

Можливості корекції екзокринної недостатності підшлункової залози у дітей з муковісцидозом

Муковісцидоз – спадкове мультисистемне захворювання, що розвивається на фоні продукування секрету підвищеної в'язкості екзокринними залозами життєво важливих органів з розвитком вторинних змін переважно в органах дихання і травлення [5]. Це найбільш поширене захворювання, яке становить загрозу для життя, серед представників європеїдної (білої) раси. Має аутомно-рецесивний тип успадкування, близько 1 на 25 білих людей є носіями мутантного гена, що відповідає за розвиток муковісцидозу [9]. Частота муковісцидозу серед осіб білої раси коливається у межах від 1 на 2000 до 1 на 5000 новонароджених. В Україні його частота становить 1:2200 новонароджених [2]. За даними Міжнародного товариства з питань муковісцидозу, у США нараховують 30000 хворих, у Великій Британії – 7500, а в країнах Євросоюзу – близько 30000. Середня тривалість життя пацієнтів з муковісцидозом у США і Великій Британії становить 35-40 років [9].

Панкреатична недостатність у хворих на муковісцидоз

Екзокринна недостатність підшлункової залози спостерігається у більшості хворих на муковісцидоз. Зазвичай вона вже є при народженні або розвивається протягом першого року життя. За даними скринінгу новонароджених з метою виявлення муковісцидозу, панкреатичну недостатність діагностують у 60% новонароджених з муковісцидозом. А серед дітей віком до 1 року частота недостатності підшлункової залози сягає 90-95% [6, 16].

Наявність клінічної тріади симптомів зміненого апетиту, стеатореї і недостатності харчування з високою імовірністю вказує на розвиток панкреатичної недостатності у пацієнта з муковісцидозом. Зазвичай у таких хворих виявляють недостатній зріст і низьку масу тіла. Іншими частими симптомами є біль у животі, здуття живота, метеоризм, порушення випорожнень і ректальний пролапс [5, 12]. Навіть за наявності симптомів необхідно провести лабораторні тести для підтвердження діагнозу [12, 15].

У довгостроковій перспективі панкреатична недостатність може також призвести до набряку внаслідок гіпоальбумінемії, дефіциту жиророзчинних вітамінів і гемолітичної анемії, пов'язаної з дефіцитом вітаміну Е [12, 15]. Пацієнти, у яких підшлункова залоза функціонує нормально, мають достовірно

довшу тривалість життя, ніж хворі з панкреатичною недостатністю [6].

З огляду на дуже високу частоту панкреатичної недостатності у дітей з муковісцидозом, Європейське товариство з питань муковісцидозу рекомендує в усіх немовлят з муковісцидозом одразу після встановлення діагнозу оцінити функцію підшлункової залози на основі клінічних симптомів і рівня еластази у випорожненнях. Якщо одразу після встановлення діагнозу муковісцидозу показники еластази є у межах норми, повторну оцінку функціонального статусу підшлункової залози слід здійснити протягом першого року життя немовляти [16]. Фонд муковісцидозу США рекомендує оцінювати функціональний статус за допомогою вимірювання фекальної еластази або коефіцієнта всмоктування жиру в усіх дітей з муковісцидозом віком до 2 років [6].

Тест на фекальну еластазу має високу чутливість щодо визначення панкреатичної недостатності (табл. 1). Зазвичай у хворих на муковісцидоз, які мають недостатність підшлункової залози, рівень еластази у випорожненнях становить < 15 мкг/г [15]. Рівні фекальної еластази в межах норми для дорослих спостерігаються не раніше ніж через 3 дні [15] – 2 тижні [6] після народження у доношених немовлят і через 2 тижні – після народження у дітей, які народилися у гестаційному віці 28 тижнів [6, 15]. Таким чином, тести на еластазу не слід проводити раніше вказаних термінів [6, 15].

Під час оцінки коефіцієнта всмоктування жиру слід пам'ятати, що всі немовлята на початку життя мають фізіологічно знижену абсорбцію жиру. Тому коефіцієнт усмоктування жиру $\geq 85\%$ є нормальним для немовлят до 6 міс., а для дітей від 6 міс. нормальні його значення становлять $\geq 93\%$ [6].

Таблиця 1. Функція підшлункової залози залежно від рівня фекальної еластази [15]

Функція підшлункової залози	Рівень фекальної еластази, мкг/г випорожнень
Нормальна	> 200
Легка/помірна панкреатична недостатність	100-200
Тяжка панкреатична недостатність	< 100
Переважна вираженість панкреатичної недостатності при муковісцидозі	< 15

Вимоги до замісної терапії панкреатичними ферментами (ЗТПФ)

Препарати, які використовують для лікування недостатності підшлункової залози, містять ліпазу, протеазу і амілазу. Дозування лікарських засобів здійснюється за ліпазою.

Для того, щоб ЗТПФ була ефективною, необхідно, щоб якомога більше ферментів досягали проксимального відділу тонкого кишечника одночасно з частково перетравленою їжею (хімусом). Серед панкреатичних ферментів ліпаза є найбільш чутливою до дії пепсину і соляної кислоти, необоротно інактивується при рівні рН 4,0 або нижче. Перші ферментні препарати, які були у формі таблеток або порошку, не були забезпечені від такої інактивації в шлунку. У зв'язку з цим виникала необхідність введення дуже високих доз ліпази і додаткового призначення антагоністів H_2 -рецепторів.

Надалі, з розвитком фармацевтичної промисловості, з'явилися нові форми препаратів із захисною оболонкою. Завдяки кислотостійкому покриттю такі препарати безпечно транспортуються до дванадцятипалої кишки одночасно з хімусом і свою дію проявляють тільки у тонкому кишечнику, рН якого є найбільш сприятливим для ферментативної активності. Розробка таких препаратів дала змогу пацієнтам з муковісцидозом перейти з раніше рекомендованої дієти, яка передбачала низький вміст жирів і високий — білків, на вживання їжі з оптимальним складом жирів та білків і, таким чином, краще забезпечити свої енергетичні потреби [12].

Згідно з сучасними уявленнями про ЗТПФ, ферментні препарати, які використовуються в клінічній практиці, повинні відповідати таким вимогам:

- 1) нетоксичність;
- 2) хороша переносимість;
- 3) відсутність істотних побічних реакцій;
- 4) оптимум дії в інтервалі рН 5-7;
- 5) стійкість до дії соляної кислоти, пепсину та інших протеаз;
- 6) вміст достатньої кількості активних травних ферментів;
- 7) тривалий термін зберігання [3, 4].

Алгоритми лікування панкреатичної недостатності у дітей з муковісцидозом

Яким категоріям пацієнтів слід призначити препарати панкреатичних ферментів? ЗТПФ слід призначати всім хворим на муковісцидоз, у яких розвинулася екзокринна панкреатична недостатність (табл. 2) [5, 6, 7, 15, 16].

У керівництві щодо лікування муковісцидозу у немовлят, розробленому Фондом муковісцидозу США, питання призначення ЗТПФ висвітлено найбільш детально. Зокрема йдеться про те, що ЗТПФ необхідно призначити у разі виявлення 2-х мутацій гена трансмембранного регулятора муковісцидозу, асоційованих з панкреатичною недостатністю, або при отриманні об'єктивних доказів наявності муковісцидозу. ЗТПФ не потрібно при-

значати хворим, у яких мутації згаданого гена асоційовані з нормальною функцією підшлункової залози, за винятком випадків очевидної наявності мальабсорбції. Для підтвердження клінічної картини обов'язково необхідно провести лабораторні тести. Оскільки панкреатична недостатність може проявитися пізніше моменту встановлення діагнозу муковісцидозу, може виникати потреба проведення тесту на фекальну еластазу кілька разів протягом першого року життя, особливо в дітей, у яких виникають гастроінтестинальні симптоми або набирання маси тіла яких є недостатнім [6].

Крім того, у згаданих рекомендаціях наголошується, що всім хворим з лабораторними ознаками панкреатичної недостатності слід призначити ЗТПФ, навіть за відсутності ознак чи симптомів порушення всмоктування жиру. Не виявлено досліджень, у яких було б встановлено перевагу невідкладного початку терапії порівняно з очікуванням до появи симптомів. Проте ризик харчової недостатності і негативні відстрочені поведінкові наслідки (асоціація прийому їжі з болем у животі) є істотними аргументами для того, щоб не зволікати з призначенням ферментозамісної терапії [6].

Препарати ферментів слід призначати як немовлятам на грудному вигодовуванні, так і дітям, які отримують штучні суміші [6, 16].

Як правильно підібрати дозу препарату? Визначення дози ферментного препарату для немовлят є досить складним. На сьогодні не було проведено досліджень, присвячених цьому питанню. Згідно з чинними керівництвами і протоколами щодо лікування муковісцидозу, призначаючи дитині ЗТПФ, слід дотримуватися таких рекомендацій.

Початкова доза має становити 2000-5000 ОД ліпази на один прийом. Таке дозування рекомендують експерти Фонду муковісцидозу США. При цьому вони зазначають, що під час одного годування зазвичай немовля споживає 120 мл їжі; проте навіть якщо новонароджені немовлята споживають менший об'єм їжі, у них все одно слід розпочати ЗТПФ [6]. Європейське товариство радить починати прийом ферментних препаратів з 2000 ОД ліпази на 100 мл стандартної суміші у разі штучного вигодовування, а для дітей, яких годують грудьми, підбирати дозу індивідуально [16].

Надалі дозу слід збільшувати [6, 16], спираючись на показники набирання ваги і можливі ознаки порушення травлення. При цьому слід мати на увазі, що причиною поганого перетравлювання їжі та неадекватних показників маси тіла можуть бути інші причини, ніж невідповідне дозування ЗТПФ [16]. Оцінку дозування і показників збільшення маси тіла з урахуванням спожитих калорій необхідно здійснювати під час кожного візиту немовляти до лікаря, оскільки об'єм їжі, який споживає дитина, швидко змінюється протягом перших місяців її життя. Батьків та інших осіб, які доглядають за дитиною, потрібно попередити про те, щоб вони самостійно не проводили корекцію дози препарату, а звернулися за консультацією до спеціаліста [6].

Таблиця 2. Рекомендації щодо лікування екзокринної панкреатичної недостатності у немовлят і дітей з муковісцидозом

Європейське товариство з питань муковісцидозу [16]
Усім немовлятам з панкреатичною недостатністю слід призначити ЗТПФ
Для дітей на штучному вигодовуванні початкова доза повинна становити приблизно 2000 ОД ліпази на 100 мл стандартної суміші для немовлят. За появи симптомів і/або ознак мальабсорбції або у разі недостатнього набирання ваги дозу необхідно збільшувати
Якщо немовля перебуває на грудному вигодовуванні, його матір повинна отримати відповідні інструкції щодо застосування ЗТПФ у дитини
Немовлят, які отримують високі дози ЗТПФ (більше ніж 10 000 ОД ліпази на кг на добу), повинен оглянути дієтолог або гастроентеролог, який має достатній досвід ведення дітей з муковісцидозом
Немовлятам, щодо яких виникає стурбованість про раціональність їхнього харчування, необхідна консультація дієтолога. Можливо, він порадить збільшити кількість калорій, перегляне дозування ЗТПФ, призначить засоби для зменшення шлункової кислотності.
Якщо дитина не набирає відповідну вагу незважаючи на оптимальну ЗТПФ, слід виключити інші причини поганого росту/мальабсорбції
Фонд муковісцидозу США [6]
У всіх немовлят до 2 років*, у яких діагностовано муковісцидоз, слід розпочати ЗТПФ, якщо є хоча б один з нижченаведених критеріїв: <ul style="list-style-type: none"> – мутація гена трансмембранного регулятора муковісцидозу, асоційована з недостатністю підшлункової залози; – рівень фекальної еластази < 200 мкг/г або коефіцієнт усмокування жиру < 85% (у немовлят < 6 міс.) чи інші об'єктивні ознаки панкреатичної недостатності; – результати тестів ще не готові, проте наявні очевидні ознаки або симптоми мальабсорбції
У немовлят до 2 років з муковісцидозом не рекомендовано розпочинати ЗТПФ, якщо у них виявлена одна або дві мутації гена трансмембранного регулятора муковісцидозу, асоційовані з нормальною функцією підшлункової залози, за винятком випадків, коли: <ul style="list-style-type: none"> – результати об'єктивних тестів підтверджують порушене всмокування жирів; – результати тестів ще не готові, проте наявні очевидні ознаки або симптоми мальабсорбції
У немовлят до 2 років з муковісцидозом рекомендовано розпочинати ЗТПФ з доз 2000-5000 ОД ліпази на один прийом їжі, при цьому доза не повинна перевищувати 2500 ОД/кг на прийом їжі. Максимальна добова доза становить 10 000 ОД/кг
У пацієнтів будь-якого віку з муковісцидозом не рекомендовано застосовувати генеричні препарати
Міністерство охорони здоров'я України [5]
Дітям з панкреатичною недостатністю призначають панкреатичні ферменти. Доза підбирається індивідуально залежно від вираженості клінічних проявів, але не більш 10 тис. – 15 тис. ОД ліпази на кг маси на добу
Примітки. ЗТПФ – замісна терапія панкреатичними ферментами.* Згідно з цими рекомендаціями, у зазначеному віці проводять скринінг на виявлення панкреатичної недостатності у дітей з муковісцидозом.

Загалом адекватна ЗТПФ має давати змогу пацієнтові вживати їжу з нормальним або підвищеним умістом жиру без виникнення неприємних шлунково-кишкових симптомів та набирати вагу відповідно до свого віку [12].

Доза ферментного препарату не повинна перевищувати 2500 ОД ліпази на кг на один прийом їжі [6], а максимальна добова доза становить 10 000 ОД ліпази на кг [1, 6, 7, 16].

Якому препарату слід віддати перевагу? Не менш важливим ніж підбір дози, є питання вибору між оригінальними і генеричними препаратами. Спираючись на дані досліджень, експерти Фонду муковісцидозу США рекомендують використовувати тільки оригінальні препарати і не замінювати їх генеричними [6]. Фактично, у багатьох клінічних протоколах з лікування муковісцидозу в дітей у розділі, присвяченому ЗТПФ, одразу наводяться схеми лікування препаратом Креон [7, 15].

Препарат Креон був синтезований спеціально для лікування пацієнтів з муковісцидозом [4]. У Європі цей лікарський засіб був доступний для клінічної практики з 1984 р., в США – з 1987 р. [12]. Препарат випускається у вигляді капсул з гастрорезистентни-

ми гранулами (мінімікросферами) [1]. Він відповідає всім сучасним вимогам до ферментних препаратів (які були описані вище) і має низку переваг:

- препарат наявний у лікарських формах з різним умістом ліпази (10 000 ОД, 25 000 ОД і 40 000 ОД); ліпаза, амілаза і протеаза перебувають у фізіологічному співвідношенні;
- мінімікросфери мають розмір близько 1 мм, завдяки чому площа взаємодії ферментів з хімузом є максимально великою, що забезпечує високу ефективність препарату;
- у разі потреби застосування в дітей раннього віку капсули можна відкрити, а їх уміст перемішати з їжею дитини;
- при тривалому застосуванні препарат не викликає погіршення функції власне підшлункової залози;
- ефективність і безпека препарату підтверджена авторитетними клінічними дослідженнями [3, 4, 12].

Як пацієнти повинні вживати препарати панкреатичних ферментів? Такі препарати слід вживати з усіма продуктами (зокрема, напоями), які містять жир. До харчових продуктів, які не потребують ЗТПФ, належать:

Таблиця 3. Дози ферментних препаратів для лікування панкреатичної недостатності у пацієнтів з муковісцидозом (Консенсусна конференція з питань муковісцидозу) [12]

Вік	Доза
Немовлята до 12 міс.	2000-4000 ОД ліпази на 120 мл суміші або на одне грудне вигодовування
Діти від 12 міс. до 4 років	1000 ОД ліпази на кг маси тіла на один прийом їжі. Максимальна доза на один прийом – 2500 ОД/кг, максимальна добова доза – 10 000 ОД/кг або 4000 ОД/г жиру в їжі
Діти від 4 років	500 од. ліпази на кг маси тіла на один прийом їжі. Максимальна доза на один прийом – 2500 ОД/кг, максимальна добова доза – 10 000 ОД/кг або 4000 ОД/г жиру в їжі

Таблиця 4. Початкові дози препарату Креон для лікування панкреатичної недостатності у пацієнтів з муковісцидозом (протокол Королівської бромптонської лікарні) [15]

Вік	Доза
Немовлята	½ або 1 ложка гранул на 120 мл їжі (1 ложка на 4 г жиру)
Переддошкільний (ясельний)	2 капсули під час основного прийому їжі, 1 – під час перекусок
Дошкільний	2-3 капсули під час основного прийому їжі, 1-2 – під час перекусок
Молодший шкільний	4-6 капсули під час основного прийому їжі, 2-3 – під час перекусок
Підлітки	5-8 капсули під час основного прийому їжі, 2-3 – під час перекусок

Примітка. Автори протоколу зазначають, що більшості пацієнтам призначають Креон 10 000.

- фрукти (за винятком авокадо), овочі (крім картоплі);
- цукор, джем, мед, сироп;
- фруктові соки і напої, газовані напої;
- фруктові морозиво (без молока), фруктові льодяники;
- желе, льодяникові карамельки;
- харчові добавки на основі соку [15].

Дозування препарату для ЗТПФ, розроблене під час консенсусної конференції з питань муковісцидозу, наведено у **таблиці 3**. Корисним для практичного лікаря може бути і підхід до вибору дози, яким послуговуються спеціалісти Королівської бромптонської лікарні (**табл. 4**).

Капсули ковтають на початку їжі, в жодному разі їх не слід розжовувати, надкушувати тощо. Найкраще прийом їжі слід було б завершити через 20-30 хв, проте для багатьох дітей це є неприйнятним, тому можна дати дитині додаткові ферменти ближче до завершення прийому їжі або між основною стравою і десертом. Важливо, щоб доступ до ліків був швидким і зручним – це значно підвищить прихильність до терапії [15].

До того, як діти навчаться ковтати цілі капсули, їх можна відкривати і додавати їхній вміст до їжі дитини. Гранули потрібно розмішувати з м'якою їжею, яка має слабко кисле середовище (ідеальними для цього є фруктові пюре). Таку суміш необхідно давати дітям одразу після приготування і не зберігати її [7, 12, 15]. Дітям до 4-х років рекомендовано давати ферментні гранули з ложечки, розчинені у невеликій кількості пюре (але достатній для того, щоб усі гранули були змішані з пюре), наприклад яблучного, на початку прийому їжі [15]. Після того, як дитина проковтне пюре, необхідно чистими пальцями перевірити ясна дитини і переконатися, що жодна з гранул не залишилася на слизовій оболонці [7]. З 4-х років можна використовувати м'який сир низької жирності, якщо це буде більше подобатися дитині. Дітей віком 2-5 років слід вчити ковтати цілі капсули. Звичайно, можна продовжувати змішувати вміст капсул з водою, пюре чи йогуртом, але це може бути менш ефективним і зручним, особливо в міру підростання дитини [15].

Не можна розмішувати вміст капсул з їжею, яка має > 4,5 рН або є гарячою – це може спричинити руйнування оболонки препарату і активацію ферментів ще до досягнення тонкого кишечника [12, 15]. Крім того, це може бути неприємним для дитини і призвести до виразок ротової порожнини, викликавши таким чином у неї відразу до їжі [15]. Також не слід змішувати вміст капсул з молоком у пляшечці, оскільки гранули можуть закупорити отвір у сосці і призвести до зсідання молока [7].

Під час лікування препаратом для ЗТПФ дуже важливим є вживання достатньої кількості рідини, особливо в період її підвищеної втрати [1]. Подразненню перианальних ділянок можна запобігти, використовуючи бар'єрні креми [7, 15].

Невдачі замісної терапії панкреатичними ферментами та шляхи їх подолання

У клінічній практиці трапляються випадки, коли пацієнти не відповідають адекватно на ЗТПФ. Таких хворих слід заохочувати до відкритого обговорення проблем, з якими вони стикаються під час лікування. Відсутність адекватної відповіді може бути зумовлена багатьма факторами (**табл. 5**). Так, наприклад, показано, що вживання їжі з високим умістом клітковини пов'язане з невеликим, проте достовірним збільшенням виділення жиру з випороженнями у пацієнтів з муковісцидозом і панкреатичною недостатністю. Також доведено, що кальціє- і магнієвісні антациди сприяють утворенню мил і випадінню в осад кон'югованих з гліцином солей жовчних кислот, що теж може призводити до погіршення стеатореї у пацієнтів з екзокринною недостатністю підшлункової залози.

Крім того, фактори, пов'язані з властивостями того чи іншого препарату панкреатичних ферментів (розмір ферментних часточок, характеристики розчинення оболонки тощо), можуть відігравати роль у відповіді на лікування. Тому використання препара-

тів, які мають достатню доказову базу і рекомендовані в авторитетних керівництвах, дає змогу мінімізувати чи уникнути впливу зазначених факторів [12].

Часто пацієнти з панкреатичною недостатністю мають знижену секрецію бікарбонатів підшлунковою залозою, внаслідок чого рівень рН у дванадцятипалій кишці та тонкому кишечнику є занадто низьким для адекватного розчинення оболонки препарату. Оскільки на транспорт бікарбонатів впливають складно, рівень кишкового рН для оптимізації розчинення ферментних препаратів можна підняти через підвищення рН шлункового секрету, який потрапляє в дванадцятипалу кишку. Крім того, підвищення дуоденального рН може зменшити інтенсивність випадіння в осад солей жовчних кислот. Тому в пацієнтів із муковісцидозом, які отримують ЗТПФ і мають симптоми порушення травлення, для підвищення ефективності лікування призначають інгібітори протонної помпи або антагоністи H_2 -рецепторів [12, 15]. Якщо ж ці заходи не є дієвими, потрібно розглянути інші можливі причини, які впливають на всмоктування препарату (надмірне розмноження бактерій, лямбліоз, целиакія, синдром сліпої петлі після операції на кишечнику), та провести всебічний медичний огляд пацієнта [12].

Ризики відстрочених ускладнень терапії

Фіброзуєча колонопатія — гастроінтестинальне ускладнення, яке спостерігається майже тільки у пацієнтів з муковісцидозом. Ця патологія проявляється абдомінальним болем, діареєю, наявністю крові у випорожненнях, у деяких випадках — повною непрохідністю через істотні звуження або стриктури кишечника.

Причини виникнення фіброзуєчої колонопатії остаточно не встановлені. Єдиним очевидним фактором розвитку захворювання є прийом високих доз ферментів, особливо протягом тривалого часу. У зв'язку з цим у рекомендаціях щодо лікування панкреатичної недостатності вказано, що добова доза не повинна перевищувати 10 000 ОД ліпази на кг маси тіла. В одному дослідженні типу «випадок-контроль» було показано, що іншими можливими факторами фіброзуєчої колонопатії можуть бути

Таблиця 5. Можливі причини поганої відповіді на замісну терапію

Відсутність прихильності до лікування
Субоптимальні дози препаратів
Неправильний підрахунок спожитого жиру
Недостатня секреція бікарбонатів підшлунковою залозою
Неадекватний склад солей жовчних кислот
Порушення транспорту іонів у кишечнику
Запалення кишечника
Порушена перистальтика кишечника
Надмірне розмноження бактерій
Порушення всмоктування довголанцюгових жирних кислот

перенесені операції на кишечнику, меконієва непрохідність кишечника, синдром дистальної кишкової непрохідності, прийом антагоністів H_2 -рецепторів, кортикостероїдів і рекомбінантної людської дезоксирибонуклеази.

У медичній літературі обговорюються також інші механізми виникнення фіброзуєчої колонопатії. Так, наприклад, у деяких дослідженнях показано зв'язок між її виникненням і прийомом препаратів, які містять у своїй оболонці метакрилову кислоту: деякі препарати ферментів, месалазин.

Деякі дослідники припускають, що фіброз внутрішніх органів є ускладненням муковісцидозу, а не наслідком лікування. Чіткіше цей зв'язок можна прослідкувати у дорослих, а у дітей він замаскований.

Вірусна трансмісія. Діючи речовину лікарських засобів для ЗТПФ, панкреатин, екстрагують з підшлункової залози свиней, яких вирощують для харчової промисловості. Відомо, що низка інфекційних збудників може передаватися від тварин людині. Так, наприклад, людина може заразитися свинячим вірусом гепатиту Е через вживання сирих або погано оброблених печінки і кишок свині, або через прямий контакт з хворою твариною.

З огляду на це, виробники вживають спеціальних заходів під час виробництва препарату для мінімізації наявності зоонозних збудників у вихідному матеріалі та їх інактивації. Наприклад, протягом останніх 20 років під час післяреєстраційного нагляду за препаратом Креон не виявлено жодного випадку ураження печінки або інших вірусних захворювань, пов'язаних з прийомом цього лікарського засобу. Тому на сьогодні ризик передачі вірусних інфекцій через вживання препарату можна вважати лише теоретичним [12].

Література

1. Інструкція для медичного застосування препарату Креон.
2. Муковісцидоз в Україні (<http://mucoviscidos.at.ua>).
3. Павлов Г.В., Никитина Н.В. Заместительная терапия ферментами. — Екатеринбург: Научное издание. — 2003. — 38 с.
4. Попапов А.С., Щербаков П.Л. Панкреатическая недостаточность у детей // Лечащий врач. — 2011. — № 8.
5. Протокол лікування муковісцидозу у дітей. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 438 від 26.05.2010 р.
6. Borowitz D., Robinson K.A., Rosenfeld M. et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. J Pediatr. 2009; 155 (Suppl.): S73-93.
7. Bristol Paediatric Regional CF Service. Bristol Paediatric Cystic Fibrosis Guidelines, 2007.
8. Colombo C., Fredella C., Russo M.C. et al. Efficacy and tolerability of Creon for Children in infants and toddlers with pancreatic exocrine insufficiency caused by cystic fibrosis: an open-label, single-arm, multicenter study. Pancreas. 2009; 38: 693-699.
9. Cystic Fibrosis Worldwide (<http://www.cfw.org>).
10. Graff G.R., Maguiness K., McNamara J. et al. Efficacy and tolerability of a new formulation of pancrelipase delayed-release capsules in children aged 7 to 11 years with exocrine pancreatic insufficiency and cystic fibrosis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period crossover, superiority study. Clin Ther. 2010; 32: 89-103.
11. Graff G.R., McNamara J., Royall J. et al. Safety and tolerability of a new formulation of pancrelipase delayed-release capsules (Creon) in children under seven years of age with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis: an open-label, multicentre, single-treatment-arm study. Clin Drug Investig. 2010; 30: 351-364.
12. Kuhn R.J., Gelrud A., Munck A., Caras S. CREON (Pancrelipase Delayed-Release Capsules) for the treatment of exocrine pancreatic insufficiency. Adv Ther. 2010; 27 (12): 895-916.
13. Munck A., Duhamel J.F., Lamireau T. et al. Pancreatic enzyme replacement therapy for young cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros. 2009; 8: 14-18.
14. Patchell C.J., Desai M., Weller P.H. et al. Creon 10,000 Minimispheres vs. Creon 8,000 microspheres — an open randomised crossover preference study. J Cyst Fibros. 2002; 1: 287-291.
15. Royal Brompton Hospital Paediatric Cystic Fibrosis Team. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis 2011 (5th ed).
16. Sermet-Gaudelus I., Mayell S.J., Southern K.W.; European Cystic Fibrosis Society (ECFS), Neonatal Screening Working Group. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. J Cyst Fibros. 2010; 9 (5): 323-9.
17. Stern R.C., Eisenberg J.D., Wagener J.S. et al. A comparison of the efficacy and tolerance of pancrelipase and placebo in the treatment of steatorrhea in cystic fibrosis patients with clinical exocrine pancreatic insufficiency. Am J Gastroenterol. 2000; 95: 1932-1938.
18. Trapnell B.C., Maguiness K., Graff G.R. et al. Efficacy and safety of Creon 24,000 in subjects with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2009; 8: 370-377.

Огляд підготувала Наталія Ткаченко