

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ В МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Белякова С.В.¹, Белоусова Е.А.²

¹ МБУЗ «Орехово-Зуевская центральная городская больница»; 142611, Московская обл., г. Орехово-Зуево, ул. Барышникова, 13, Российская Федерация

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ); 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Актуальность. За последнее десятилетие во всем мире, в том числе и в России, наметился отчетливый рост заболеваемости хроническим панкреатитом в разных возрастных группах. Заболевание имеет прогрессирующий характер, сопровождается развитием осложнений и снижением функциональной активности поджелудочной железы. Лечение необходимо начинать рано, до развития осложнений, а назначения лекарственной терапии должны соответствовать международному опыту и принятым российским рекомендациям. Одним из основных принципов лечения хронического панкреатита является постоянный прием ферментных препаратов в высоких дозах. Рекомендуются современные лекарственные формы ферментов – микрогранулы, минимикрогранулы или микротаблетки. Для достижения желаемого лечебного результата необходимо сознательное участие больного в выборе лечения и неукоснительное выполнение данных рекомендаций, то есть высокая комплаентность (приверженность к лечению).

Цель исследования – оценка приверженности к лечению больных хроническим панкреатитом в Московской области; выявление используемых пациентами источников информации о своем заболевании.

Материал и методы. У 100 больных хроническим панкреатитом в Московской области применен метод анонимного анкетирования. Больные отвечали на вопросы о степени соблюдения ими врачебных рекомендаций в отношении диеты, употребления алкоголя, режимов приема лекарственных средств (ферментных препаратов). Заполненные анкеты позволяли также оценить источники информации пациентов о своем заболевании.

Результаты. Обнаружена довольно низкая приверженность больных к лечению. Полностью соблюдали врачебные рекомендации только 28%, остальные по разным причинам нарушали регулярность приема препаратов, произвольно снижали дозы или заменяли назначенные лекарственные средства на другие – более дешевые, но менее эффективные. При оценке знаний больных о своем заболевании было выявлено, что большинство пациентов (89%) знакомы с основными правилами лечения, и все-таки 53% эти правила не соблюдают. Больные пользуются разными источниками информации, включая специальную литературу и Интернет, причем полученные сведения не могут оценивать правильно. Далеко не все получают информацию о заболевании от врача, и, по-видимому, этой информации недостаточно. В силу указанных причин лечение пациентов не является адекватным.

Заключение. Для увеличения эффективности лечения больных хроническим панкреатитом необходимо повышать степень их комплаентности. Работу следует проводить в двух направлениях: 1) совершенствовать знания врачей в изучаемой области и обучать их правильному изложению специального материала больным; 2) применять разные способы обучения пациентов.

Ключевые слова: хронический панкреатит, ферментные препараты, приверженность к лечению, обучение пациентов.

TREATMENT COMPLIANCE AMONG PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS IN THE MOSCOW REGION

Beljakova S.V.¹, Belousova E.A.²

¹ Orekhovo-Zuevo Central City Hospital; 13 Baryshnikova ul., Orekhovo-Zuevo, Moscow Region, 142611, Russian Federation

² Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

Background: In the past decade, incidence of chronic pancreatitis among different age groups has been growing globally and in Russia. Chronic pancreatitis is a progressive disease characterized by development of complications and decrease of exocrine function of pancreas. Treatment should be initiated early, before the complications occur; therapy should account for international experience and established Russian guidelines. Continuous usage of high-dose enzyme preparations preferably in modern dosage forms (microgranules, minimicrospheres or microtablets) is one of the key principles in the management of chronic pancreatitis. Patient's cooperative behavior and good compliance is crucial for achieving treatment targets.

Aim: To assess treatment compliance among patients with chronic pancreatitis in the Moscow Region and to identify sources of information on the disease used by the patients.

Materials and methods: One hundred patients with chronic pancreatitis in Moscow Region were questioned anonymously on their adherence to the medical recommendations for diet, alcohol consumption and medications, particularly enzyme preparations. Patients' sources of information on the disease were also determined.

Results: Poor compliance results were shown: only 28% of patients were fully adherent to medical recommendations; other patients took their medications irregularly, changed drug doses or preparations choosing less expensive and effective drugs. The majority of patients (89%) were aware of the main treatment principles, though, 53% didn't adhere to them. Patients used varied sources of information on the disease including special literature and the web; nevertheless, the information could be incorrectly understood. Only some patients received disease-related information from their physician, and many of the patients described physician-derived information as insufficient. As a result, treatment was often inadequate.

Conclusion: Improved patients' compliance is a crucial factor in achieving treatment targets in chronic pancreatitis. Two-way interventions are needed: 1. training of physicians in the disease field and in presenting clear and correct information to patients. 2. multimodal patients' education.

Key words: chronic pancreatitis, enzyme preparations, adherence, compliance, patient's training.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический панкреатит – прогрессирующее заболевание поджелудочной железы, характеризующееся нарастающими и необратимыми некротическими и воспалительно-деструктивными изменениями паренхимы, приводящими к стойкому нарушению функции органа.

В структуре заболеваемости органов желудочно-кишечного тракта хронический панкреатит составляет 5,1-9%, а в общей клинической практике – 0,2-0,6% [1]. За последние 30 лет во всем мире отмечена тенденция к более чем двукратному росту заболеваемости хроническим панкреатитом [2, 3]. Распространенность этого заболевания в Европе составляет 25-26,4 случая на 100 тыс. населения в год [3, 4].

В России также наблюдается рост заболеваемости хроническим панкреатитом, его распространенность у детей составляет 9-25 случаев, а у взрослых – 27,4-50 случаев на 100 тыс. населения [5, 6]. В развитых странах наблюдается тенденция формирования заболевания в более раннем возрасте: средний возраст с момента установления диагноза снизился с 50 до 39 лет [5]. Среди заболевших на 30% увеличилась доля женщин [5]. Есть данные, согласно которым, в Москве заболеваемость хроническим панкреатитом за период с 1993 по 2003 г. удвоилась, а распространенность возросла в 3 раза у взрослых и в 4 – у подростков [7].

Консервативное лечение хронического панкреатита направлено на устранение основных симптомов заболевания и включает несколько задач: купирование абдоминальной боли, ликвидацию или уменьшение внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, коррекцию углеводного обмена и нормализацию трофологического статуса больного [8, 9].

Одной из наиболее важных составляющих лечения хронического панкреатита является терапия полиферментными препаратами, поскольку независимо от этиологии заболевания всегда происходят прогрессирование процесса и нарушение функций поджелудочной железы. Заместительная ферментная терапия показана больным при наличии экскреторной недостаточности поджелудочной железы (ЭНПЖ). При этом оптимизируется всасывание жиров, исчезает стеаторея, нормализуется нутритивный статус больных и улучшается качество их жизни [6, 10]. Наиболее эффективными средствами являются современные формы ферментов – микротаблетки и минимикросферы, превышающие эффективность изживших себя таблетированных форм препаратов панкреатина. Улучшение результатов лечения в связи с применением микрогранулированных ферментных средств объясняется их структурой: каждая гранула имеет защитное покрытие, препятствующее инактивации липазы и протеаз под действием

Белякова Светлана Валентиновна – врач-гастроэнтеролог МБУЗ «Орехово-Зуевская центральная городская больница». **Белюсова Елена Александровна** – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии и гепатологии МОНКИ, зав. кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей МОНКИ, главный гастроэнтеролог Московской области.

Для корреспонденции: Белякова Светлана Валентиновна – 142611, Московская обл., г. Орехово-Зуево, ул. Барышниковая, 13, Российская Федерация. Тел.: +7 (903) 524 53 30. E-mail: sve79@yandex.ru

Beljakova Svetlana Valentinovna – physician-gastroenterologist, Orekhovo-Zuevo Central City Hospital. **Belousova Elena Aleksandrovna** – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Gastroenterology and Hepatology, Head of the Chair of Gastroenterology, the Faculty of Postgraduate Medical Education, MONIKI; Principal Gastroenterologist of the Moscow Region.

Correspondence to: Beljakova Svetlana Valentinovna – 13 Baryshnikova ul., Orekhovo-Zuevo, Moscow Region, 142611, Russian Federation. Tel.: +7 (903) 524 53 30. E-mail: sve79@yandex.ru

соляной кислоты и пепсина. Кроме того, вследствие маленького размера гранул и их большего количества в капсуле увеличивается площадь контакта химуса с ферментом и осуществляется одновременный пассаж пищи и ферментных средств из желудка в тонкую кишку [8, 11, 12]. Препараты панкреатина также различаются по количеству содержащихся в них липазы, протеаз и амилазы. В соответствии с международным опытом и Российскими рекомендациями по диагностике и лечению хронического панкреатита для адекватного купирования симптомов ЭНПЖ пациент должен получать не менее 25000-40000 ЕД липазы на основной прием пищи и 10000-25000 ЕД на промежуточные приемы, то есть суточная доза должна составлять 105000-170000 ЕД липазы [9, 13, 14, 15].

Поскольку при хроническом панкреатите происходит необратимое прогрессирующее разрушение паренхимы поджелудочной железы, пациентам требуется проведение пожизненной заместительной ферментной терапии, иногда в дозе, нарастающей соответственно прогрессированию заболевания [13]. Важнейшими факторами, влияющими на эффективность заместительной ферментной терапии, служат правильный выбор формы препарата (микрoгранулированные ферменты), его суточной и разовой дозы, кратности и продолжительности приема.

Назначение адекватной терапии имеет большое значение для эффективного лечения хронического панкреатита, однако не менее важно поведение пациента, который, в свою очередь, должен строго придерживаться врачебных рекомендаций, а также вести правильный образ жизни. Поэтому такое понятие, как приверженность больных к лечению (комплаентность), то есть степень соответствия выполнения пациентом предписанного режима лечения, является важным фактором,

во многом определяющим его эффективность. Помимо приема препаратов комплаентность включает соблюдение диеты, а в случае необходимости и изменение образа жизни.

Степень приверженности к фармакотерапии определяется процентом от назначенных доз лечения к фактически принятым за определенный период времени [16]. Высокая комплаентность – существенный аспект лечения практически всех хронических болезней, в том числе хронического панкреатита. Низкая приверженность значительно уменьшает эффективность лечения, увеличивая частоту осложнений и смертность, а также повышая расходы на здравоохранение [17, 18, 19]. О некомплаентности обычно говорят в тех случаях, когда пациент не выполняет первоначальное предписание: не принимает назначенную дозу, нарушает режим приема препарата или преждевременно прекращает лекарственную терапию.

Целью исследования была оценка приверженности к лечению больных хроническим панкреатитом в Московской области, а также выявление тех источников информации о своем заболевании, которыми пользуются пациенты.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено анкетирование больных хроническим панкреатитом, проживающих в Московской области, по вопросу их приверженности к лечению, а также по самообразованию и источникам получения информации о своем заболевании. Группа больных хроническим панкреатитом состояла из 100 человек: 32 мужчин и 68 женщин. Процентный состав больных хроническим панкреатитом различной этиологии был следующим.

Билиарный панкреатит	46%
Алкогольный панкреатит	32%
Идиопатический панкреатит	13%

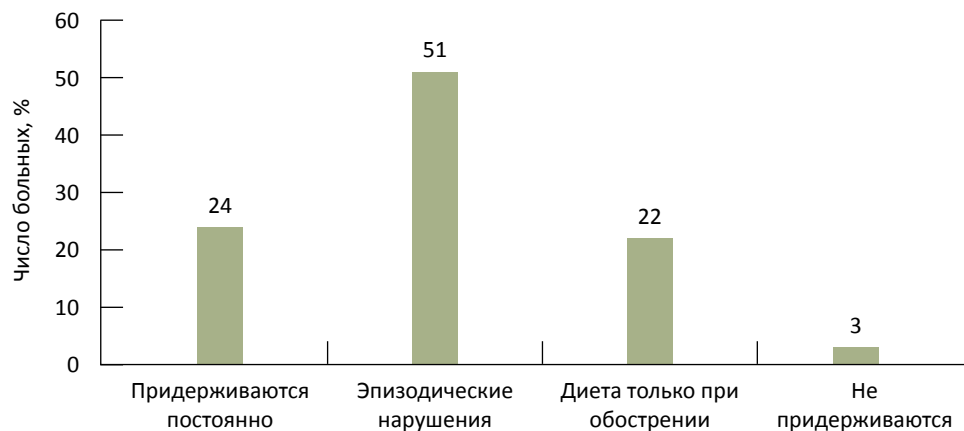


Рис. 1. Соблюдение диеты больными хроническим панкреатитом

Гиперлипидемический панкреатит 7%
Обструктивный панкреатит (папиллит) . . . 2%

По анкетам, заполненным пациентами, был проведен анализ образа жизни больных хроническим панкреатитом, включающий вопросы соблюдения диеты и употребления алкоголя, а также степени выполнения рекомендаций врача по приему лекарственных препаратов. Учитывали, принимает ли пациент все назначенные ему лекарства, в соответствующей ли дозировке и как длительно. Были проанализированы причины некомплаентности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

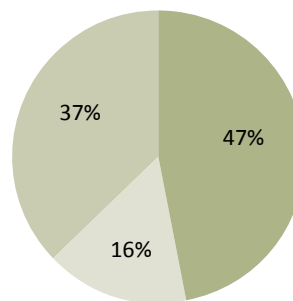
По характеру питания были получены следующие результаты: среди больных хроническим панкреатитом постоянно придерживаются диеты 24%, большинство пациентов (51%) допускают эпизодические нарушения, 22% соблюдают диету только при обострении заболевания, 3% вообще не придерживаются диеты (рис. 1).

Знали о запрете приема алкоголя 94% больных хроническим панкреатитом. Часть из них отрицают его употребление после установления диагноза. В ряде случаев пациенты признались, что продолжают принимать спиртное «иногда», «по праздникам», а некоторые не скрывали, что принимают алкогольные напитки «как раньше»:

- не употребляют 56%
- употребляют иногда 39%
- употребляют, как раньше 5%

Анализ соблюдения больными рекомендаций врача по приему лекарственных препаратов показал следующие результаты: лишь 28% больных соблюдают рекомендации полностью, большинство (70%) – частично, причем больные сами устанавливают значение этого слова; совсем не придерживаются врачебных рекомендаций 2% пациентов.

На примере ферментных препаратов видно, в чем проявляется отсутствие приверженности к лечению. Больные уменьшают дозировку, кратность или длительность приема, то есть не получают эффективную высокую суточную и курсовую дозу или заменяют микросферы на таблетированные формы, самостоятельно выбирая малоэффективные препараты. Многие больные нарушают рекомендации сразу по нескольким пунктам. Наибольшее число случаев некомплаентности приходится на уменьшение длительности приема ферментных средств: 53% больных (n=53) не принимают препараты постоянно, хотя в соответствии с принятыми рекомендациями прием ферментов должен быть очень длительным или пожизненным [13]. Из этой группы 16% используют ферменты только при обострении заболевания



- Постоянный прием
- Не принимают при отсутствии жалоб
- Периодический прием

Рис. 2. Длительность приема ферментных препаратов

и отсутствию жалоб, а 37% принимают их нерегулярно, «как придется» (рис. 2).

- Снижают дозу 45%
- Меняют микросферы на таблетки 27%
- Уменьшают длительность приема 53%
- Уменьшают кратность приема 24%

Анализ причин невыполнения назначений врача показал, что подавляющее большинство больных нарушают рекомендации по материальным соображениям или объясняют это отсутствием необходимости приема при улучшении самочувствия. Другими причинами служат нечеткость рекомендаций врача, боязнь «привыкания», впечатление, что назначено «много лекарств», забывчивость, причем некоторые больные называют несколько причин:

- материальные трудности 47%
- улучшение самочувствия 41%
- «много лекарств» 6%
- нечеткость рекомендаций врача 5%
- «забыл» 4%
- боязнь «привыкания» 2%

Проведенный на основании данных анкет анализ уровня знаний больных о своем заболевании показал: 79% пациентов знают, что требуется постоянное лечение их болезни, 16% считают, что достаточно периодического лечения, 5% убеждены в том, что хронический панкреатит можно вылечить. При этом 20% больных занимаются самолечением, принимают травы и биологически активные добавки, которые врач не назначал.

Анкетирование также позволило выявить источники информации больных о хроническом панкреатите. Первые сведения о болезни все пациенты получают от врача, а 17% – дополнительно из других источников: из популярной и специальной литературы, из Интернета и от других людей (см. таблицу).

Источники информации о заболевании

Источник информации	Число больных, %	
	в начале заболевания	в дальнейшем
Не изучал	-	20
Беседа с врачом	100	63
Популярная литература	7	30
Специальная литература	2	18
Интернет	6	29
Беседа с другими людьми	2	3

В дальнейшем ситуация меняется: 20% больных проблемой хронического панкреатита больше не интересуются и никак ее не изучают. Основная масса больных продолжает получать информацию о своем заболевании от врача, однако неизвестно, в каком объеме. Значительно увеличивается число больных, читающих популярную и специальную литературу и занимающихся поисками информации в Интернете. Как показал опрос, большинство пациентов пользуются сразу несколькими источниками информации: от врача, из литературы и Интернета (46%), 17% больных занимаются самообразованием, не обращаясь к врачу. Столько же больных, наоборот, получают знания о своей болезни только от врача. Учитывая тот факт, что многие больные получали сведения от врачей, мы задались вопросом: врачи каких специальностей рассказывали пациентам об их болезни. Ответы показали: в 86% случаев обучением больных занимаются гастроэнтерологи, а терапевты и врачи стационаров не уделяют этому достаточно внимания (16 и 17% случаев соответственно).

Осознание необходимости проведения постоянной поддерживающей терапии имеет большое значение для понимания пациентами сути своего заболевания. На вопрос анкеты: «Проводил ли с Вами кто-то из врачей беседу о необходимости постоянного поддерживающего лечения» больные ответили таким образом:

- нет, не проводили 11%
- да, гастроэнтеролог 73%
- да, терапевт 12%
- да, хирург 4%

Таким образом, о таком жизненно важном принципе лечения, как проведение постоянной поддерживающей терапии, пациенты узнают в основном от гастроэнтерологов, а терапевты и хирурги не акцентируют внимание больных на этой проблеме, хотя предполагается, что роль врача в получении больными знаний о своем заболева-

нии должна быть высока. Часть больных вообще не получает информации от врачей (11%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение вопросов приверженности больных к лечению так же важно для исхода заболевания, как и назначение грамотной адекватной терапии. Оба фактора влияют на прогноз болезни. В нашей работе был выявлен ряд интересных тенденций, характеризующих состояние этой проблемы в Московской области, но мы полагаем, что с определенной долей вероятности наши данные могут быть экстраполированы на всю Россию. К сожалению, приходится констатировать, что приверженность к лечению у наших пациентов с хроническим панкреатитом чрезвычайно низкая, так как полностью соблюдают рекомендации врачей по приему лекарственных препаратов менее трети больных, а еще 70% придерживаются рекомендаций лишь частично, причем больные определяют эту «частичность» абсолютно произвольно. Основной причиной несоблюдения рекомендаций по фармакотерапии являются материальные трудности, а отказа от лечения – улучшение самочувствия.

Следует особо остановиться на пункте о самостоятельной замене больными микрогранулированных ферментных средств на таблетированные. Согласно анкетам, это делает почти треть пациентов. При этом эффективность лечения вообще можно поставить под сомнение. Нам представляется, что причинами такой замены являются недостаточная информированность больных и навязчивая реклама в средствах массовой информации, пропагандирующая таблетированные препараты как панацею.

Интересен вопрос о соблюдении больными длительности приема препаратов. Из данных рис. 2 видно, что 53% пациентов не придерживаются постоянного приема ферментов. Вместе с тем 79% больных в курсе, что требуется непрерывное лечение. Таким образом, несмотря на это знание, пациенты все-таки не соблюдают рекомендаций. Необходимо понять, почему это происходит, и ликвидировать это противоречие. Согласно ответам пациентов, только 11% не получали от врачей информацию о необходимости непрерывного лечения, а в 89% случаев врачи проводили соответствующие беседы. Очевидно, сведения о хроническом панкреатите не были изложены соответствующим образом и не были понятны больным. Именно это, по-видимому, заставляет больных искать дополнительные источники информации, не всегда доступные их пониманию (например, специальная литература). Еще

менее продуктивно в этом смысле общение с другими людьми и перенимание их опыта лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами в Московской области исследование показало, что приверженность больных хроническим панкреатитом к лечению нельзя считать высокой, поэтому зачастую пациенты не получают терапию, отвечающую современным требованиям. Уровень знаний пациентов о своем заболевании также оставляет желать лучшего – 20% из них не осведомлены о необходимости пролонгированного лечения и столько же занимаются самолечением.

Эффективный комплаенс предусматривает односторонние действия как со стороны меди-

ков, так и со стороны пациента. Пути к повышению приверженности и, как следствие, увеличению эффективности проводимого лечения – это обучение пациентов и оптимальное взаимодействие врача с больным [16]. Поэтому работу, с нашей точки зрения, следует проводить в двух направлениях:

– повышение знаний врачей в изучаемой области и их обучение правильному изложению специального материала больным;

– обучение пациентов. При этом его формы могут быть различными: краткие беседы во время визита, школы для больных, популярные брошюры, написанные профессионалами, средства массовой информации. Для достижения желаемого результата необходимо сознательное участие больных в процессе как лечения, так и обучения.

Литература

1. Маев ИВ, Вьючнова ЕС, Дичева ДТ, Овсянникова ЕВ. Эффективность ингибитора протонной помпы омепразола (лосека МАПС) при хроническом панкреатите в стадии обострения. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2001;11(6):54-7. (Maev IV, V'yuchnova ES, Dicheva DT, Ovsyannikova EV. [Efficacy of proton pump inhibitor – omeprazole (Losec MUPS) in relapse of chronic pancreatitis]. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2001;11(6):54-7. Russian).
2. Маев ИВ, Казюлин АН, Кучерявый ЮА, Демочко ЕА, Пирогова АИ. Некоторые вопросы эпидемиологии хронического панкреатита. В: Цуканов ВВ, ред. Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения. Материалы Третьей Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции. Красноярск; 2003. с. 49-52. (Maev IV, Kazulin AN, Kucheryayuu JuA, Demochko EA, Pirogova AI. Some epidemiological aspects of chronic pancreatitis. In: Tsukanov VV, editor. Clinical epidemiological and ethno-ecological aspects of digestive organs diseases. Materials of the 3rd East-Siberian Gastroenterology Conference. Krasnoyarsk; 2003. p. 49-52. Russian).
3. Mitchell RM, Byrne MF, Baillie J. Pancreatitis. Lancet. 2003;361(9367):1447-55.
4. Маев ИВ, Казюлин АН, Кучерявый ЮА. Хронический панкреатит. М.: Медицина; 2005. (Maev IV, Kazulin AN, Kucheryayuu YuA. Chronic pancreatitis. Moscow: Meditsina; 2005. Russian).
5. Калинин АВ, Логинов АФ, Хазанов АИ, ред. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ; 2013. (Kalinin AV, Loginov AF, Khazanov AI, editors. Gastroenterology and hepatology: diagnosis and treatment. Manual for physicians. Moscow: MEDpress-inform; 2013. Russian).
6. Waljee AK, Dimagno MJ, Wu BU, Schoenfeld PS, Conwell DL. Systematic review: pancreatic enzyme treatment of malabsorption associated with chronic pancreatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2009;29(3):235-46.
7. Тучина ЛМ, Порошенко ГГ. Распространенность заболеваний поджелудочной железы среди населения г. Москвы. Российский гастроэнтерологический журнал. 2001;(2):154. (Tuchina LM, Poroshenko GG. [Predominance of the diseases of pancreas in population of Moscow]. Rossiyskiy gastroenterologicheskiy zhurnal. 2001;(2):154. Russian).
8. Губергриц НБ. Лечение панкреатитов. Ферментные препараты в гастроэнтерологии. М.: Медпрактика-М; 2003. (Gubergrits NB. Treatment of a pancreatitis. Pancreatic enzyme preparations in gastroenterology. Moscow: Medpraktika-M; 2003. Russian).
9. Bornman PC, Botha JF, Ramos JM, Smith MD, Van der Merwe S, Watermeyer GA, Ziady CC. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. S Afr Med J. 2010;100(12 Pt 2): 845-60.
10. Haaber AB, Rosenfalck AM, Hansen B, Hilsted J, Larsen S. Bone mineral metabolism, bone mineral density, and body composition in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. Int J Pancreatol. 2000;27(1):21-7.
11. Белоусова ЕА, Никитина НВ, Цодиков ГВ. Оптимизация схем лечения хронического панкреатита ферментными препаратами. Фарматека. 2008;(13):103-8. (Belousova EA, Nikitina NV, Tsodikov GV. [Pancreatic enzyme preparations improve the treatment algorithm for chronic pancreatitis]. Farmateka. 2008;(13):103-8. Russian).
12. Krishnamurthy DM, Rabiee A, Jagannath SB, Andersen DK. Delayed release pancrelipase for treatment of pancreatic exocrine insufficiency associated with chronic pancreatitis. Ther Clin Risk Manag. 2009;5(3):507-20.
13. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Охлобыстин АВ, Кучерявый ЮА, Трухманов АС, Шептулин АА, Шифрин ОС, Лапина ТЛ, Осипенко МФ, Симаненков ВИ, Хлынов ИБ, Алексеенко СА, Алексеева ОП, Чикунова МВ. Протокол диагностики и лечения хронического панкреатита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014;24(4):70-97. (Ivashkin VT, Maev IV, Okhlobystin AV, Kucheryayuu YuA, Trukhmanov AS, Sheptulin AA, Shifrin OS, Lapina TL, Osipenko MF, Simanenkov VI, Khllynov IB, Alekseenko SA,

Alekseeva OP, Chikunova MV. [Protocol diagnostics and treatment of chronic pancreatitis]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2014;24(4):70-97. Russian).

14. Frulloni L, Falconi M, Gabbriellini A, Gaia E, Graziani R, Pezzilli R, Uomo G, Andriulli A, Balzano G, Benini L, Calculli L, Campra D, Capurso G, Cavestro GM, De Angelis C, Ghezzi L, Manfredi R, Malesci A, Mariani A, Mutignani M, Ventrucci M, Zamboni G, Amodio A, Vantini I; Italian Association for the Study of the Pancreas (AISP), Bassi C, Delle Fave G, Frulloni L, Vantini I; Zamboni G. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis*. 2010;42 Suppl 6:S381-406.
15. Layer P, Keller J, Lankisch PG. Pancreatic enzyme replacement therapy. *Curr Gastroenterol Rep*. 2001;3(2):101-8.
16. Белоусов ЮБ, Кукес ВГ, Лепакхин ВК, Петров ВИ, ред. Клиническая фармакология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. (Belousov YuB, Kukes VG, Lepakhin VK, Petrov VI, editors. Clinical pharmacology: national guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. Russian).
17. Бутов ЮС, Скрипкин ЮК, Иванов ОЛ, ред. Дерматовенерология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. (Butov YuS, Skripkin YuK, Ivanov OL, editors. Dermatovenerology: national guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. Russian).
18. Кобалава ЖД, Котовская ЮВ, Моисеев ВС. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. (Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Moiseev VS. Arterial hypertension: keys to diagnosis and treatment. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. Russian).
19. Чучалин АГ, ред. Пульмонология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. (Chuchalin AG, editor. Pulmonology: national guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. Russian).