

О.И. Симонова^{1, 2}, Е.А. Рославцева¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Особенности заместительной ферментотерапии при муковисцидозе у детей: преимущества высокотехнологичных ферментных препаратов

Контактная информация:

Симонова Ольга Игоревна, доктор медицинских наук, заведующая отделением пульмонологии и аллергологии НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-93-31, e-mail: oisimonova@mail.ru

Статья поступила: 03.10.2011 г., принята к печати: 11.10.2011 г.

152

В последние годы достигнуты значительные успехи не только в области понимания патофизиологических основ и генетики муковисцидоза, но и разработаны современные подходы к лечению данного заболевания. Ферментная терапия является одной из главных составляющих лечебного процесса при муковисцидозе. Правильный выбор препарата и режима заместительной ферментотерапии позволяет добиться значительного улучшения состояния больного, существенно уменьшает риск осложнений самого заболевания и побочных эффектов от проводимой терапии. В статье приводится алгоритм ферментотерапии при муковисцидозе и разбираются наиболее частые клинические ошибки, возникающие при выборе схемы лечения.

Ключевые слова: хроническая панкреатическая недостаточность, заместительная ферментотерапия, минимикросферы, муковисцидоз, дети.

За последние годы достигнуты значительные успехи не только в области понимания патофизиологических основ и генетики муковисцидоза (МВ), но и разработаны современные стандарты эффективного лечения этих больных [1]. Для практикующего педиатра важно понимать, что ранняя (с момента постановки диагноза), адекватная (в соответствии с международным протоколом) терапия не только улучшает течение МВ, но и повышает качество жизни больных и улучшает прогноз заболевания, предупреждает развитие необратимых изменений в бронхолегочной системе и желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Правильный, своевременно поставленный диагноз

позволяет избежать ненужных, обременительных, дорогостоящих диагностических и терапевтических мероприятий. Активное привлечение родителей в лечебно-реабилитационный процесс существенно повышает эффективность комплексной терапии.

Частой ошибкой, к сожалению, является мнение, что при МВ существуют так называемые изолированные формы. В патологический процесс при этом заболевании вовлекается весь организм, в большей степени — органы дыхания и пищеварительный тракт: поджелудочная железа, печень, желчные пути, а также потовые железы и половые органы (особенно у лиц мужского пола), т.е. исходя

O.I. Simonova^{1, 2}, E.A. Roslavtseva¹

¹ Scientific Center of Children's Health RAMS, Moscow

² Sechenov First Moscow State Medical University

Peculiarities of replacement enzyme therapy in children with cystic fibrosis: benefits of high-tech enzymes

In the past years we have gained enormous success not only in the field of understanding of pathologic basis and genetics of cystic fibrosis, but we have also developed new therapeutic approach to this disease. Enzyme therapy is one of the main parts of a complex treatment of cystic fibrosis. Correct therapeutic decision upon medication and treatment regimen allows to reach dramatic amelioration of patient's condition, and significantly decrease the risk of complications of the disease itself and side-effects of the treatment given. This article contains guidelines of enzyme therapy in cystic fibrosis and clinical mistakes analysis that occur while deciding upon therapy.

Key words: chronic pancreatic failure, replacement enzyme therapy, kreon, cystic fibrosis, children.

из определения, «при муковисцидозе поражаются все железы экзокринной секреции». Именно поэтому в клинической картине, в зависимости от генотипа, на первый план могут выступать те или иные симптомы поражения органов и систем организма, вместе или по отдельности. Для врача важно уловить минимальные проявления болезни и начать профилактические мероприятия.

Например, у больного в анамнезе отмечаются пневмонии, кашель, мокрота и другие респираторные симптомы, а со стороны ЖКТ жалоб нет. Расстройства стула и болей в животе нет, биохимические показатели в норме, на УЗИ — без особых изменений. Можно выставить диагноз «Муковисцидоз с легочными проявлениями». Но при более внимательном рассмотрении истории болезни пациента можно отметить отставание в физическом развитии (особенно по весу), слабовыраженную подкожно-жировую клетчатку, стул с частотой до 2–3 раз в день, периодические эпизоды метеоризма и другие симптомы нарушения пищеварения, которые для больного кажутся незначительными. При дополнительном обследовании в таком случае почти всегда выявляются признаки нарушения функции поджелудочной железы и печени, что требует изменение диагноза на «Муковисцидоз с легочными и кишечными проявлениями» и назначения заместительной ферментотерапии.

Диагностировать вовремя степень недостаточности функции поджелудочной железы очень важно для больного и сложно с точки зрения лабораторной диагностики. Оценка нарушений в ЖКТ является комплексным анализом, так как для подбора дозировки ферментного препарата кроме определения уровня панкреатической эластазы-1 в кале, других высокоспецифичных тестов нет. Это усложняет задачу специалистов.

Патогенез функциональных и структурных изменений поджелудочной железы при муковисцидозе связан с нарушением анионного транспорта в ацинусах и выводных ее протоках, что приводит к изменению реологических свойств секрета поджелудочной железы, в том числе повышению вязкости и нарушению его оттока. Частичная или полная закупорка протоков железы связана также и с тем, что белки, входящие в состав секрета, преципитируются на стенках мелких выводных протоков. В процессе болезни со временем происходит деструкция и атрофия ацинусов и выводных протоков поджелудочной железы.

Хроническая панкреатическая недостаточность при МВ в той или иной степени отмечается практически у всех пациентов — до 99%. Нарушается процесс всасывания жира и белка, который клинически проявляется стеатореей и креатореей. Обычно уровень липазы находится на нижней границе или ниже нормальных показателей. Исследования показали, что для переваривания жиров достаточно секреции общей липазы и колипазы в объеме 1–2% максимальной величины. Допускается, что у 10–15% больных даже нет клинических признаков нарушения усвоения жира, а у 85–90% — имеются все симптомы экзокринной недостаточности: меконияльный илеус, эквиваленты меконияльного илеуса (синдром дистальной интестинальной обструкции), выпадение прямой кишки, стеаторея, панкреатит, сахарный диабет [2].

Ведущим в патологическом процессе до сегодняшнего дня остается поражение двух систем: бронхолегочной и пищеварительной, которые в основном и определяют тактику терапии, исход заболевания и судьбу каждого пациента. Именно поэтому и лечение МВ — многокомпонентный комплекс медикаментозных и немедикаментозных видов терапии. Задача эта трудная, но реально выполнимая в современных условиях. Каждая часть базисной терапии имеет четкое патогенетическое обоснование и конкретные показания для назначения препаратов [3].

Комплекс базисной терапии для больного МВ можно разделить на две составляющие:

1. Лекарственная терапия: заместительная терапия ферментами поджелудочной железы, антибактериальная, муколитическая, бронхолитическая, симптоматическая, применение гепатотропных препаратов, витаминно- и диетотерапия, лечение осложнений.
2. Немедикаментозное лечение: кинезитерапия (специальная техника дренажа бронхиального дерева, тренирующие упражнения, элементы спортивной активности), санаторно-курортная реабилитация. Подробно данные методы терапии описаны в специальной литературе [4].

Заместительная терапия ферментами поджелудочной железы

Прием ферментных препаратов при муковисцидозе — неотъемлемая часть терапии. Почти все пациенты с МВ должны получать заместительную терапию ферментами поджелудочной железы, так как панкреатическая недостаточность присутствует всегда при этом заболевании — от минимальных проявлений до полного отсутствия панкреатических ферментов: липазы, амилазы, трипсина. Ферменты принимаются постоянно, при каждом приеме пищи, непосредственно перед едой или с «первой ложкой» [5–7].

Дозы ферментных препаратов подбираются исключительно индивидуально! Традиционно следует рассчитывать необходимую дозировку по количеству единиц липазы на 1 кг массы тела в день, равномерно распределяя суточную дозу для каждого приема пищи и регулируя ее в зависимости от предполагаемой жирности. Например, в насыщенный жиром обед и ужин можно принять максимальное количество ферментов, а на перекус или второй завтрак — дозу поменьше.

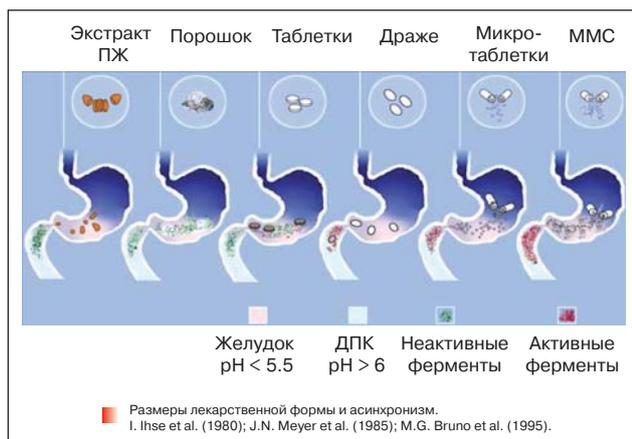
Какой препарат выбрать для базисной терапии при муковисцидозе? Какой препарат оказывается наиболее эффективным при столь тяжелой хронической панкреатической недостаточности у больных муковисцидозом?

Еще недавно в России пациенты имели возможность принимать только таблетированные формы ферментных препаратов, содержащие панкреатин в комбинации с другими ферментами: например, амилаза, протеаза, кишечные ферменты и липотропные вещества. Все они (Фестал, Мезим форте, Панзинорм, Ораза, Энзистал и др.), однако все вышеперечисленные препараты не имеют доказательной базы у пациентов, страдающих муковисцидозом. В ряде случаев при назначении данных препаратов для коррекции стеатореи у детей с муковисцидозом приходилось назначать большое количество таблеток — иногда до 50 на прием. При этом необходимо было соблюдать строгую диету с ограничением жиров в рационе. Но даже при использовании больших доз не всегда удавалось добиться нормального нутритивного статуса и устранения синдрома мальабсорбции. По данным профессора Н. Ю. Каширской, около 90% больных МВ имели ту или иную степень отставания в физическом развитии [2].

Терапия экзокринной недостаточности поджелудочной железы — сложный вопрос не только в медицинском, но и технологическом аспекте. В чем же заключается основная проблема? Для хорошего лечебного эффекта необходимо, чтобы ферментный препарат обеспечивал следующие важные факторы пищеварения:

- панкреатин (действующее начало препарата) должен достигать точки приложения в двенадцатиперстной кишке, не подвергаясь предварительному разрушению, и проявлять свою активность только в кишечнике;

Рис. Исторические вехи ферментных препаратов



- эффект препарата должен развиваться с началом поступления пищи в двенадцатиперстную кишку;
- цель современной ферментотерапии, по словам J. Dominguez-Munoz (2005) [8], — «достаточное количество активной липазы в нужное время и в нужном месте». Требования к идеальному ферментному препарату поджелудочной железы на современном этапе достаточно высоки:
- пропорции состава ферментов;
- кислотоустойчивость;
- высокое содержание протеаз;
- равномерное и быстрое перемешивание с пищей;
- одновременный пассаж с пищей через привратник и пилорический сфинктер;
- быстрое и 100% высвобождение ферментов в двенадцатиперстной кишке;
- безопасность.

Современные ферментные препараты отличаются между собой прежде всего по составу и соотношению активных компонентов (табл.).

История создания технологии производства эффективных ферментных препаратов была длительной и сложной: от порошка и таблеток до современной эффективной лекарственной формы в виде минимикросфер (рис.).

Препарат Креон (Abbott, США) производится на заводе в Германии с помощью уникальной технологии в виде минимикросфер и не имеет аналогов. Первая научная публикация о препарате появилась в октябре 1900 г., а в апреле был оформлен первый патент на его производство. 30 апреля 2009 г. препарат одобрен Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA). Это первый препарат — представитель класса ферментов поджелудочной железы, получивший разрешение FDA в соответствии с новыми руководствами для подобного класса [9].

14 июня 2011 г. FDA одобрило новую дозировку препарата для терапии экзокринной недостаточности под-

желудочной железы у детей с муковисцидозом. Креон Микро (флаконы с микросферами и мерной ложечкой), обеспечивает индивидуальный подбор дозы для каждого пациента. Одна мерная ложечка содержит 5000 Ед липазы. Данная форма обеспечивает более точную дозировку пищеварительных ферментов в соответствии с руководством по приему лекарств у детей с МВ. До сих пор пациенты или их родители должны были открывать капсулу и отмерять нужное количество ферментов. Новая дозировка позволяет точно регулировать прием препарата при каждом кормлении ребенка в зависимости от возраста и веса малыша, а также индивидуальных особенностей поражения в поджелудочной железе.

Сама минимикросфера имеет сложное строение:

- оптимальный размер сферы — 1,25 мм;
- сфера покрыта специальной оболочкой, которая не растворяется в желудке при pH < 5,5;
- начало растворения происходит только в кишечнике при pH > 5,5;
- высвобождение ферментов в кишечнике происходит очень быстро.

Механизм действия минимикросфер можно разделить на 4 этапа:

- 1) в течение 1–2 мин растворяется желатиновая капсула в желудке;
- 2) высвобождаются минимикросферы размером менее 1,2 мм и равномерно смешиваются с пищей;
- 3) одновременно происходит поступление минимикросфер с порциями химуса через привратник;
- 4) быстрое и полное высвобождение ферментов при pH > 5,5 в двенадцатиперстной кишке [10].

Проводились исследования по определению размера микросфер, которые могут эвакуироваться из желудка вместе с различными по массе и калорийности порциями пищи [11]. Показано, что именно размер микрогранул определяет динамику эвакуации панкреатина из желудка в кишечник.

Сферы диаметром в 1 мм всегда эвакуировались быстрее сфер диаметром в 2,4 или 3,2 мм после их приема вместе с порциями пищи по 100 или 420 г. Статистический анализ показал, что диаметр сфер должен составлять $1,4 \pm 0,3$ мм, чтобы обеспечить их одновременное прохождение вместе с пищей через пилорический сфинктер. В диапазоне значений диаметра от 1 до 3 мм размер сфер был более важным фактором, определяющим их эвакуацию, нежели величина порций принимаемой пищи.

В работе G. Adler с соавт. (1993) изучалось влияние размера микрогранул панкреатина на скорость прохождения через привратник с помощью сложной методики [12]. Убедительно показано, что уровень меченого $^{14}\text{CO}_2$ в выдыхаемом воздухе пациентов через 30 мин после приема минимикросфер панкреатина размером в 1,0–1,2 мм достоверно выше, чем после приема минимикросфер размером в 1,8–2,0 мм.

Таблица. Состав различных препаратов панкреатина (в единицах активности фермента)

Состав	Название							
	Мезим форте	Панзинорм форте 20 000	Фестал	Панцитрат 10 000	Панцитрат 25 000	Креон 10 000	Креон 25 000	Креон 40 000
Липаза	3500	20 000	6000	10 000	25 000	10 000	25 000	40 000
Амилаза	4200	12 000	4500	9000	22 500	8000	18 000	25 000
Протеазы	250	900	300	500	1250	600	1000	1600
Другие компоненты	–	–	Желчь — 25 мг, гемицеллюлоза — 50 мг	–	–	–	–	–

Эти данные, подтвержденные другими дополнительными исследованиями, стали основанием для производства минимикросфер диаметром в 1,25 мм [13].

В самой желатиновой капсуле минимикросферы распределяются следующим образом: сферы размером 0,8–1,25 мм — до 90% общего количества; сферы менее 0,8 мм и более 1,6 мм — каждая менее 1%. Оптимальным считается соотношение колипазы и липазы — 1,9 и высокое содержание карбоксилэстерлипазы (CEL) фосфолипазы A2 [14, 15].

В специальных исследованиях по сравнению липолитической активности препаратов, сделанных по технологии минимикросфер и микрогранул панкреатина, изучалось расщепление жиров в двенадцатиперстной кишке через 4 ч после приема тестовой пищи. Доказано, что липолитическая активность препарата, содержащего минимикросферы, в 2 раза выше, чем у микротаблетированных форм панкреатина [16].

В работе S. Niwel с соавт. (1996) отражено, что минимикросферы эффективнее микротаблетированных препаратов устраняют нарушения пищеварения, что является залогом эффективной терапии за счет быстрого и полного высвобождения липазы из минимикросфер с активностью 25 000, которые сравнивались с Котазимом форте 20 000, Панцитратом 25 000 и Панкреатином 20 000 [17]. Высвобождение липазы из минимикросфер происходило на 10-й мин, у других ферментных препаратов — либо позже (более 20 мин), либо до 20 мин, но с низкой активностью липазы (менее 10 000 ЕД) [10].

В ходе клинических исследований у взрослых показано, что коэффициент абсорбции жира на фоне приема препарата, содержащего минимикросферы, достигает 87 против 51% в группе плацебо [18].

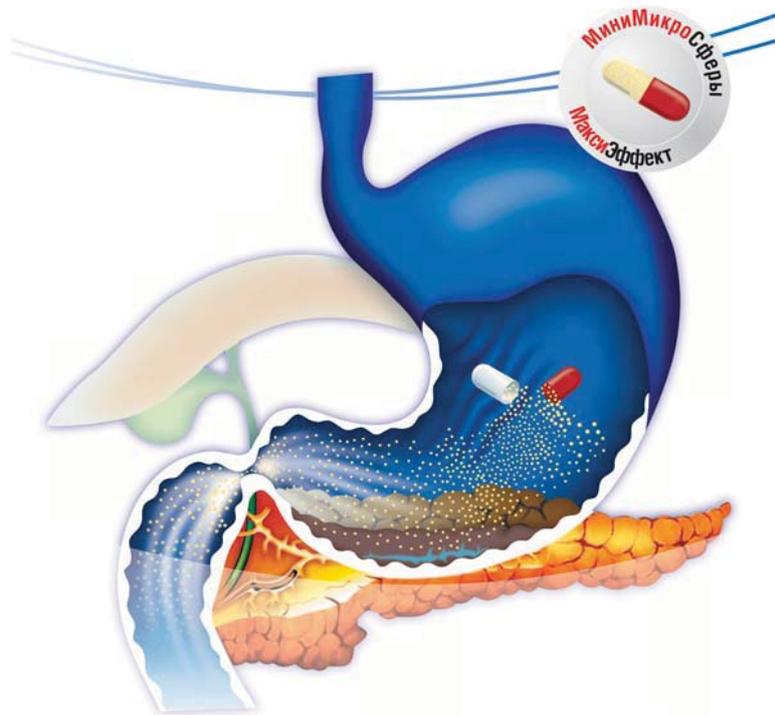
J. Lohr с соавт. (2009) выделил несколько важных отличий Креона от других ферментных препаратов:

- скорость высвобождения действующего вещества на 25% быстрее, чем у ферментов в виде микротаблеток;
- площадь соприкосновения с химусом в 2 раза больше и составляет 19 см²/г против 8 до 9 см²/г у микротаблеток и других ферментных препаратов;
- нет ограничения по возрасту, что очень важно в педиатрии (Панцитрат, например, разрешен к применению с 6 лет);
- препарат не содержит сополимеры с метакриловой кислотой, играющие ключевую роль в развитии таких осложнений, как фиброзная колонопатия [10].

Профессор Н.Б. Губергриц, автор более 700 научных работ и 12 монографий, посвященных вопросам панкреатита, объяснила, почему дженерики менее эффективны:

- частицы, которые содержатся в капсуле дженерика, практически невозможно назвать сферами, так как они имеют неправильную форму, к тому же значительно крупнее минимикросфер оригинального препарата;
- около половины частиц дженерика быстро разрушаются и превращаются в порошок и обломки, следовательно, часть панкреатина, превращенная в порошок, будет инактивирована в желудке сразу же после растворения капсулы [19].

С 2008 г. в список жизненно необходимых препаратов для больных муковисцидозом был включен препарат микрогранулированного панкреатина — Микразим по 10 000 и 25 000 ЕД. Однако проведенное в 2008 г. профессорами Н.Ю. Каширской и Н.И. Капановым мультицентровое исследование по клинической эффективности и безопасности данного препарата у детей, больных МВ (42 пациента), выявило, что препарат Микразим 10 000 обладал высокой частотой (26%) серьезных побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта,



Креон® – ферментный препарат № 1 в мире по числу назначению при ВСНПЖ²

Креон® – более 80% активности ферментов реализуется в течение 15 минут³

Минимикросферы – технология защищенная патентом^{3,4}

1. Safdi M. et al. Pancreas 2006; 33: 156–162.

2. IMS Health, September 2010.

3. Lohr JM. et al. Eur J Gastroenterol and Hepatol 2009; 21: 1024–1031.

4. Creon® (pancreatin), Master SmPC, March 16th, 2010.

Креон®

Регистрационный номер: Креон 10 000 – П №015581/01, Креон 25 000 – П №015582/01, Креон 40 000 – ЛСР – 000832/08

Международное непатентованное название: панкреатин

Показания к применению: заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы у взрослых и детей при следующих состояниях: муковисцидоз; хронический панкреатит; панкреатэктомия; рак поджелудочной железы; протоковая обструкция вследствие новообразования (например протоков поджелудочной железы или общего желчного протока); синдром Шавахмана-Даймонда.

Побочное действие: общая частота возникновения неблагоприятных реакций была схожей с таковой при применении плацебо.

Способ применения и дозы: внутрь во время приема пищи. Дозу следует устанавливать с учетом индивидуальных особенностей пациента, к которым относятся степень недостаточности пищеварения и содержание жира в пище. С основным приемом пищи в среднем требуется от 25 000 до 80 000 ЕД липазы, а во время приема легкой закуски – половина индивидуальной дозы. Капсулы и минимикросферы следует проглатывать целиком, не разламывая их и не разжевывая, запивая достаточным количеством воды.

См. полную информацию о препарате в инструкции по применению.

ООО «Эбботт Продактс»

119334, Москва, ул. Вавилова, 24

Телефон: +7 (495) 411 6911, факс: +7 (495) 411 6910

www.abbott-products.ru

www.gastrosite.ru, www.mucoviscidos.ru



потребовавших его отмены, и отсутствием эффективности еще у 14% пациентов. Он не был рекомендован к широкому применению у больных муковисцидозом [20].

Эффективность ферментной терапии также существенно зависит от схемы приема. Препарат следует употреблять во время еды: либо всю дозу непосредственно перед приемом пищи, либо в 2 приема (перед едой и между первым и вторым блюдом). Использование препарата после еды является грубой ошибкой. Если ребенок не может проглотить капсулу целиком, то ее можно вскрывать, а содержимое принимать одновременно с небольшим количеством пищи, что является дополнительным преимуществом препарата на основе минимикросфер.

При дозах выше 6 тыс. единиц липазы на кг массы тела за 1 прием пищи или более 18 тыс. единиц липазы на кг массы тела возможно развитие тяжелого осложнения — фиброзной колонопатии и непроходимости кишечника. В любом возрасте, как правило, не требуется назначения ферментов в дозе более 300–350 тыс. единиц липазы в сутки.

Обычно при МВ суточная доза препарата «10 000» составляет от 5–8 до 9–12 капсул в день [21].

Дети в возрасте до 1 года — на каждые 120 мл молочной смеси или грудного молока от 1/4 до 1/3 капсулы «10 000».

Дети в возрасте 1 года и старше — 1–2 капсулы «10 000» на прием пищи и 1/2–1 капсула при легкой закуске.

Подбор дозировки препарата по активности осуществляется индивидуально: если суточная потребность в препа-

рате составляет 20 и более капсул с активностью 10 000, целесообразно применять препарат с дозировкой «25 000» (примерный пересчет 10 000:25 000 как 3:1).

Сбалансированная диета с использованием специализированных продуктов питания вместе с приемом современных ферментных препаратов позволяет, не ограничивая содержания в рационе жиров, добиться увеличения энергетической ценности рациона до 120–150% нормы, рекомендуемой здоровым детям, компенсировать повышенные энергозатраты ребенка, больного муковисцидозом, и обеспечить нормальные темпы его роста и развития [6]. Поддержание оптимального нутритивного статуса очень важно для больных МВ. Полноценное физическое развитие ребенка с МВ — это залог хорошего качества жизни. У таких пациентов реже отмечаются обострения бронхолегочного процесса и реже развиваются осложнения.

Таким образом, в базисной комплексной терапии больных муковисцидозом заместительная ферментотерапия играет ключевую роль. Эффективность ферментотерапии зависит не только от адекватно подобранной индивидуальной дозы препарата, но и от его правильного приема. Все пациенты с муковисцидозом должны получать современные панкреатические ферменты: от этого зависит течение заболевания, качество жизни больного и прогноз.

На современной этапе этим условиям соответствует высокоактивный минимикросферический ферментный препарат с pH-чувствительной оболочкой — Креон 10 000, 25 000 и 40 000.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Петрова Н.В. Муковисцидоз. Достижения и проблемы на современном этапе // Медицинская генетика. — 2004; 9: 398–412.
- Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Коррекция экзокринной недостаточности поджелудочной железы микрогранулированными панкреатическими ферментными препаратами у больных муковисцидозом // Вопросы современной педиатрии. — 2002; 1 (5): 74–78.
- Симонова О.И. Комплексная терапия детей с муковисцидозом: рекомендации для педиатра // Педиатрическая фармакология. — 2006; 3 (6): 44–50.
- Хрущев С.В., Симонова О.И. Физическая культура детей с заболеваниями органов дыхания: учебное пособие для студентов высших учебных заведений. — М.: Издательский дом «Академия», 2006. — 304 с.
- Баранов А.А., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А. и др. Диетотерапия в комплексном лечении муковисцидоза: Пособие для врачей. — М., 2005. — 94 с.
- Рославцева Е.А., Боровик Т.Э., Симонова О.И., Игнатова А.С. Особенности питания детей раннего возраста, больных муковисцидозом // Вопросы современной педиатрии. — 2010; 9 (1): 162–167.
- Стандарты терапии больных муковисцидозом: Европейский консенсус // Journal of cystic fibrosis. — 2005; 4: 7–26.
- Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-Garcia J., Iglesias-Rey M. et al. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study // Aliment Pharmacol Ther. — 2005; 21: 993–1000.
- 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. [Epub 2010 Nov 15].
- Lohr J.M., Hummel F.M., Pirilis K.T. et al. Properties of different pancreatic preparations used in pancreatic exocrine insufficiency // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2009; 21: 1024–1031.
- Meyer J.H., Elashoff J., Porter-Fink V. et al. Human postprandial gastric emptying of 1–3 mm spheres // Gastroenterology. — 1988; 94: 1315–1325.
- Adler G., Mundlos S., Kuhnelt P. et al. Dreyer New methods for assessment of enzyme activity: do they help to optimize enzyme treatment? // Digestion. — 1993; 54 (Suppl. 2): 3–9.
- Lippold B.C. What is the ideal size for enteric-coated pancreatic preparations? // Drugs made in Germany. — 1998; 41 (2): 52–56.
- Erlanson-Albertsson C., Wisen O. Enzyme substitution in pancreatic disease: Is colipase activity sufficient? // Scand. J. Gastroenterol. — 1992; 27: 108–110.
- Sternby B., Nilsson A. Carboxyl ester lipase (bile-salt stimulated lipase), colipase, lipase and phospholipase A2 levels in pancreatic enzyme supplements // Scand. J. Gastroenterol. — 1997; 32: 261–267.
- Mundlos S., Kuhnelt P., Adler G. Monitoring enzyme replacement treatment in exocrine pancreatic insufficiency using the cholesteryl octanoate breath test // Gut. — 1991; 31: 1324–1328.
- Huwel S., Behrens R., Spener F. Pankreasenzyme: Preparate im Vergleich (Pancreatic enzymes: Comparison of preparations) // PZ. — 1996; 37: 33–42.
- Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J. et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus // J. Cyst. Fibrosis. — 2002; 1: 51–75.
- Губергриц Н.Б. Нравственные проблемы панкреатологии в Украине // Сучасна Гастроентерологія. — 2007; 2 (34): 81.
- Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Поражение системы пищеварения при муковисцидозе // Ремедиум. — 2009; 5: 22–23.
- Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Рославцева Е.А., Боровик Т.Э. Вопросы нутрициологии при муковисцидозе // Пульмонология. — 2006; 17–21.