



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

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 rozrodczym (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 wartość hematokrytu znajdują się poniżej piątego centyla rozkładu wartości tych para-

metrów 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 erythrocytarnej, 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 połogowego. 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 apoferrytiną 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 Nielsena, 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

wu 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 $43,7 \pm 25,6$ 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 Breymanna 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 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 sposobów 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 und 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.