



Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego **dotyczące zastosowania preparatów żelaza (*Tardyferon, Tardyferon-Fol*) w położnictwie i ginekologii**

Statement of the Polish Gynecological Society Expert Group on the use of iron preparations (*Tardyferon, Tardyferon-Fol*) in obstetrics and gynaecology

Abstract

According to the literature data, approximately 700 million people worldwide have overt or latent iron deficiency. This is related to nutrition. The highest risk groups, apart from children, are pregnant women (50–60%) and young women of childbearing age (20–40%). Anaemia is a hazard for pregnant and parturient women, as well as for the foetus and newborn. In pregnant women, pharmacological treatment should be initiated if parameters such as haemoglobin, iron and ferritin levels indicate existing iron deficiency or overt anaemia. Treatment should be administered in each period of pregnancy. Commonly recommended anaemia management includes two actions: a diet rich in iron and therapy with preparations containing iron with folic acid. Oral, well-tolerated and sustained-release iron products are preferred.

Formulations containing divalent iron, slowly-absorbed, causing no gastrointestinal intolerance, which are available on the Polish market, include Tardyferon and Tardyferon-Fol. These products fully meet WHO requirements for recommended daily intake of elemental iron in patients with anaemia or iron deficiency. In the opinion of the Polish Gynaecological Society Panel of Experts, iron preparations Tardyferon and Tardyferon-Fol are effective therapeutic options for the prevention and treatment of iron deficiency anaemia.

Key words: **anaemia / pregnancy / iron preparations /**

Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w dniu 18.09. 2012r. w składzie:

prof. dr hab. Krzysztof Drews (Poznań),
prof. dr hab. Agata Karowicz-Bilińska (Łódź),
prof. dr hab. Jan Kotarski (Lublin),
prof. dr hab. Ryszard Poręba (Tychy),
prof. dr hab. Marek Spaczyński (Poznań),

szczegółowo przeanalizował dostępną literaturę przedmiotu zawierającą doniesienia dotyczące zastosowania preparatów żelaza *Tardyferon* i *Tardyferon-Fol* w położnictwie i ginekologii. Stanowisko przedstawia stan wiedzy na w/w temat na dzień przeprowadzenia analizy. Zespół ekspertów zastrzega sobie prawo do aktualizacji niniejszego stanowiska w przypadku pojawienia się nowych istotnych doniesień naukowych.

Z danych literaturowych wynika, że około 700 mln ludzi na świecie ma jawne lub utajone niedobory żelaza. Związane jest to z żywieniem. Grupę największego ryzyka oprócz dzieci stanowią kobiety ciężarne (50–60%) oraz młode kobiety w wieku rozrod-

Stanowisko Zespołu Ekspertów PTG dotyczące zastosowania preparatów żelaza (*Tardyferon*, *Tardyferon-Fol*) w położnictwie i ginekologii.

czym (20-40%). Według innych doniesień tylko 7% kobiet spożywa wystarczającą ilość żelaza w pokarmach, a połowa kobiet mniej niż 2/3 przewidzianej w diecie jego ilości. Niedobór żelaza na skutek wyczerpania jego zapasów jest przyczyną ponad 70% przypadków niedokrwistości, a ponad 20% wynika z niedoboru kwasu foliowego. Zgodnie z definicją *Center for Disease Control and Prevention* niedokrwistość rozpoznaje się, gdy stężenie hemoglobiny lub wartości hematokrytu znajdują się poniżej piątego centyla rozkładu wartości tych parametrów w populacji zdrowych kobiet w kolejnych trymestrach ciąży. W I trymestrze ciąży wartości te wynoszą poniżej 11g/dl dla hemoglobiny i 33% dla hematokrytu, w II trymestrze 10,5 g/dl i 32%, a w III trymestrze 11g/dl i 33%. Według WHO stężenie hemoglobiny nie powinno być niższe niż 11g/dl.

W czasie ciąży dochodzi do szeregu zmian dotyczących układu krwiotwórczego m.in.: 40-60% wzrost objętości osocza, 18-25% wzrost masy erytrocytarnej, liczba płytek krwi ulega zmniejszeniu o 10-20% w porównaniu do parametrów przed ciążą. Wpływa to na zmniejszenie stężenia hemoglobiny i obniżenie hematokrytu. Między 17. a 36. tygodniem ciąży, zmiany te są najbardziej nasilone. Średnie dobowe zapotrzebowanie na żelazo u kobiet poza ciążą wynosi 2-3 mg, a podczas ciąży znacznie wzrasta – największy wzrost zapotrzebowania na żelazo występuje w III trymestrze i wynosi 6,0 mg dziennie. Za ciężką postać niedokrwistości w III trymestrze ciąży uważa się stężenie hemoglobiny poniżej 9 g/dl, a obniżenie do 7 g/dl powoduje bardzo ciężką niedokrwistość ciężarnych.

Niedokrwistość stanowi niebezpieczeństwo dla kobiety ciężarnej i rodzącej oraz płodu i noworodka. W I i II trymestrze może doprowadzić do poronienia i obumarcia ciąży, porodu przedwczesnego, hipotrofii płodu. W III trymestrze: do ograniczenia wzrastania wewnątrzmacicznego płodu, przedwczesnego porodu, przedwczesnego oddzielania łożyska. W czasie porodu m.in. do przedłużenia czasu trwania porodu, koagulopatii położniczych, zaburzeń w oddzielaniu łożyska. W połogu niedokrwistość jest przyczyną nieprawidłowej inwolucji mięśnia macicy, krwawień, zakażenia potogowego. Obserwuje się, że około 60% kobiet w okresie połogu ma niedobory żelaza lub jawną niedokrwistość.

U kobiet ciężarnych należy wdrożyć postępowanie farmakologiczne, jeśli wskaźniki takie jak: stężenie hemoglobiny, żelaza i ferrytyny wskazują na istniejące niedobory żelaza lub jawną niedokrwistość. Leczenie należy prowadzić w każdym okresie ciąży. Ze względu na wchłanianie i biodostępność żelaza w przewodzie pokarmowym przed leczeniem niedokrwistości za pomocą preparatów żelaza powinno się wykonać krzywą jego wchłaniania. Żelazo wchłaniane jest w postaci dwuwartościowej i łączy się z apoferrytyną wnikając do nabłonka jelitowego. Przy wysokim pH należy wzmocnić kwasowość podawaniem małych dawek kwasu askorbinowego (30 mg), co zwiększa wchłanianie żelaza z 0,24 mg do 0,35 mg na dobę. Warunkiem wchłaniania żelaza z przewodu pokarmowego jest obecność zasobów żelaza zapasowego w organizmie. Przy niskim poziomie żelaza w organizmie, wchłanianie jego w jelitach znacznie się zwiększa.

Powszechnie rekomendowane postępowanie w leczeniu niedokrwistości obejmuje dwa kierunki: stosowanie diety bogatej w żelazo oraz terapię preparatami żelaza z kwasem foliowym. Zalecane są preparaty żelaza stosowane doustnie, dobrze tolerowane i o przedłużonym działaniu.

Preparatami żelaza dwuwartościowego, wolno wchłaniającego się, nie wywołującymi nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego, dostępnymi na polskim rynku są m.in. *Tardyferon* i *Tardyferon-Fol*. *Tardyferon* zawiera 80 mg żelaza (Fe^{2+}), w postaci półtorawodnego siarczynu żelaza (II) oraz jako substancje pomocnicze mukoproteozę i kwas askorbinowy. *Tardyferon-Fol* zawiera 80 mg żelaza (Fe^{2+}), w postaci półtorawodnego siarczynu żelaza (II) i 0,35 mg kwasu foliowego oraz jako substancje pomocnicze mukoproteozę i kwas askorbinowy.

Tardyferon i *Tardyferon-Fol* spełniają warunki stawiane przez WHO preparatom żelaza, czyli: forma żelaza dwuwartościowego w postaci siarczynu żelaza oraz tabletki o przedłużonym/zmodyfikowanym uwalnianiu. Żelazo w tych preparatach uwalniane jest w minimalnej ilości w żołądku, następnie w dużej ilości w dwunastnicy i górnym odcinku jelita cienkiego, co zapewnia dobrą tolerancję nawet przy długotrwałym leczeniu oraz jak wynika z badań przeprowadzonych przez Manasanch i Castelo-Branco praktycznie eliminuje objawy uboczne ze strony przewodu pokarmowego. Warto również dodać, powołując się na badania Nielse-na, że *Tardyferon* cechuje wysoka biodostępność.

Tardyferon i *Tardyferon-Fol* szybko uzupełniają zasoby żelaza. Stosując początkowo *Tardyferon* lub *Tardyferon-Fol* u kobiet ciężarnych z ciężką postacią niedokrwistości z wartościami przed rozpoczęciem leczenia wynoszącymi: 7,5-8,5 g/dl hemoglobiny, a ferrytyny w surowicy krwi 12-17 $\mu\text{g/l}$, uzyskano pod koniec ciąży prawidłowe wartości stężenia hemoglobiny i stężenie ferrytyny 30 $\mu\text{g/l}$ lub wyższe.

Dzięki zawartości mukoproteozy (mukopolisacharyd, który otacza cząsteczki żelaza), uwalnianie jonów żelaza Fe^{+2} jest opóźnione i pozwala uniknąć początkowych wysokich stężeń żelaza. Zmniejsza to odsetek występowania działań ubocznych i ułatwia stosowanie. Podobnie, opóźnione uwalnianie pozwala jonom żelaza Fe^{+2} na dotarcie do dalszych części jelita. Obecna w preparacie witamina C zmniejsza proces utleniania jonów żelaza Fe^{2+} zwiększając zarazem ich przyswajanie. Jak wszystkie preparaty żelaza *Tardyferon* i *Tardyferon-Fol* nie wykazują wpływu na erytropoezę oraz na niedokrwistości inne, niż spowodowane niedoborem żelaza.

Preparat *Tardyferon-Fol* dodatkowo zawiera 0,35 mg kwasu foliowego (*Acidum folicum*), co ma szczególne zastosowanie w zapobieganiu oraz leczeniu niedoborów żelaza i kwasu foliowego u kobiet w ciąży. Niedobory te mogą być leczone lub można ich uniknąć przez podawanie preparatu *Tardyferon-Fol*. Kwas foliowy jest szybko i łatwo wchłaniany z otoczki tabletki. Szczyt stężenia kwasu foliowego w osoczu rzędu $43,7 \pm 25,6 \text{ ng/ml}$ jest osiągnięty po 99 minutach od podania tabletki preparatu.

Niedobór żelaza w okresie ciąży i porodu jest zjawiskiem bezspornie powszechnym i dotyczy co najmniej 30-50% kobiet zamieszkujących obszary uprzemysłowane oraz 90-100% kobiet zamieszkujących pozostałe rejony świata. W randomizowanym, kontrolowanym placebo, badaniu Breymana nad wpływem poporodowego podawania żelaza na parametry żelaza i krwinek czerwonych u kobiet bez anemii z niedoborem żelaza, stwierdzono w 12. tygodniu zwiększone stężenie ferrytyny oraz zwiększone stężenie hemoglobiny w grupie przyjmującej *Tardyferon* w porównaniu do grupy przyjmującej placebo. Nowością w opisywanym badaniu było uwzględnienie zapasów żelaza przed porodem. Uzupełnianie żelaza jest powszechnie zalecane i stosowane, gdyż

Stanowisko Zespołu Ekspertów PTG dotyczące zastosowania preparatów żelaza (Tardyferon, Tardyferon-Fol) w położnictwie i ginekologii.

może nie tylko poprawić parametry laboratoryjne, ale być sposobem na poprawę samopoczucia u kobiet bez anemii, skarżących się na niewyjaśnione zmęczenie. Badanie to zaleca oznaczenie stężenia żelaza w okresie okołoporodowym oraz suplementację żelaza u kobiet ze stwierdzonym jego niedoborem, co u większości, a nawet u wszystkich kobiet po porodzie okazuje się korzystne również w przypadku, gdy wartość hemoglobiny jest w normie. Również w badaniu Verdon (z randomizacją i podwójnie ślepą próbą), do którego włączono pacjentki zgłaszające się do lekarza z powodu niewiadomego pochodzenia zmęczenia, zalecono suplementację żelaza preparatem *Tardyferon*.

Tardyferon i *Tardyferon-Fol* w pełni spełniają wymagania WHO dotyczące rekomendowanej dziennej dawki spożycia żelaza elementarnego u pacjentów z anemią lub niedoborami żelaza.

Dawka 80 mg żelaza (Fe^{2+}) zawartego w jednej tabletkie *Tardyferonu* pozwala szybko i skutecznie wyrównywać nieprawidłowe wartości wskaźników hematologicznych w sytuacji niedokrwistości z niedoboru żelaza, oraz w stanach utajonego niedoboru żelaza szczególnie u kobiet w wieku rozrodczym, oraz u kobiet w okresie ciąży, połogu i karmienia piersią.

W opinii Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego preparaty żelaza *Tardyferon* i *Tardyferon-Fol* są efektywną opcją terapeutyczną w zapobieganiu i leczeniu niedokrwistości z niedoboru żelaza.

Zespół ekspertów PTG dąży do zapewnienia niezależności i obiektywizmu we wszystkich swoich działaniach edukacyjnych. Celem działań ekspertów PTG, które doprowadziły do powstania niniejszego opracowania nie jest promowanie, popieranie lub zalecanie w szczególności sposobu produktów handlowych, usług ani sprzętu medycznego, których opisy znalazły się w artykule. Niżej podpisani nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Castelo-Branco C, [et al.]. Tolerability of different oral iron formulations: A systematic review Climacteric. *Meeting Abstracts of the 12th World Congress on the Menopause*. 2008, 282-283.
2. Kozłowska F. Tardyferon in the treatment of iron deficiency anemia. *Schweiz. Rdsch. Med. (Praxis)*. 1974, 63, 1092-1097.
3. Kraft A, [et al.]. Effect postpartum iron supplementation on red cell and iron parameters in non-anaemic iron-deficient women: a randomized placebo-controlled study. *BJOG*. 2005, 112, 445-450.
4. Nielsen. Diagnostik und Therapie von Eisenmangel mit un ohne Anaemie. *UNI-MED*. 2009.
5. Pisarek-Miedzińska D. Leczenie niedokrwistości. *Gabinet Prywatny*. 2004, 7-8, 62-67.
6. Verdon F, [et al.]. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2003, 326, 1124-127.
7. WHO Guidelines 2001.
8. Bouchard P. Current and future medical treatments for menometrorrhagia during the premenopause-Gynecological endocrinology. *J Int Soc Ecol Endocrinol*. 2011, 27, Suppl. 1, 1120-1125.
9. Mara M, [et al.]. Changes in markers of anemia and iron metabolism and how they are influenced by antianemics in postpartum period. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001, 80, 142-148.
10. Cancelo-Hidalgo M, Castelo-Branco C, Palacios S, [et al.]. Tolerability of different oral iron formulations: A systematic review – poster presented on 13th World Congress of Menopause, Rome 8-11 June 2011.
11. WHO Guidelines 2001.
12. Lincetto O. Iron and folate supplementation – Integrated Management Of Pregnancy And Child-birth (IMPAC). WHO Standards 2006.