального синдрома путем торможения панкреатической секреции и создания для поджелудочной железы условий физиологического покоя.

Ключевые слова: хронический панкреатит, болевой абдоминальный синдром, ферментные препараты.

The aim of review. To present proceedings about the causes and features of treatment of a pain syndrome at chronic pancreatitis.

Recent literature data. Despite of significant successes achieved in diagnostics and pharmacotherapy, the problem of chronic pancreatitis falls into to number of the most complex sections of clinical gastroenterology. In pancreatitis patients abdominal pain syndrome is almost obligatory component of disease and is present in 85–95 % of the cases. Therapy of abdominal pain as one of most difficultly relieved syndromes of chronic pancreatitis is an uneasy problem due to virtue of objective complexities related to its multifactorial pathogenesis, and due to a wide range of therapeutic options. Now for patients with chronic pancreatitis comprehensive approach for relief of abdominal pain syndrome is applied. From the viewpoint of pathogenic mechanisms the special attention is given not only to spasmolytic, but also to enzyme therapy.

Conclusion. Enzyme therapy at chronic pancreatitis is applied not only as supplementation treatment, but also to relief abdominal pain syndrome by inhibition of pancreatic secretion and to promote physiological rest for pancreas.

Key words: chronic pancreatitis, abdominal pain syndrome, enzyme preparations.

Клиническая панкреатология на современном этапе является одним из наиболее динамично развивающихся и вместе с тем сложных разделов гастроэнтерологии, привлекающих самое пристальное внимание специалистов. Данное обстоятельство в числе других причин объясняется все более широкой распространенностью патологии *поджелудочной железы* (ПЖ) в популяции, трудностями диагностического поиска по выявлению и идентификации тех или иных механизмов формирования характерных синдромов заболевания, а также сложностями в выборе оптимальной схемы лечения. Свидетельством этого является ежегодное появление большого количества научных работ, посвященных внедрению новых схем терапии или расширению показаний к использованию уже существующих лекарственных препаратов в лечении хронического панкреатита.

С клинических и социальных позиций необходимо учитывать прогрессирующий характер данного страдания, его крайне негативное влияние на качество жизни больных. Известно, что в большинстве случаев хронический панкреатит имеет прогрессирующее течение с постепенным нарастанием внешнесекреторной недостаточности ПЖ, стойкой персистенцией болей, когда больным необходимо строгое, зачастую пожизненное соблюдение диеты, постоянное медикаментозное лечение. Чрезвычайно серьезное прогностическое значение хронического панкреатита неотъемлемо связано с риском развития осложнений, летальность при которых достигает 5,5% [14].

Хронический панкреатит характеризуется крайне широкой палитрой клинических проявлений, включающих: развитие эндокринной патологии, трофологические расстройства, синдром воспалительной и ферментативной интоксикации, выраженные изменения психического статуса пациентов. Но к самым тягостным для больных проявлениям, которые в наибольшей мере определяют снижение качества их жизни, относятся болевой абдоминальный синдром и синдром внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.

В собственно клиническом отношении и по частоте встречаемости абдоминальная боль и внешнесекреторная недостаточность ПЖ являются доминирующими симптомами хронического панкреатита. Так, по данным M.W. Buchler и соавт., боль в развернутой стадии хронического панкреатита регистрируется в 80–90%, синдром экзокринной недостаточности — в 5–15%, синдром панкреатогенного сахарного диабета — от 3 до 10% случаев [20]. При этом проявления болевого синдрома наиболее выражены в дебюте хронического панкреатита, тогда как функциональная недостаточность ПЖ в начале заболевания имеет минимальные проявления. Вместе с

тем по мере фиброзирования органа и атрофии ацинарных и островковых клеток, когда в патологический процесс вовлекается не менее 90% активно функционирующей паренхимы, боль, как правило, стихает, при этом прогрессирует панкреатическая недостаточность. Однако, по мнению М.М. Богера, в этих условиях возможно и усиление болевого панкреатического синдрома, обусловленное метеоризмом, возникающим как за счет снижения внешнесекреторной деятельности ПЖ, так и в результате нарушения моторики и нормальной микрофлоры кишечника [4].

По данным ВОЗ, 7–64% населения мира периодически испытывает боль, и в 40% случаев она служит поводом для обращения к врачу [7]. Временной интервал между появлением жалоб на боли и верификацией диагноза составляет от 8 до 37 нед. Важно отметить, что на современном этапе развития клинической медицины проблема болевых ощущений, а также механизмов их развития продолжает оставаться одной из наиболее сложных областей патофизиологии человека. С патофизиологических позиций боль — это важнейший сигнал о повреждении тканей, поступающий в центральную нервную систему, и постоянно действующий регулятор гомеостатических реакций. Биологическое значение боли состоит в том, чтобы защитить организм от действия повреждающих факторов.

Субъективное восприятие человеком боли в значительной мере определяется особенностями национального темперамента [27]. Так, например, у жителей Северной Америки и Западной Европы частота встречаемости абдоминальной боли находится на среднем уровне. Эмоциональные жители Латинской Америки жалуются на абдоминальную боль наиболее часто, тогда как сдержанные жители японского архипелага реже всех презентуют жалобу подобного характера. Данные показатели являются веским аргументом в пользу обоснованности мнения, согласно которому боль, испытываемая человеком, представляет более сложное ощущение, в котором ноцицепция соединяется с субъективным опытом, включающим сильный эмоциональный (аффективный) компонент, рефлекторные изменения функций внутренних органов, двигательные безусловные рефлексы, волевые усилия, направленные на устранение боли [8].

У пациентов, страдающих хроническим панкреатитом, болевой абдоминальный синдром является практически облигатной составляющей заболевания и встречается в 85–95% случаев (лишь в отдельных ситуациях, по нашим наблюдениям у пожилых больных с длительным анамнезом заболевания и выраженной экзокринной недостаточностью ПЖ, боли могут не отмечаться). Хроническая боль при панкреатите является перманентным психотравмирующим фактором, способствующим развитию социально-психологи-

ческой дизадаптации, дисквалификации и инвалидизации пациентов в условиях, когда особую актуальность приобретает высказывание древнегреческого философа Эпикура: «Боль — есть величайшее из всех зол». Именно боль является ведущим и наиболее упорным симптомом, основной клинической проблемой данного заболевания, приводящей порой к недоеданию, кахексии, наркологической зависимости, а в ряде случаев к оперативным вмешательствам.

Боли у больных хроническим панкреатитом варьируют в широком диапазоне — по локализации (в левом и/или правом подреберье, опоясывающие, сочетание болей), иррадиации (под левую лопатку, в прекардиальную область), характеру (ранняя приступообразная боль после еды, усиливающаяся при приеме жирной, жареной пищи, алкоголя), а также интенсивности (от слабовыраженной до постоянной, нестерпимой).

Принципиально важно и то, что у разных пациентов патогенетические факторы абдоминальной боли могут в значительной мере отличаться. Наряду с собственно панкреатическими, включающими воспалительный процесс ткани поджелудочной железы, повышение внутриполостного давления в протоках, развитие панкреатического неврита, каузальную роль могут играть внепанкреатические факторы. Последние включают сдавление общего желчного протока, спазм или стеноз большого дуоденального сосочка, дуоденальную гипертензию, экзокринную недостаточность ПЖ, а также сопутствующую патологию.

Существенное значение в реализации механизмов формирования панкреатогенной боли имеют увеличение объема секреции железы и нарушение оттока панкреатического секрета, развитие ишемических изменений органа, воспаление перипанкреатической ткани, поражение нервных окончаний, образование псевдокист, сдавливающих окружающие органы. Все названные факторы у конкретного больного могут встречаться парциально или в сочетании между собой с тем или иным постоянством. Вместе с тем все более утверждается точка зрения, согласно которой среди всех указанных патогенетических механизмов наибольшую роль при хроническом панкреатите играет увеличение объема секреции железы, когда в большинстве случаев болевой синдром обуславливается секреторным напряжением органа [1].

Равным образом и синдром внешнесекреторной недостаточности ПЖ по происхождению является гетерогенным. При этом в условиях развития экзокринной недостаточности страдает основная физиологическая функция, связанная как с уменьшением выработки железой ферментов, так и с нарушением их активации, а также с разрушением ПЖ, что неминуемо приводит к явлениям мальдигестии, мальабсорбции и глубоким нарушениям эндоэкологии кишечника [9].

Все вышесказанное предопределяет цели лечения хронического панкреатита. Таковыми являются: обеспечение функционального покоя, купирование боли и восстановление внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Для купирования абдоминальной боли используются различные методы лечебного воздействия: ингибирование панкреатической секреции (аналоги соматостатина, энкефалинов, блокаторы секреции соляной кислоты), спазмолитики и анальгетики, ферментные препараты [13].

Известно, что одним из наиболее активных ингибиторов панкреатической секреции (как синтеза ферментов, так и бикарбонатов и воды) является соматостатин, действие которого определяется двойным эффектом, опосредованным через рецепторы ацинарных клеток, и подавлением синтеза секретина и холецистокинина [9, 21]. Синтетические аналоги соматостатина угнетают синтез и секрецию панкреатического сока, снижают протоковое давление и эффективно купируют боль, но с учетом необратимости процесса обструкции протокового аппарата являются, тем не менее, скорее средством оказания неотложной помощи, нежели могут быть использованы для систематического лечения пациентов. Подобным механизмом действия обладают и синтетические аналоги лейцинэнкефалина.

Одним из несомненных достижений последних лет является обоснование принадлежности хронического панкреатита к числу кислотозависимых форм патологии органов пищеварения [6]. Теоретической базой для такого вывода служат приоритетные в мировом отношении исследования сотрудников лаборатории И.П. Павлова, посвященные изучению функциональных взаимосвязей физиологической регуляции деятельности пищеварительной системы. Ими еще в 1894–1896 гг. (И.Л. Долинский, Л.Д. Попельский) была доказана тесная сопряженность между панкреатической секрецией и соляной кислотой, поступающей из желудка в двенадцатиперстную кишку (ДПК), которая является естественным стимулятором секреторной деятельности поджелудочной железы (секретин и холецистокин-панкреозимин выделяются гормонпродуцирующими клетками слизистой оболочки кишки при поступлении в нее из желудка соляной кислоты). В соответствии с этим, учитывая факт зависимости активности ферментов ПЖ от уровня pH в двенадцатиперстной кишке (в условиях ацидификации последней активность ферментов резко падает), для создания физиологического покоя органа и купирования боли используются ингибиторы секреции соляной кислоты. Вместе с тем пока нет единого мнения о данном варианте лечения из-за отсутствия как в мире, так и в России соответствующих клинических многоцентровых исследований. Тем не менее в отечественной литературе встречается

множество работ, показывающих эффективность использования H_2 -гистаминоблокаторов (фамотидин) и ингибиторов протонного насоса (омепразол, лансопразол, эзомепразол) при обострении хронического панкреатита по результатам выборочных исследований [3, 11, 16]. Однако необходимо учитывать и тот факт, что ингибиторы секреции соляной кислоты блокируют в основном гуморальный секретинопосредованный путь панкреатической секреции, тогда как вагусная стимуляция выработки ферментов в большей мере сохраняется.

Анальгетики и спазмолитики практически всегда используются в терапии обострений хронического панкреатита, обладая универсальными свойствами купирования абдоминальной боли, особенно в случаях ишемии органа, периневрального воспаления и фиброза [12, 18].

Всемирной организацией здравоохранения еще в 1990 г. (с последующими модификациями в 1991 и 1995 гг.) были приняты рекомендации по рациональному обезболиванию в онкологической практике, что также оказалось адекватно применимо и в других областях медицины, в том числе в панкреатологии [2]. Разработанные рекомендации основаны на рациональном выборе анальгетика в соответствующей дозе с использованием принципа ступенчатого перехода от ненаркотических обезболивающих средств к более мощным наркотическим препаратам, что позволяет избежать зависимости от опиоидов.

В 2002 г. академиком РАМН В.Т. Ивашкиным также была обоснована концепция создания ступенчатого алгоритма рациональной терапии болевого абдоминального синдрома в гастроэнтерологической практике по принципу терапии «step up». Тем самым утверждается переход от менее «сильнодействующих», но эффективных и безопасных, в основном используемых в качестве самолечения, к более сложным, мощным лекарственным препаратам в зависимости от основного патогенетического варианта и интенсивности болевого синдрома [2, 8].

Выбор препарата на первой ступени алгоритма купирования болей в животе может осуществляться при таких заболеваниях, как функциональная (неязвенная) диспепсия, синдром раздраженного кишечника легкого течения, дисфункция сфинктера Одди, обострение желчнокаменной болезни и др. Наиболее часто в этих целях используются дротаверин (неселективный миотропный спазмолитик), мебеверин (селективный миотропный спазмолитик, блокатор натриевых каналов), пинаверия бромид (селективный блокатор кальциевых каналов) и гиосцин бутилбромид (нейротропный спазмолитик). Значительной проблемой в лечении хронического панкреатита являются сопутствующие спастические расстройства, дисфункция сфинктера Одди, особенно его гипертония. Для

терапии данных состояний обычно применяются селективные спазмолитики.

В случае длительной, интенсивной и усиливающейся абдоминальной боли, когда происходит нарушение ее восприятия, возникает необходимость перехода на вторую ступень. При этом к терапии присоединяются блокаторы серотониновых рецепторов, нестероидные противовоспалительные препараты, ненаркотические анальгетики и психотропные средства. Клиническим примером является обострение хронического панкреатита средней степени тяжести, синдром раздраженного кишечника, дисфункция или стеноз сфинктера Одди, обострение желчнокаменной болезни.

Третья ступень используется для пациентов с достаточно сильными, интенсивными и устойчивыми к лечению болями при таких заболеваниях, как хронический панкреатит тяжелого течения, онкологическая патология, хронические заболевания кишечника, когда в варианте абдоминальной боли первостепенное значение имеет выраженная дизадаптация ноцицептивных структур центральной нервной системы и гуморальной передачи. В терапии находят применение психотропные препараты ввиду значительной психопатологической симптоматики, ненаркотические анальгетики, а также наркотические средства.

В последние годы для купирования боли панкреатического происхождения особое внимание уделяется возможности использования ферментных препаратов за счет механизма обратного торможения выработки ферментов поджелудочной железой. Попытки изучения данного механизма начались с 1970 г., и только в 1977 г. были опубликованы результаты [22].

Известно, что физиологическая регуляция выработки собственных ферментов поджелудочной железой осуществляется по механизму обратной связи (рис. 1). При поступлении ферментов (в частности, протеаз) в просвет ДПК происходит их взаимодействие с *холецистокинин* (ХЦК)-рилизинг-пептидом. При достаточном уровне панкреатических ферментов в двенадцатиперстной кишке происходит инактивация рилизинг-пептида, снижение синтеза ХЦК и в итоге уменьшение выработки ферментов поджелудочной железой.

Если же ферментов ПЖ в просвете кишки недостаточно, то ХЦК-рилизинг-пептид не инактивируется, происходит повышение продукции ХЦК и, как следствие, стимуляция выработки ферментов поджелудочной железой. В результате при наличии хронического панкреатита усиливается аутолиз, повышается внутрипротоковое давление из-за увеличения объема секрета, и панкреатическая боль усиливается.

Рассмотренные физиологические механизмы опровергают пока еще, к сожалению, распространенные представления о том, что полиферментная терапия показана больным хроническим

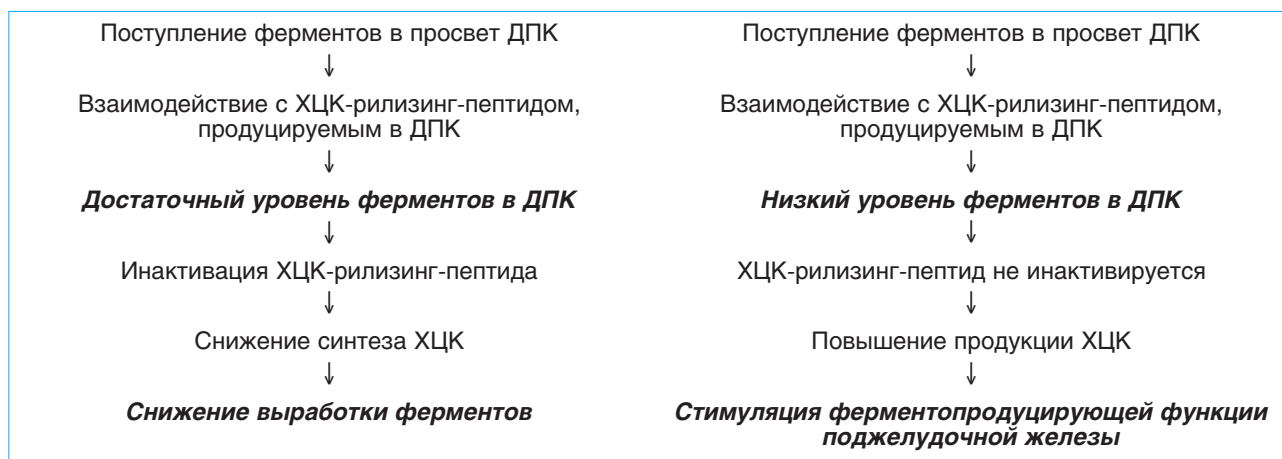


Рис. 1. Физиологическая регуляция (по механизму обратной связи) выработки собственных ферментов поджелудочной железы

панкреатитом только с выраженными проявлениями внешнесекреторной недостаточности ПЖ и не показана при болевой форме заболевания. Исследованиями Г.Ф. Коротько и соавт. [10] установлено, что ферментная терапия не только замещает дефицит панкреатических ферментов в кишечном пищеварении, но и минимизирует секреторную деятельность железы, создавая физиологический покой органа путем генерализованного торможения панкреатической секреции по принципу обратной связи.

Результатами ряда зарубежных исследований было также продемонстрировано уменьшение выраженности болевого абдоминального синдрома на фоне приема полиферментных препаратов [24, 25]. 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 ДПК, что способствует быстрейшему созданию функционального покоя поджелудочной железы и стиханию абдоминальной боли [15, 24, 25].

Что касается энтеросолюбивых микросферических ферментных препаратов, то они, по-видимому, имеют преимущество в купировании экзокринной недостаточности ПЖ, тогда как проявления болевого синдрома уменьшаются менее значительно [23, 24]. Данный феномен скорее всего может объясняться тем, что ингибирование обратной связи зависит от наличия высоких концентраций протеаз именно в проксимальном отделе кишки, а энтеросолюбивые ферментные препараты достигают максимальной активности в дистальном ее отделе, обладая при этом меньшей эффективностью в инактивации ХЦК-рилизинг-пептида, снижении холецистокинина и, следовательно, в купировании боли панкреатического происхождения [23].

При этом необходимо отметить, что алгоритм лечения хронического панкреатита с болевым синдромом, предложенный в 1998 г. Американской Гастроэнтерологической Ассоциацией, ориентирует врача на использование именно таблетированных ферментных препаратов (рис. 2).

Среди таблетированных ферментных препаратов с кишечнорастворимой оболочкой широкое применение в лечении различных форм хронического панкреатита находит препарат Мезим форте 10000. Таблетки Мезим форте 10000 покрыты кислотоустойчивой оболочкой, которая не растворяется под действием соляной кислоты в желудке и тем самым предохраняет содержащиеся в препарате энзимы от инактивации. Растворение оболочки и высвобождение ферментов происходят при значениях pH, близких к нейтральным, что имеет место в проксимальных отделах ДПК.

Отечественными авторами проведен ряд исследований с использованием данного ферментного препарата в терапии болевого синдрома панкреатического происхождения. Так, В.Б. Гриневич и соавт. [5] показали, что болевой абдоминальный синдром у больных, принимавших Мезим форте 10000, купировался достоверно ($p < 0,05$) быстрее (в среднем уже к 5-м суткам), чем в группе лечившихся капсулированным препаратом панкреатина. Полное исчезновение болей к 10-му дню наблюдения также отмечалось достоверно чаще ($p < 0,05$) в группе получавших Мезим форте 10000 (86,7%), чем у больных, лечившихся капсулированным препаратом панкреатина с аналогичной активностью по липазе и сравнимым профилем активности по другим панкреатическим энзимам (66,7%). Несомненный интерес представляет исследование О.С. Шифрина и соавт., отметивших возможность приема Мезим форте 10000 у большинства пациентов для купирования болевого синдрома при хроническом панкреатите без использования ингибиторов секреции соляной кислоты (применение последних обязательно при

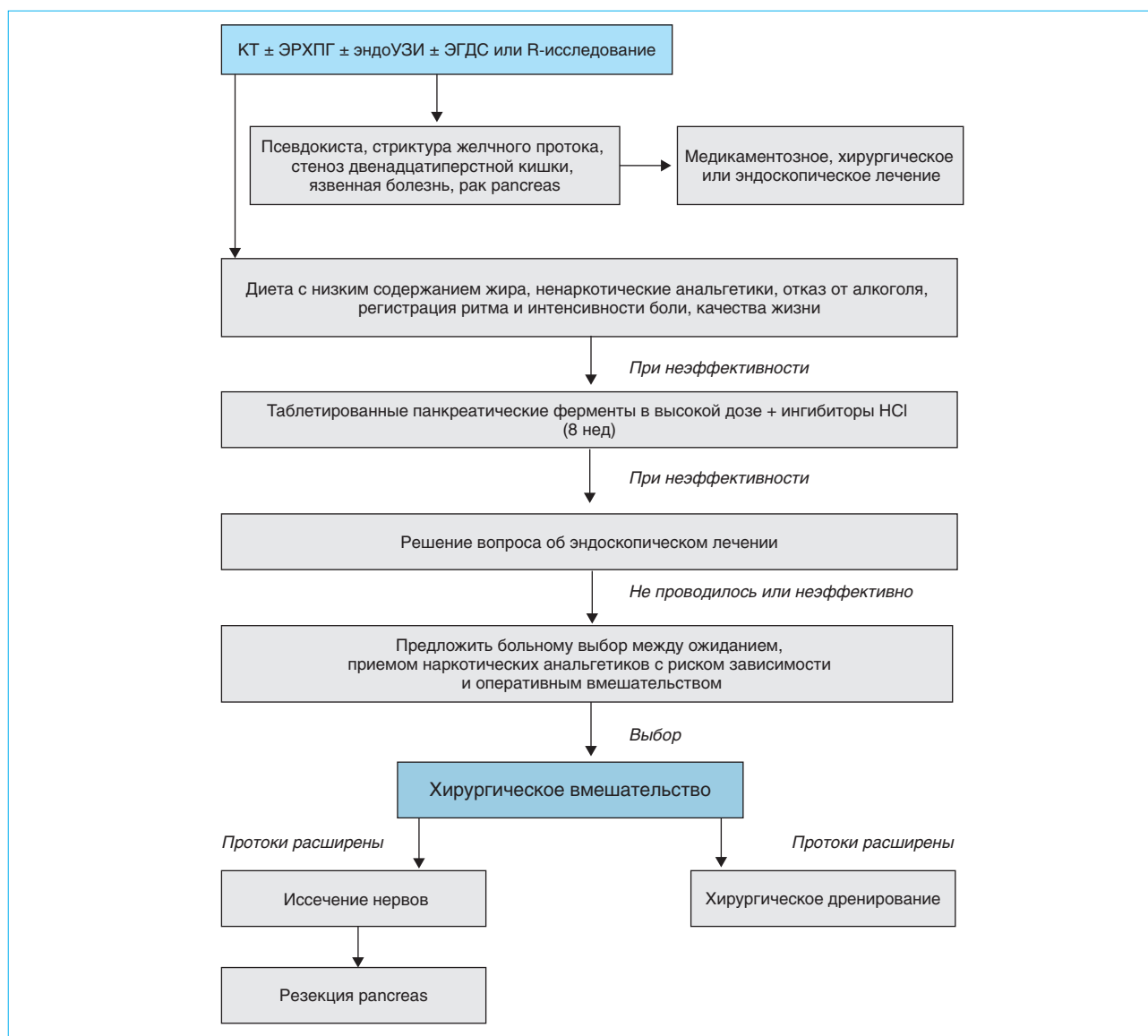


Рис. 2. Алгоритм патогенетического подхода к купированию болевого синдрома при хроническом панкреатите (рекомендации Американской Гастроэнтерологической Ассоциации) [26]

назначении безоболочечных ферментных препаратов), что значительно повышает рентабельность лечения [19].

Мезим форте 10000 следует назначать по 1–2 таблетке 3 раза в день (во время каждого основного приема пищи). По 2 таблетке на каждый прием пищи показано при выраженном болевом синдроме, когда увеличение концентрации протеза, вводимых *per os* в составе ферментного препарата, будет способствовать скорейшему достижению желаемого клинического эффекта. Критерий прекращения лечения Мезимом форте 10000 при изолированном болевом синдроме – стойкое купирование болей (обычно этого удается достичь к 10–14-му дню от начала лечения). В дальнейшем возможен прием препарата в режиме *on demand* (по требованию). При сочетании у больного хро-

ническим панкреатитом болевого абдоминального синдрома и синдрома экзокринной недостаточности ПЖ именно последний будет определять длительность заместительной полиферментной терапии вплоть до постоянного приема Мезима форте 10000 в тяжелых случаях выраженной внешнесекреторной недостаточности.

Заключение

На сегодняшний день вряд ли найдутся аргументы в пользу ревизии необходимости использования комплексного подхода для купирования болевого абдоминального синдрома у пациентов с хроническим панкреатитом. Вместе с тем, принимая во внимание проблему полипрагмазии у полиморбидных пациентов, которая особенно актуаль-

на в терапии лиц пожилого возраста, использование препаратов с суммационным клиническим эффектом представляется одним из наиболее предпочтительных решений. Примером такого подхода в панкреатологии является назначение полиферментной терапии как в классическом, ставшим уже каноническим, варианте собственно заместительной терапии, так и для купирования

болевого абдоминального синдрома путем торможения панкреатической секреции и создания условий физиологического покоя поджелудочной железы. Важность данного показания с учетом явного преобладания в общей структуре больных панкреатитом лиц с доминирующим болевым абдоминальным синдромом трудно переоценить.

Список литературы

1. *Багненко С.Ф., Курыгин А.А., Рухляда Н.В., Смирнов А.Д.* Хронический панкреатит — СПб: Питер, 2000. — С. 15–65.
2. *Баранская Е.К.* Боль в животе: клинический подход к больному и алгоритм лечения // Фарматека, ежегод. сб. изобр. науч.-мед. статей. — 2006. — С. 143–153.
3. *Белоусова Е.А., Златкина А.Р., Лобаков А.И.* и др. Квамател в лечении острого и хронического панкреатита // Клин. мед. — 2000. — Т. 78, № 9. — С. 54–57.
4. *Богер М.М.* Панкреатиты. — Новосибирск: Наука, 1984. — 198 с.
5. *Гриневич В.Б., Богданов И.В., Саблин О.А.* Клинические и фармакоэкономические аспекты полиферментной заместительной терапии // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2004. — № 2. — С. 16–23.
6. *Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г.* Клиническое обоснование применения и эффективность нексиума в комплексной терапии хронического панкреатита // Гастроэнтерол. СПб. — 2002. — № 1. — С. 20–23.
7. *Звартау Э.Э., Макарьянц М.Л.* Рациональное обезболивание // Рациональное обезболивание в общей практике. — М., 1999. — С. 3–5.
8. *Ивашкин В.Т., Шулъпекова Ю.О.* Нервные механизмы болевой чувствительности // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 4. — С. 16–21.
9. *Коротько Г.Ф.* Секреция поджелудочной железы. — М.: Триада-Х, 2002. — 224 с.
10. *Коротько Г.Ф., Оноприев В.И., Восканян С.Э.* и др. Интрадуоденальная энзимоингибция панкреатической секреции в лечении в профилактике острого панкреатита: Пособие для врачей. — Краснодар, 2002.
11. *Маев И.В., Вьючнова Е.С., Дичева Д.Т.* и др. Эффективность ингибитора протонной помпы омепразола (лосек МАПС) при хроническом панкреатите в стадии обострения // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2001. — Т. 11, № 6. — С. 54–58.
12. *Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А.* Хронический панкреатит. — М., 2005. — 504 с.
13. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Свиридова А.В.* Возможности фармакотерапии в купировании болевого абдоминального синдрома у больных хроническим панкреатитом // Экспер. клин. гастроэнтерол. — 2007. — № 6. — С. 103–109.
14. *Нестеренко Ю.А.* Хронический панкреатит. — М.: Мокеев, 2000. — С. 5–20.
15. *Охлобыстин А.В.* Применение препаратов пищеварительных ферментов в гастроэнтерологии // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2001. — № 2. — С. 34–39.
16. *Симаненков В.И., Кнорринг Г.Ю., Захарова Н.В.* Антисекреторная терапия обострений хронических панкреатитов // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1999. — Т. 9, № 5. — С. 76.
17. *Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г.* Терапия экзокринной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом // Гастроэнтерология (прил. к Consilium medicum). — 2006. — Т. 8, № 2. — С. 38–42.
18. *Успенский Ю.П., Пахомова И.Г.* Синдром абдоминальной боли в гастроэнтерологической практике (анализ проблемы) // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2007. — № 5. — С. 21–31.
19. *Шифрин О.С., Юрьева Е.Ю.* Клиническое применение препарата Мезим форте 10000 при болевой форме хронического панкреатита // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2004. — Т. 14, № 5. — С. 54–58.
20. *Buchler M.W., Uhl W., Malferstheiner P.* Поджелудочная железа: заболевания. — Изд-во Karger, 2004. — 186 с.
21. *Chey W.Y.* Neurohumoral control of the exocrine pancreas // Curr. Opin. Gastroenterol. — 1995. — Vol. 11. — P. 389–396.
22. *Ihse I., Andersson R., Axelsson J.* Pancreatic pain: Is there a medical alternative to surgery? // Digestion. — 1993. — Vol. 54 (suppl. 2). — P. 30–34.
23. *Malesci A., Gala E.* et al. No effect of long term treatment with pancreatic extract on recurrent abdominal pain in patient with chronic pancreatic // Scand. J. Gastroenterol. — 1995. — Vol. 30. — P. 392.
24. *Ramo D.J.* et al. Self-administration of enzyme substitution in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency // Scand. J. Gastroenterol. — 1989. — Vol. 24. — P. 688.
25. *Slaff J.I., Jacobson D.* et al. Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion // Gastroenterology. — 1984. — Vol. 87. — P. 44.
26. Treatment of pain in chronic pancreatitis: AGA medical position statement // Gastroenterology. — 1998. — Vol. 115. — P. 763–764.
27. *Tytgat G.N.* Hyoscine butylbromide: Review of its use in the treatment of abdominal cramping and pain // Drugs. — 2007. — Vol. 67, N 9. — P. 1343–1357.