

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

МАЙ
ИЮНЬ
2005

3

ТОМ
LXXXVI

ИЗДАНИЕ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ТАТАРСТАНА И
КАЗАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616. 155. 194 - 053. 3 - 08 - 039. 57

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТЕРАПИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА И ИХ МАТЕРЕЙ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

О.И. Пикуза, Л.Е. Зиганишина, И.В. Прохорова

*Кафедра пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии (зав. - проф. О.И. Пикуза)
Казанского государственного медицинского университета, кафедра клинической
фармакологии и фармакотерапии (зав. - проф. Л.Е. Зиганишина) Казанской
государственной медицинской академии последипломного образования*

Железодефицитная анемия (ЖДА) регистрируется у 20% населения земного шара и в общей удельной структуре составляет 70-80% среди всех диагностируемых анемий [2, 3, 8]. Наиболее часто ЖДА встречается у детей раннего возраста, подростков, беременных и женщин репродуктивного периода [1, 5, 6]. С учетом неблагоприятного воздействия ЖДА на функционирование детского организма, высокой распространенности и частоты рецидивов заболевания после проведенной терапии задача комплексной диагностики и рациональной фармакотерапии данного заболевания представляет особую актуальность.

Цель исследования: изучить в амбулаторных условиях существующую практику назначения лекарственных средств (ЛС) детям раннего возраста с ЖДА и их матерям во время беременности. Поставленная цель обосновывалась необходимостью получения информации о влиянии качества проводимой фармакотерапии матерям на формирование ЖДА у их детей.

Фармакоэпидемиологическое исследование осуществлялось на базе двух детских поликлиник г. Казани. В ходе

работы ретроспективно были изучены амбулаторные карты (учетная форма 112-у "История развития ребенка") 562 детей в возрасте от одного месяца до 3 лет с диагнозом ЖДА. Обследование детей с целью подтверждения диагноза ЖДА проводили в соответствии с критериями ВОЗ [9]: 1) уровень гемоглобина менее 1,7 ммоль/л; 2) количество эритроцитов менее $4,34 \times 10^{12}/л$; 3) гематокрит менее 33%; 4) эритроцитометрические параметры: средний объем эритроцитов (MCV - mean corpuscular volume) до 2 лет - менее 79 фл, от 2 до 5 лет - менее 81 фл; среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH - mean corpuscular haemoglobin) до 2 лет - менее 27,4 пг, от 2 до 5 лет - менее 28,1 пг; средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC - mean corpuscular haemoglobin concentration) менее 0,5 ммоль/л; 5) ферритин сыворотки (СФ) - менее 12 мкг/л. Степень тяжести ЖДА у детей раннего возраста определяли по уровню гемоглобина: легкая степень - от 1,7 до 1,4 ммоль/л, средняя - от 1,4 до 1,1 ммоль/л и тяжелая - ниже 1,1 ммоль/л. Кроме того, изучали обменные карты (учетная форма

111/у “Индивидуальная обменная карта беременной и родильницы”) матерей, находящихся под наблюдением в женской консультации в периоде беременности. При наличии ЖДА в периоде беременности анализировали тактику ее фармакотерапии. Работа включала учет заболеваемости, оценку критериев диагностики, выбор лекарственного средства, режима дозирования, путей введения, продолжительности терапии и поддерживающего курса. Результаты исследования обработаны статистически с использованием стандартных ошибок относительных величин и доверительного интервала [4].

Детей с ЖДА в возрасте от одного месяца до одного года было 83,2%, от одного года до 2 лет - 10,9%, от 2 до 3 лет - 5,9%. ЖДА легкой степени была диагностирована у 95,1% детей, средней - у 2,7%, тяжелой - у 2,1%. При анализе анамнестических данных были выявлены дефекты вскармливания и/или сроков введения прикорма. На грудном вскармливании до одного года находились 38,8% детей. Ранний переход на смешанное и искусственное вскармливание был осуществлен у 58,2% детей, 3,0% детей получали грудное вскармливание до 1,5-2 лет.

У значительной части (58,75%) детей с ЖДА были сопутствующие заболевания - перинатальная патология ЦНС, дисбиоз кишечника, атопический дерматит.

В состав их комплексной терапии входили биопрепараты, полиферментные препараты, кишечные адсорбенты, витамины А, С и группы В, ингибиторы карбоангидразы, психостимуляторы и ноотропные средства. Пациенты с острыми заболеваниями и обострениями хронической патологии инфекционной и неинфекционной этиологии в исследование не входили.

Согласно данным амбулаторных карт, из общего числа гематологических показателей, используемых для диагностики ЖДА, у большинства детей оценивали уровень гемоглобина, количество эритроцитов и лейкоцитов, цветной показатель и скорость оседания эритроцитов. Эритроцитометрические и биохимические показатели были зафиксированы в 13,5% случаев. Редко исследовали уровень СФ, хотя именно этот параметр

является чувствительным маркером суммарного пула железа в организме. В соответствии с рекомендациями ВОЗ обследование детей с целью диагностики ЖДА должно включать изучение гемограммы, эритроцитометрических и биохимических показателей, в том числе уровня СФ [9]. Только такая комплексная оценка позволяет подтвердить диагноз ЖДА и оценить результат лечения и прогноз заболевания. Таким образом, диагностика в амбулаторных условиях ЖДА в 86,5% случаев не отвечает современным стандартам.

Нами были изучены обменные карты матерей на этапе беременности, дети которых имели ЖДА. Анализ включал определение наличия ЖДА у матерей в периоде беременности и сроки возникновения заболевания. ЖДА была зарегистрирована у 52,3% беременных: в первом триместре - у 16,0% женщин, во втором - у 30,6%, в третьем - у 53,4%. Терапию препаратами железа получали 78,2% беременных, остальным для коррекции ЖДА были даны рекомендации по поводу полноценной диеты и приему витаминно-минеральных комплексов. К моменту родов среди беременных, получавших препараты железа, и тех, кому они не назначались, ЖДА была зарегистрирована соответственно у 34,78 и 76,66% ($p < 0,001$). У 94,4 и 1,7% детей, матери которых получали терапию препаратами железа во время беременности, была ЖДА легкой степени, у 3,4 и 1,4% — средней и у 2,2 и 1,1% — тяжелой. В группе детей, чьи матери не лечили препаратами железа, анемия легкой степени была зарегистрирована у 95,6 и 1,1%, средней - у 2,3 и 0,8%, тяжелой - у 2,1 и 0,7%. Сравнимые показатели ЖДА легкой, средней и тяжелой степени в обеих группах не имели достоверных различий ($p > 0,05$). Возможно, что существенное влияние на развитие ЖДА у ребенка может оказывать качество проводимой фармакотерапии ЖДА у их матерей во время беременности (табл. 1).

Преобладающим лекарственным средством при лечении ЖДА беременных был сульфат железа (сорбифер дурулес и актиферрин). Предоставленная информация не позволяла судить о достаточности режима дозирования и длительности терапии препаратами железа.

Таблица 1
Частота назначений препаратов железа матерям в периоде беременности, дети которых страдали ЖДА

МНН	Коммерческое наименование/ лекарственная форма	Частота назначений препаратов железа* (% от п. дов. инт.), (n=230)
Сульфат железа	сорбифер дурулес/ таблетки	69,13 5,97
Сульфат железа	актиферрин/капли для приема внутрь, сироп	21,30 5,29
Сульфат железа	фенюльс/таблетки	1,73 0,85
Глюконат железа	тотема/капли для приема внутрь	0,43 0,43
Fe(III) ГПК	феррум лек/сироп для приема внутрь	6,52 1,62
Fe(III) ГПК	мальтофер/капли для приема внутрь, таблетки	0,86 0,60

* Доверительный интервал (95,0%-ная вероятность результата); то же в табл. 2.

В настоящее время не существует данных, подтверждающих необходимость терапии препаратами железа беременных с ЖДА. В систематическом обзоре "библиотеки Кохрейна" рассматривается вопрос о терапии ЖДА только тяжелой степени, правомерность же лечения беременных с ЖДА легкой и средней тяжести остается спорной [7]. Наши исследования показали, что развитие ЖДА у детей не зависит от проводимой терапии ЖДА у их матерей в периоде беременности, хотя представленные сведения не позволяли судить о тяжести анемии и качестве ее фармакотерапии (табл. 2).

Наиболее популярным ЛС являлся препарат сульфата железа актиферрин. Среди неионных препаратов использовали Fe(III) гидроксид-полимальтозный комплекс (ГПК): феррум-лек, мальтофер. Редко назначали глюконат железа (тотема), хлорид железа (гемофер) и сульфат железа в виде таблеток. Фармакоэпидемиологическое исследование выявило, что терапия с использованием препаратов железа была проведена у 71,0% детей. 29,0% детей получили рекомендации по диетотерапии либо ввиду низкой медицинской активности терапия не проводилась.

Нами дана оценка соответствию режимов дозирования рекомендациям ВОЗ, согласно которым доза элементарного железа у детей раннего возраста составляет 3 мг/кг/сут, но не должна превышать 60 мг/сут [9]. Рекомендации, существующие в нашей стране, устанавливают необходимую дозу элементарного железа (от 3 до 5 мг/кг/сут) с учетом тяжести ЖДА [10]. Оказалось, что у большинства детей (76,4 2,1%) дозы препаратов подбирали без учета содержания элементарного железа в единице препарата и массы тела больного. У 43,6 2,8% из них назначенные дозы препаратов в расчете на элементарное железо превышали необходимые, у 56,4 2,8% детей дозы были недостаточными.

В табл. 3 представлен расчет необходимых доз в зависимости от содержания элементарного железа в единице лекарственной формы на килограмм

Таблица 2

Частота назначений препаратов железа детям с ЖДА в амбулаторных условиях

МНН	Коммерческое наименование/ лекарственная форма препарата	Частота назначений препаратов железа в (% от п. дов. инт.) (n = 399)		Частота нарушений режима дозирования* (% от п. дов. инт.)			
				больше необходимого кол-ва (n = 133)		меньше необходимого кол-ва (n = 172)	
Сульфат железа	актиферрин/капли, сироп для приема внутрь	69,17	2,31	48,12	8,49	72,09	6,70
Сульфат железа	ферроплекс/драже	3,75	0,95	8,27	4,68	2,32	2,24
Fe(III) ГПК	феррум-лек/капли для приема внутрь	16,79	1,87	24,06	7,26	1,74	1,95
Fe(III) ГПК	мальтофер/капли для приема внутрь	6,76	1,25	13,53	5,81	5,23	3,32
Глюконат железа	тотема/капли для приема внутрь	1,00	0,49	1,50	2,06	0,58	1,13
Хлорид железа	гемофер/капли для приема внутрь	2,50	0,78	4,51	3,52	2,32	2,24

* 94 ребенка получили терапию препаратами железа без нарушения режима дозирования.

Необходимые дозы препаратов железа у детей раннего возраста

МНН	Коммерчес- кое наименова- ние	Составные комплексы	Лекарствен- ная форма	Содержа- ние соли железа в препарате	Содержа- ние элем. Fe(II) в единице препарата	Долженст- вующее кол-во препарата на кг массы	МНН			
							легкая (3 мг/кг/сут)	средняя (4 мг/кг/сут)	тяжелая (5 мг/кг/сут)	начало приема
Препараты двухвалентного железа										
Сульфат железа	Акти- феррин	D,L-се- рин, глю- коза, фруктоза	Сироп для приема внутри	171 мг/ 5 мл	34,3 мг/5 мл	0,4-0,7 мл/кг	0,4 мл/кг	0,6 мл/кг	0,7 мл/кг	с 2 лет
		D,L-се- рин, глю- коза, фруктоза, калия сорбат	Капли для приема внутри	47,2 мг/ 1 мл 1 мл=18 капель	9,48 мг/ 1 мл 1 кап. = 0,5 мг Fe2	0,3-0,5 мл/кг 5-9 кап./кг	0,3 мл/кг 5кап./кг	0,4 мл/кг 7кап./кг	0,5 мл/ кг 9кап./кг	с 1 мес
Сульфат железа	Сорби- фер дурулес	Аскорбино- вая к-та, вспомога- тельные вещества	Таблетки, покрытые оболочкой	320 мг	100 мг	Противопоказан до 10—12 лет				с 10-12 лет
Сульфат железа	Ферро- плекс	Аскорбино- вая к-та	Драже (др.)	50 мг	10 мг	1/3-1/2 др./кг	1/3 др./кг	1/3 - 1/2 др./кг	1/2 др./кг	Данных нет
Хлорид железа	Гемофер	—	Капли для приема внутри	157 мг/ 1 мл 1мл=27,5 (30) ка- пель	44-45 мг/1 мл 1 кап. = 1,6 мг Fe2	0,06-0,1 мл/кг 2-3 кап./кг. Недоно- шенным детям — 1,5-3 мг/ кг/сут	0,06мл/кг 2 кап./кг	0,08мл/кг 2,5 кап./кг	0,1 мл/кг 3 кап./кг	с 0 мес
Глюконат железа	Тотема	Глюконат марганца, глюконат меди, вспомога- тельные вещества	Раствор для приема внутри	—	5 мг/1 мл	0,6-1 мл/кг	0,6мл/кг	0,8мл/кг	1 мл/кг	Данных нет
Препараты трехвалентного железа										
Fe (III) ГПК	Феррум- лек	Вспомо- гательные вещества	Сироп для приема внутри	50 мг ГПК/5 мл	10 мг/ 1 мл	0,3-0,5 мл/кг	0,3 мл/кг	0,4 мл/кг	0,5 мл/кг	с 0 мес
Fe (III) ГПК	Мальто- фер	Вспомо- гательные вещества	Капли для приема внутри	178,6 мг ГПК	50 мг/ 1 мл 1 кап.= 2,5 мг	0,06 мл/кг 1-2 кап./кг. Недоно- шенным детям — 1-2 мг/кг/ сут	0,06 мл/кг 1 кап./кг	0,08 мл/кг 2 кап./кг	0,1 мл/кг 2 кап./кг	с 0 мес

массы тела ребенка и степени ЖДА. На практике врачи назначают дозы исходя из рекомендаций, представленных в аннотациях к препарату, где в большинстве случаев указываются средние дозы для детей разного возраста без учета количества необходимого элементарного железа на массу тела ребенка.

Пример №1: лекарственная форма активферрин - капли, расчет дозы для ребенка грудного возраста представлен средней дозой, которая составляет 10-15 капель 3 раза в сутки. Если масса тела ребенка 6 месяцев около 8 кг, то, исходя из аннотации к препарату, ему необходимо назначить 30-45 капель в сутки, что соответствует количеству элементарного железа от 15 до 23 мг/сут. Расчет дозы, исходя из табл. 3, показал, что этот ребенок должен получить при ЖДА легкой, средней и тяжелой степени 24, 32 или 40 мг элементарного железа в сутки, что в пересчете на единицу лекарственной формы составит соответственно 48, 64 и 80 капель в сутки.

Пример №2: лекарственная форма гемофера - капли, доза для ребенка грудного возраста - от 15 до 30 мг/сут (9-19 капель/сут). Данные ребенка те же. Исходя из табл. 3, доза ребенка должна составлять 15, 20 и 40 капель/сут в зависимости от выраженности анемии. При расчете доз без учета количества необходимого элементарного железа в сутки в зависимости от тяжести анемии и массы тела ребенка наиболее вероятно либо недостаточное, либо избыточное назначение препаратов железа. Таким образом, реальная практика режима дозирования не позволяет восполнить дефицит железа в организме.

Длительность основного курса терапии у 74,2 2,2% больных не превышала 1-1,5 месяца, у 25,8 2,2% — 2-3 месяцев. Об эффективности терапии препаратами железа судили по нарастанию уровня гемоглобина на 10 г/л через 1-2 месяца после начала терапии, что соответствует рекомендации ВОЗ [9]. Нормализация уровня гемоглобина через 2 недели от начала терапии была зарегистрирована у 20,3% детей, получивших терапию препаратами железа, через один месяц - у 24,8%, через 2 месяца - у 13,5%. В 19,8% случаях нормализации уровня гемоглобина достичь не удалось, что требовало уточнения диагноза или смены препарата. В 21,6% случаев сведе-

ний об определении уровня гемоглобина в качестве критерия нормализации показателей красной крови не было.

Жидкие лекарственные формы препаратов железа использовали у 96,2% детей, тогда как таблетированные формы сульфата железа (ферроплекс) - у 3,8%. При выборе препарата железа в педиатрической практике большое внимание следует уделять лекарственной форме. У детей раннего возраста предпочтительнее использовать жидкие лекарственные формы, что повышает комплаентность к фармакотерапии.

Поддерживающая терапия после нормализации основных гематологических параметров была назначена в 18,5 3,8% случаев, в 68,9 10,5% из них поддерживающие дозы терапии насыщения не отличались от таковых при лечении, что могло повлечь за собой развитие нежелательных лекарственных реакций (НЛР), особенно при терапии солями двухвалентного железа. В настоящее время проведены исследования, подтверждающие развитие НЛР и их дозозависимый характер при назначении препаратов железа (тошнота, рвота, запор, диарея и другие желудочно-кишечные расстройства) [10,12]. В 35,2 10,9% случаев поддерживающая терапия длилась от 2 до 4 недель, в 4,1 4,5% — свыше 4-6 недель. У 62,2 11,1% детей поддерживающая терапия отсутствовала либо был назначен неполный курс длительностью до 2 недель. Вероятно, с этим связано то, что у 46,9 4,9% детей раннего возраста при анализе амбулаторных карт были зарегистрированы рецидивы ЖДА, что может быть следствием быстрого истощения плазменного пула железа из-за краткости курса поддерживающей терапии.

Таким образом, в амбулаторных условиях имеется расхождение между реальной тактикой диагностики и лечения детей с ЖДА и существующими на сегодняшний день рекомендациями по ее терапии. Диагностика заболевания проводится не в полном объеме, необходимом для подтверждения ЖДА. При подборе дозы ЛС в 76,4 2,1 % случаев не производился расчет необходимого количества элементарного железа с учетом массы тела. В 62,2 11,1% случаев курсы поддерживающей терапии проводились кратковременно либо отсутствовали. Преимущественно назначались ионные препараты железа, которые не-

редко вызывают нежелательные побочные эффекты и снижают желание продолжать лечение. Фармакотерапия ЖДА у матерей во время беременности не оказывала влияния на развитие ЖДА у детей раннего возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бисярина В.П., Казакова Л.М. Железодефицитные анемии у детей раннего возраста. - М., 1979.
2. Кузьмина Л.А. Гематология детского возраста. - М., 2001.
3. Папаян А.В., Жукова Л.Ю. Анемии у детей: Руководство для врачей. - СПб, 2001.
4. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. - М., 2001.
5. Шостка Г.Д. // Анемия. - 2004. - № 1. - С. 11—18.
6. Brittenham C. M. Disorders of iron metabolism: Iron Deficiency and Overload/ R. Hoffman, E. J. Benz, S.E. Ahattil et al.// Hematology. Basic Principles and Practice.— N.Y.- San Francisc. - 2000.— P. 397.

УДК 616. 2 - 022. 6 - 036. 11 - 003. 96 - 053. 6

АДАПТАЦИОННЫЕ РЕСУРСЫ ПОДРОСТКОВ, ПОДВЕРЖЕННЫХ ЧАСТЫМ ЭПИЗОДАМ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В.Д. Менделевич, О.И. Пикуза, Е.В. Генералова, Н.И. Глушко, Ю.К. Чумаков

Кафедра пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии (зав. - проф. О.И. Пикуза), кафедра медицинской и общей психологии (зав. - проф. В.Д. Менделевич) Казанского государственного медицинского университета, лаборатория по разработке грибковых аллергенов (зав. - ст. науч. сотр. Н.И. Глушко) КНИИЭМ, санаторий «Васильевский» (главврач - Ю.К. Чумаков) РТ

Жизнедеятельность современного человека протекает в условиях постоянного воздействия комплекса климато-географических, физических, биологических, социальных и психических факторов, которые в ряде случаев неблагоприятно влияют на здоровье, вызывая, в частности, нарушения адаптации организма различной выраженности. Одной из актуальных проблем современной медицины является исследование закономерностей процессов адаптации организма и личности к факторам среды [3]. Особое значение эта проблема приобретает для подростков, поскольку именно данный контингент представляет собой потенциал трудового и популяционного ресурсов, определяя здоровье будущих поколений [11].

Между тем состояние здоровья подростков в последние годы характеризуется устойчивыми тенденциями к росту заболеваемости, в том числе хронической, и к функциональным нарушениям,

7. Cuervo L.G., Mahomed K., Chichester U.K.// The Cochrane Library.— 2004. - Issue 2.

8. Gary R Gleason. // Nutrition in Clinical Care. - 2002. - Vol. 5.— P. 217—219.

9. Iron deficiency anaemia: Assessment, Prevention and Control. Geneva. World Health Organization.— 2001 (WHO/ NHD/01.3). <http://www.who.int>.

10. <http://www.regmed.ru> / ras @ regmed.ru. Государственный реестр лекарственных средств. Обращение лекарственных средств.

Поступила 17.01.05.

PHARMACOEPIDEMIOLOGIC ANALYSIS OF TREATMENT OF IRON-DEFICIENT ANAEMIA IN CHILDREN OF EARLY AGE GROUP AND THEIR MOTHERS IN OUTPATIENT SETTINGS

O.I. Pikuza, L.E. Ziganshina, I.U. Prokhorova

S u m m a r y

The current practice of prescription of drugs to children of early age with iron deficient anaemia and their mothers during pregnancy in outpatient conditions is studied. 562 ambulatory charts of children of early age and charts of their mothers during pregnancy are analyzed.

ям, которым подвержены до 70% юношей и девушек [6]. Вызывает тревогу частота респираторных инфекций [10], которые оказывают неблагоприятное воздействие на состояние ведущих систем организма. Психическая адаптация является одним из важнейших компонентов общей адаптации, так как она представляет собой наиболее уязвимое звено процесса приспособления человека к среде. Известно о существовании достаточно тесной связи психической адаптации и особенностей личности с изменениями функциональных возможностей организма, гомеостаза и с состоянием соматического здоровья. Указанная взаимосвязь основывается на разработанной А.М. Вейном трехчленной формуле психосоматических взаимоотношений: психические нарушения - изменения в вегетативной и эндокринной системах - соматические расстройства [2]. По данным ряда авторов [4, 5], дети с вегетативной дисфункцией пред-