

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników dotyczące diagnostyki leczenia niedoboru żelaza oraz niedokrwistości z niedoboru żelaza

Guidelines of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians on the diagnosis and treatment of iron deficiency and iron deficiency with anemia

Piotr Sieroszewski¹, Dorota Bomba-Opoń², Wojciech Cnota³, Agnieszka Droszol-Cop⁴, Marek Gogacz⁵, Mariusz Grzesiak⁶, Hubert Huras⁷, Artur Jakimiuk⁸, Piotr Kaczmarek⁶, Sebastian Kwiatkowski⁹, Radziław Mierzyński¹⁰, Włodzimierz Sawicki¹¹, Agnieszka Seremak-Mrozikiewicz¹², Rafał Stojko⁴, Mirosław Wielgoś¹³, Ewa Wender-Ożegowska¹⁴, Mariusz Zimmer¹⁵, Marta Konieczna¹⁶

¹I Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny w Warszawie

³Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii i Położnictwa w Rudzie Śląskiej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁴Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁵II Katedra i Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁶Klinika Perinatologii, Położnictwa i Ginekologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

⁷Klinika Położnictwa i Perinatologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum w Krakowie

⁸Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie

⁹Klinika Położnictwa i Ginekologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

¹⁰Katedra i Klinika Położnictwa i Perinatologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

¹¹Katedra i Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny w Warszawie

¹²Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

¹³I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny w Warszawie

¹⁴Klinika Rozrodczości, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

¹⁵II Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

¹⁶Klinika Patologii Ciąży, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Sieroszewski P., Bomba-Opoń D., Cnota W. i wsp. „Guidelines of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians on the diagnosis and treatment of iron deficiency and iron deficiency with anemia”, Ginekol Pol 2022; doi: 10.5603/GPa2022.0153. Należy cytować wersję pierwotną.

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników przedstawiają aktualny sposób postępowania, który może być modyfikowany i zmieniony w uzasadnionych przypadkach, po wnikliwej analizie danej sytuacji klinicznej, co w przyszłości może stanowić podstawę do modyfikacji i aktualizacji zaleceń.

WSTĘP

Dane Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) pokazują, że aż 30% światowej populacji może spełniać kryteria niedokrwistości. W krajach rozwijających się ten problem dotyczy co drugiej kobiety w ciąży [1]. Najczęstszą przyczyną niedokrwistości w ciąży jest niedobór żelaza (około 60–80% przypadków) [2], co z kolei powoduje upośledzoną syntezę hemu i charakteryzuje się obecnością erytrocytów o zmniejszonej objętości i zawartości hemoglobiny.

Prawidłowe stężenie hemoglobiny (Hgb) we krwi u osób zdrowych wykazuje różnice zależnie od badanej populacji. Przyczyny położnicze i ginekologiczne niedokrwistości z niedoboru żelaza u kobiet to między innymi okres dojrzewania, ciąża i laktacja (nieodstateczna ilość przy zwiększonym zapotrzebowaniu), obfite miesiączki, polipy endometrialne, mięśniaki macicy nowotwory macicy oraz inne nieprawidłowe krwawienia (zwiększona utrata krwi).

Objawy niedoboru żelaza i niedokrwistości z niedoboru żelaza obejmują: rozkojarzenie, drażliwość, kołatania serca, zespół spaczzonego łaknienia (tzw. zespół Pica, powodujący spożywanie np. gliny, kredy, krochmalu), ból, pieczenie i wygładzenie powierzchni języka, suchość skóry, bolesne pęknięcia kącików ust, zmiany w obrębie paznokci (blade, kruche, z podłużnymi rowkami) i włosów (cienkie, łamliwe, o rozdwojonych końcach, łatwo wypadające). Trzeba pamiętać, że u wielu chorych spektrum objawów może być zróżnicowane [3].

Uwzględniając dotychczasowy brak sprecyzowanych polskich zaleceń, Polskie Towarzystwo Ginekologów

i Położników postanowiło określić własne stanowisko w sprawie tak istotnej, a zarazem tak powszechnej, jak diagnostyka i leczenie niedokrwistości oraz niedoboru żelaza u kobiet ciężarnych i kobiet w wieku prokreacyjnym.

NIEDOBÓR ŻELAZA

W zależności od płci, wieku i stanu organizmu zapotrzebowanie na żelazo w ciągu życia jest zmienne. U dorosłych kobiet są to 2 mg/dobę, a w okresie ciąży i karmienia zapotrzebowanie zwiększa się o 1–2,5 mg w I trymestrze i o 6,5 mg/dobę w III trymestrze ciąży [4, 5]. Niedobór żelaza występuje, gdy ilość żelaza w organizmie jest mniejsza od aktualnego zapotrzebowania i nie zawsze jest równoznaczny z niedokrwistością. Wyróżniamy niedobór żelaza w stopniu przed utajonym, utajonym oraz jawnym (z niedokrwistością) [3, 6] (tab. 1).

Ferrytyna nie tylko magazynuje żelazo, ale jest także białkiem ostrej fazy, dlatego jej stężenie wzrasta w odpowiedzi na stan zapalny. W przypadku występowania stanu zapalnego za dolną granicę normy stężenia ferrytyny należy przyjmować wartość 100 mcg/l. Dodatkowo w takiej sytuacji pomocna w diagnostyce będzie wartość wysycenia transferyny żelazem (TSAT, *transferrin saturated with iron*), która przy wartości < 20% będzie wskazywać na niedobór żelaza [3].

DIAGNOSTYKA

Wśród przyczyn niedoboru żelaza możemy wyróżnić: znaczną utratę krwi, zwiększone zapotrzebowanie przy nieodstatecznej podaży, upośledzone wchłanianie z prze-

Tabela 1. Charakterystyka stopni niedoboru żelaza u kobiet

Parametr	Norma	Przedutajony	Utajony	Jawny z niedokrwistością
		Obniżenie stężenia ferrytyny, obniżenie stężenia żelaza w szpiku	Znaczny spadek stężenia ferrytyny, obniżenie stężenia żelaza w surowicy oraz w szpiku, zmniejszenie wartości TSAT, natomiast wzrasta: stężenie transferyny oraz rozpuszczalnego receptora dla transferyny, poziom Hgb oraz MCV pozostaje w normie	Znaczne obniżenie stężenia ferrytyny, obniżenie stężenia żelaza w surowicy i w szpiku, spadek wartości TSAT, natomiast wzrasta: stężenie transferyny oraz rozpuszczalnego receptora dla transferyny; stężenie Hgb oraz MCV zmniejsza się
Ferrytyna	30–200 mcg/l	< 30 mcg/l	< 12 mcg/l	< 30 mcg/l jak w przedutajonym
Żelazo w surowicy	55–180 mcg/l	55–180 mcg/l	< 55 mcg/l	< 55 mcg/l
Hgb	≥ 12 g/dl ≥ 11 g/dl w ciąży ≥ 10 g/dl w okresie połogu	≥ 12 g/dl ≥ 11 g/dl w ciąży ≥ 10 g/dl w okresie połogu	≥ 12 g/dl ≥ 11 g/dl w ciąży ≥ 10 g/dl w okresie połogu	< 12 g/dl < 11 g/dl w ciąży < 10 g/dl w okresie połogu
MCV	82–92 fl	82–92 fl	82–92 fl	< 82 fl
Transferyna	2–4 g/l	> 4 g/l	> 4 g/l	> 4 g/l

Hgb (hemoglobin) – hemoglobina; MCV (*mean corpuscular volume*) – średnia objętość erytrocytu; TSAT (*transferrin saturated with iron*) – wysycenie transferyny żelazem

wodu pokarmowego, niedobór w diecie, uwarunkowaną genetycznie niedokrwistość z niedoboru żelaza oporną na leczenie. Pierwszym i podstawowym krokiem w diagnostyce niedokrwistości jest proste, tanie i szeroko dostępne badanie jakim jest oznaczenie morfologii morfologii krwi obwodowej.

Do zróżnicowania przyczyn niedokrwistości należy posługiwać się parametrami gospodarki żelazowej:

- stężenie ferrytyny w surowicy;
- stężenie żelaza w surowicy;
- całkowita zdolność wiązania żelaza (TIBC, *total iron binding capacity*);
- wartość wysycenia transferyny żelazem (TSAT stopień wysycenia transferyny żelazem), stężenie żelaza × 100/TIBC (wartości prawidłowe 20–50%);

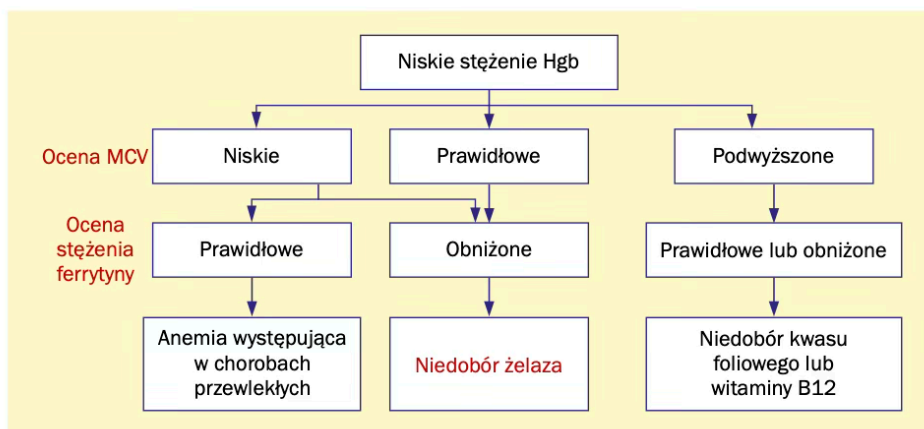
Z badań dodatkowych zaleca się oznaczenie stężenia witaminy B₁₂ oraz kwasu foliowego w surowicy.

Zgodnie ze Standardem Postępowania w Ciąży Fizjologicznej regulowanym rozporządzeniem Ministra Zdrowia rekomenduje się kontrolę morfologii krwi podczas pierwszej wizyty położniczej, a następnie w 15.–20., 27.–32., 33.–37. i 38.–39. tygodniu ciąży.

Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników zaleca dodatkowo przy pierwszej wizycie położniczej, obok kontroli morfologii krwi oznaczenie stężenia ferrytyny, zwłaszcza w przypadku niedokrwistości, celem zróżnicowania jej przyczyny. Kontrolne badanie morfologii krwi u pozostałych, zdrowych kobiet zaleca się wykonywać przesiewowo raz w roku [7] (ryc. 1, tab. 2).

LECZENIE

Leczenie niedokrwistości powinno uwzględniać jej przyczynę, ponieważ sama niedokrwistość jest jedynie objawem. W przypadku niedokrwistości z niedoboru żelaza leczenie polega na podaniu preparatów żelaza, a w określonych, skrajnych przypadkach także na przetoczeniu koncentratu krwinek czerwonych. W zależności od stanu klinicznego, wyników badań i odpowiedzi pacjentki na leczenie należy modyfikować drogę podania żelaza. Wśród możliwych dróg podania żelaza znajdują się droga doustna, a także parenteralna – dożylna i domięśniowa.



Rycina 1. Schemat diagnostyczny przyczyn niedokrwistości; Hgb (*hemoglobin*) – hemoglobina; MCV (*mean corpuscular volume*) – średnia objętość erycytytu

Tabela 2. Różnicowanie niedoboru żelaza, niedokrwistości z niedoboru żelaza i niedokrwistości w przebiegu chorób przewlekłych

Cecha	Niedobór żelaza	Niedokrwistość z niedoboru żelaza	Niedokrwistość w przebiegu chorób przewlekłych
Hgb	N	↓ w różnym stopniu	rzadko Hg < 9 g/dl
MCV	N	↓	N lub ↓
Ferrytyna w surowicy	↓	↓	↑ lub rzadziej N
TIBC	↑	↑	↓
TSAT	↓	↓	N lub ↓
Żelazo w surowicy	↓	↓↓	↓ lub rzadziej N

↓ stężenie/wartość zmniejszona, ↑ stężenie/wartość zwiększona, Hgb (*hemoglobin*) – hemoglobina; MCV (*mean corpuscular volume*) – średnia objętość erycytytu; N – stężenie/wartość w normie; TIBC (*total iron binding capacity*) – całkowita zdolność wiązania żelaza; TSAT (*transferrin saturated with iron*) – wysycenie transferyny żelazem

LECZENIE DOUSTNE

W niewielkim stopniu niedokrwistości z niedoboru żelaza, gdy stężenie Hgb jest wyższe niż 9 g/dl, jako leczenie pierwszego rzutu zaleca się podawanie preparatów żelaza drogą doustną. Do zalet leczenia doustnego należy łatwość tej metody oraz możliwość samodzielnego przyjmowania leku przez pacjentkę. Wśród preparatów doustnych wyróżniamy żelazo dwuwartościowe oraz trójwartościowe.

Preparaty żelaza do stosowania doustnego, dostępne w Polsce:

- kompleks wodorotlenku żelaza III i poliizomaltozy;
- siarczan żelaza (II);
- fumaran żelaza (II);
- glukonian żelaza (II);
- proteinianobursztynian żelaza (III).

Żelazo wchłaniane jest w dwunastnicy i jelicie cienkim, głównie w formie żelaza zredukowanego, dwuwartościowego. Wcześniejszemu utlenieniu żelaza zapobiegają kwaśne środowisko soku żołądkowego i witamina C. Po wnikięciu do enterocyta żelazo jest przemieszczane do osocza krwi, gdzie wiąże się z transferyną. Część żelaza wiąże się w nabłonku jelit z apoferytyną, tworząc ferrytynę, która stanowi krążące we krwi żelazo zapasowe. Żelazo transportowe, jak i magazynowe jest trójwartościowe, podczas gdy zawarte w hemoglobinie jest dwuwartościowe [8–10].

Kobiety ciężarne

Zgodnie z kryteriami WHO o niedokrwistości w ciąży mówimy, gdy wartość Hgb wynosi poniżej 11 g/dl w każdym trymestrze ciąży oraz poniżej 10 g/dl w okresie połogu [11].

Podobny schemat proponuje również organizacja *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), uznając stężenie 11 g/dl w I oraz III trymestrze oraz 10,5 g/dl w II trymestrze jako granicę niedokrwistości w ciąży [12].

Podobnie, w opinii ekspertów PTGiP zaleca się przyjęcie jako granicy niedokrwistości 11 g/dl w każdym trymestrze ciąży oraz 10 g/dl w okresie połogu.

Od 12 tygodnia ciąży objętość osocza wzrasta o 40–60%, zaś w ciąży wielopłodowej nawet o 70–100%, co jest przyczyną niedokrwistości fizjologicznej (względny wzrost objętości osocza w porównaniu z elementami morfotycznymi). Następuje zatem obniżenie stężenia hemoglobiny oraz wartości hematokrytu o 3–5% do 36 t.c. [13, 14].

Niedobór żelaza może być przyczyną wzrostu ryzyka porodu przedwczesnego, infekcji, małej masy urodzeniowej oraz powikłań okołoporodowych [1, 15].

U ciężarnych bez niedokrwistości, ze stężeniem ferrytyny poniżej 60 mcg/l po 16 tc. zaleca się suplementację żelaza w dawce maksymalnej do 30 mg/

/dobę. Postępowanie takie jest argumentowane szkodliwym działaniem żelaza w przypadku jego nadmiaru, ze względu na tworzenie przez ten pierwiastek reaktywnych form tlenu [7]. Prawdopodobieństwo wystąpienia anemii z niedoboru żelaza w ciąży jest mniejsze, jeśli stężenie ferrytyny wynosi 60–70 mcg/l.

Kobietom z niedoborem żelaza bez towarzyszącej anemii należy podawać 65 mg żelaza elementarnego dziennie. W przypadku niedokrwistości z niedoboru żelaza należy rozpocząć suplementację żelaza w dawce w wysokości 60–200 mg elementarnego żelaza dziennie [9]. Zaleca się oznaczenie stężenia hemoglobiny i ferrytyny 2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia zdiagnozowanego niedoboru żelaza, w celu oceny odpowiedzi na podjęte leczenie – oceny przyswajania tej formy żelaza przez organizm.

Gdy stężenie Hgb znajdzie się w prawidłowym zakresie, leczenie należy kontynuować przez 3 miesiące i co najmniej do 6 tygodni po porodzie, aby uzupełnić zapasy żelaza. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie doustne (poprawa wskaźników gospodarki żelazowej) zaleca się stosowanie preparatów o większej biodostępności oraz weryfikację rozpoznania przyczyny niedokrwistości.

Do niekorzystnego działania nadmiaru żelaza należą:

- rozwój insulinooporności i zmniejszenie sekrecji insuliny przez komórki B trzustki [16, 17];
- zwiększone ryzyko stanu przedrzucawkowego, zwłaszcza u kobiet suplementujących żelazo przed 16. tygodniem ciąży bez obniżonego stężenia hemoglobiny (Hgb > 13,2 g/dl na początku II trymestru) [18, 19];
- wystąpienie cukrzycy ciążowej [20, 21] (tab. 3).

Kobiety nieciężarne

Niedokrwistość u kobiet nie będących w ciąży, niezależnie od wieku diagnozujemy, gdy stężenie Hgb wynosi poniżej 12 g/dL [22, 23]. Zaleca się wykonywanie przesiewowo kontrolnej morfologii u zdrowych kobiet przynajmniej raz w roku.

Tabela 3. Skutki niedoboru oraz nadmiaru żelaza

Niedobór żelaza — zwiększone ryzyko:
<ul style="list-style-type: none"> – porodu przedwczesnego; – infekcji; – niskiej masy urodzeniowej; – powikłań okołoporodowych; – zaburzenia rozwoju OUN u płodu
Nadmiar żelaza — wzrost ryzyka:
<ul style="list-style-type: none"> – insulinooporności i zmniejszonej sekrecji insuliny przez komórki B trzustki; – stanu przedrzucawkowego; – cukrzycy ciążowej

Szczególnie zaleca się zwrócić uwagę na uzupełnienie niedoboru żelaza u kobiet, które mają być operowane między innymi z powodu chorób ginekologicznych takich jak: mięśniaki macicy, rozrost endometrium czy nowotwory narządów płciowych. Pozwala to uniknąć przetoczenia krwi w przebiegu pooperacyjnym oraz poprawia warunki gojenia i rekonwalescencji.

W przypadku stwierdzenia niedokrwistości, zaleca się wybór doustnego preparatu żelaza w dawce 60–200 mg żelaza elementarnego na dobę w jednej lub dwóch dawkach podzielonych.

O skuteczności leczenia świadczy wzrost liczby retikulocytów po 7 dniach i stężenia Hgb o około 2 g/dl po 2 tygodniach od wdrożenia leczenia. Leczenie należy kontynuować do normalizacji stężenia Hgb i ferrytyny, zwykle minimum 3 miesiące od normalizacji wartości Hgb.

Uwagi ogólne

Zaleca się przyjmowanie preparatów żelaza niezależnie od posiłków oraz unikanie przyjmowania z innymi lekami, takimi jak środki zobojętniające kwas żołądkowy, suplementy wapnia, antagoniści receptora H_2 , tetracykliny, gdyż leki te zmniejszają wchłanianie żelaza. Leki te należy podawać w jak największym odstępie czasowym.

Według Campbella podaż witaminy C w dawce 250 mg/dobę może poprawić wchłanianie żelaza z przewodu pokarmowego, ponieważ jest ono lepiej przyswajane w środowisku kwaśnym [24].

Wpływ przyjmowania witaminy C wraz z preparatami żelaza dla poprawy jego wchłaniania nie jest jednak jednoznacznie określony [25].

Należy zwracać uwagę na zawartość elementarnego żelaza w dostępnych na rynku preparatach.

O oporności na leczenie doustnymi preparatami żelaza mówimy, gdy stwierdza się brak wzrostu stężenia Hgb o > 1 g/dl po 4–6 tygodniach przyjmowania 100 mg żelaza na dobę. Oporność może wynikać z utrzymującego się krwawienia, zaburzeń wchłaniania, nieprzestrzegania zaleceń przez pacjentkę lub błędnego rozpoznania [3].

Jeśli odpowiedź na doustną substytucję żelaza jest słaba, należy sprawdzić, czy do niedokrwistości mogą przyczyniać się inne czynniki, takie jak niedobór folianów, witaminy B12 czy niedokrwistość spowodowana chorobą przewlekłą lub utratą żelaza, np. z przewodu pokarmowego (zaostrenie chorób zapalnych jelit) obserwowane niejednokrotnie w ciąży.

Działania niepożądane doustnego podawania preparatów żelaza obejmują głównie objawy dotyczące przewodu pokarmowego, takie jak nudności, wymioty czy zaparcia. W celu zmniejszenia wyżej wymienionych dolegliwości, leczenie można rozpocząć od mniejszej

dawki, stopniowo ją zwiększając lub zmieniając preparat żelaza.

Występowanie działań niepożądanych nie stanowi przeciwwskazania do kontynuacji leczenia preparatami żelaza.

Przeciwwskazaniem do stosowania preparatów żelaza należą: stany przeładowania żelazem, inne rodzaje niedokrwistości bez towarzyszącego niedoboru żelaza i ostre zakażenie.

Interakcje wybranych grup leków z doustnymi preparatami żelaza zostały przedstawione w tabeli 4.

LECZENIE DOŻYLNNE

W przypadku gdy leczenie doustne okazuje się nieskuteczne i w ciągu 1–3 miesięcy nie udaje się uzupełnić niedoborów żelaza (upośledzone wchłanianie żelaza z przewodu pokarmowego, utrata żelaza, która przekracza możliwości jego absorpcji, nietolerancja preparatów doustnych przez pacjentkę, brak współpracy pacjentki), a także gdy stężenie Hgb wynosi 7–9 g/dL w ciąży w II i III trymestrze oraz w okresie poza ciążą, zaleca się formę dożylną podaży żelaza. Należy więc rozważyć podawanie żelaza pozajelitowo od II trymestru ciąży i w okresie poporodowym u kobiet z niedokrwistością z niedoboru żelaza, które nie reagują na doustne podawanie żelaza, nie tolerują żelaza podawanego doustnie lub gdy stężenie Hgb wynosi 7–9 g/dl.

Preparaty żelaza przeznaczone do podawania dożylnego dostępne w Polsce:

- kompleks wodorotlenku żelaza III z sacharozą (cukran żelaza);
- kompleks wodorotlenku żelaza III z dekstranem;
- karboksymaltoza żelazowa;
- derizomaltoza żelaza III.

Wszystkie wymienione preparaty dożylnego żelaza są równie skuteczne w leczeniu niedokrwistości z niedoboru żelaza i mają podobny profil bezpieczeństwa. Zasadnicze różnice obejmują liczbę wstrzyknień i czas wymagany do podania pełnej dawki, a także koszty podania (tab. 5).

Kilku autorów przedstawiło własne doświadczenia z zastosowania pozajelitowej terapii żelazem w leczeniu niedokrwistości z niedoboru żelaza, w których osiągnięto szybszy wzrost stężenia Hgb i lepsze uzupełnianie zapasów żelaza w porównaniu z terapią doustną. Dobre efekty terapii dożylnymi preparatami żelaza wykazano szczególnie w przypadku sacharozy żelaza [28] i karboksymaltozy żelaza (III) [29]. W dużym retrospektywnym badaniu odnotowano mniejszą liczbę transfuzji po porodzie w grupie leczonej żelazem podawanym dożylnie (IV) [30].

Możliwe powikłania przy stosowaniu dożylnych preparatów żelaza obejmują:

- reakcję anafilaktyczną;

Tabela 4. Interakcje wybranych grup leków z doustnymi preparatami żelaza [26]

Leki	Interakcje	Zalecenia
Środki zobojętniające kwas żołądkowy	↓ absorpcji żelaza	Leki te należy podawać w jak największym odstępie od siebie
Suplementy wapnia	↓ absorpcji żelaza	Leki te należy podawać w jak największym odstępie od siebie (minimum 2 godziny)
Antagoniści receptora H ₂	↓ absorpcji żelaza	Podawanie doustne żelaza co najmniej 1 godzinę przed podaniem antagonistów receptora H ₂
Tetracykliny	↓ absorpcji żelaza i tetracyklin	Podawać tetracyklinę 3 godziny po lub 2 godziny przed podaniem doustnym żelaza
Preparaty dożylne żelaza	↑ toksyczności żelaza	Nie zaleca się stosowania równocześnie preparatów doustnych i dożylnych
Metyldopa	↓ absorpcji metyldopy, zmniejszone działanie hipotensyjne	Monitorowanie BP
Penicylamina	↓ absorpcji penicylaminy	Podawać w odstępie co najmniej 2 godzin
Tyrosyna	↓ absorpcji tyrosyny	Podawać w odstępie co najmniej 2 godzin i monitorować czynność tarczycy
Witamina C	↑ absorpcji żelaza	Jednoczesne stosowanie witaminy C z preparatami żelaza może być korzystne

- hipofosfatemię – ze względu na zwiększone wydalanie fosforanów z moczem spowodowane wzrostem stężenia czynnika wzrostu fibroblastów 23 (FGF-23) w surowicy, a następnie obniżeniem stężenia krążącej 1,25-dihydroksyvitaminy D [31];
- niealergiczne reakcje na wlew, objawiające się samoograniczającą się pokrzywką, kołataniem serca, zawrotami głowy, skurczem szyi i pleców (< 1% osób) – zwykle nie prowadzą do poważniejszych reakcji [32];
- pseudoalergię związaną z aktywacją dopełniacza (CARPA), polegającą na zaczerwienieniu twarzy, bólach mięśni klatki piersiowej i pleców, zwaną reakcją Fishbane'a [33, 34]. Zaleca się opóźnienie dożylnej podaży żelaza pacjentom z aktywną infekcją do czasu jej ustąpienia [35].

LECZENIE DOMIĘŚNIOWE

Alternatywnie do leczenia dożylnego preparatami żelaza dostępne jest podawanie drogą domięśniową, ale nie jest to preferowana metoda. Jedynym dostępnym w Polsce preparatem do domięśniowego podawania żelaza jest kompleks wodorotlenku żelaza III z dekstranem. Zastrzyki są zazwyczaj bolesne i istnieje duże ryzyko trwałego przebarwienia skóry, przez co odradza się podawanie preparatów tą drogą [36], ale jeśli jest ona stosowana, należy stosować technikę wstrzykiwania Z-track w celu zminimalizowania ryzyka przedostania

się żelaza do skóry. Technika Z-track stosowana jest w celu uniknięcia wstrzyknięcia lub przedostania się wstrzykiwanego leku do tkanki podskórnej. Polega na naciągnięciu skóry w miejscu planowanej iniekcji i jej przemieszczeniu w poziomie przed wykonaniem nakłucia.

PRZETOCZENIE KRWI

W przypadku niedokrwistości zagrażającej życiu, gdy stężenie Hgb wynosi poniżej 7 g/dl, wynikającej nie tylko z niedoboru żelaza, ale i z utraty krwi zaleca się przetoczenie zgodnego grupowo koncentratu krwinek czerwonych. Decyzja o przetoczeniu nie powinna być podyktowana wyłącznie stężeniem hemoglobiny, ale powinna być oparta na ocenie stanu klinicznego kobiety (np. ryzyko dalszego krwawienia).

W przypadku ostrej utraty krwi oraz wstrząsu krwotocznego przetoczenie krwinek czerwonych we właściwym czasie ratuje życie. W takim przypadku wskazaniem do podania koncentratu krwinek czerwonych są zaburzenia hemodynamiczne, a decyzja musi uwzględniać rzeczywistą i przyszłą potencjalną utratę krwi. Postępowanie takie ma na celu szybkie uzupełnienie masy erytrocytarnej krwi krążącej.

Do powikłań związanych z przetoczeniami krwi należą:

- reakcja anafilaktyczna;
- hemoliza zagrażająca życiu;
- ostre uszkodzenie płuc związane z przetoczeniem (TRALI, *transfusion-related acute lung injury*);

Tabela 5. Porównanie dożylnych preparatów żelaza dostępnych w Polsce* [27]

	Kompleks wodorotlenku żelaza III z dekstranem	Kompleks wodorotlenku żelaza III z sacharozą	Karboksymaltoza żelazowa	Derizomaltoza żelaza III
Dawka testowa	Przed każdym podaniem dożylnym, jednorazowo przed podażą domięśniową	Tylko za pierwszym razem u nowego pacjenta	Niewymagana	Niewymagana
Sposób podania	Powolny wlew	Powolny wlew	Wstrzyknięcie dożylne w czasie 15 minut	Powolny wlew
Dobowa dawka całkowita	Do 20 mg/kg masy ciała przez 4–6 godzin	Pojedyncza dawka nie większa niż 200 mg, może być powtarzana 3 razy w tygodniu	Do 20 mg/kg (maksymalnie 1000 mg na tydzień)	Do 20 mg/kg w ciągu 1 godziny
Czas półtrwania	5 godzin	20 godzin	7–12 godzin	24–96 godzin
Dawkowanie	100–200 mg 2–3 razy w tygodniu, w zależności od stężenia Hgb (do maksymalnej dawki – 20 mg/kg)	Pojedyncza dawka nie większa niż 200 mg, może być powtarzana 3 razy w tygodniu	1. Wstrzyknięcie dożylne w postaci nierozcieńczonego roztworu. Maksymalna pojedyncza dawka wynosi 15 mg żelaza/kg masy ciała 2. W infuzji dożylnej rozcieńczony jałowym 0,9% m/V roztworem chlorku sodu. Maksymalna pojedyncza dawka wynosi 20 mg żelaza/kg masy ciała	1. Dożylną iniekcję bolusową w dawce do 500 mg do trzech razy w tygodniu 2. Dożylny wlew kroplowy: – w pojedynczej infuzji leku w dawce do 20 mg żelaza/kg masy tygodniowo – bezpośrednio do ramienia żylnego dializatora, procedura jak w dożylnej iniekcji bolusowej
Ciąża	Przeciwwskazane w I trymestrze	Przeciwwskazane w I trymestrze	Przeciwwskazane w I trymestrze	Przeciwwskazane w I trymestrze
Laktacja	Ryzyko nieznane	Mało prawdopodobne przenikanie do mleka matki, brak badań klinicznych	< 1% przenika do mleka, nieznaczące	Ryzyko nieznane
Działania niepożądane	5% pacjentów – minimalne działania niepożądane; Ryzyko anafilaksji < 1/10000; Ryzyko reakcji alergicznej > 1/1000 < 1/100	0,5–1,5% pacjentów – działania niepożądane, ryzyko reakcji anafilaktycznej > 1/10000 < 1/1000	3% pacjentów – działania niepożądane; Nadwrażliwość: > równe 1/1000 do < 1/100; reakcje rzekomoanafilaktyczne/anafilaktyczne: > równe 1/10000 do < 1/1000	> 1% pacjentów – działania niepożądane; Ryzyko anafilaksji ≥ 1/10 000 do < 1/1000; ryzyko reakcji alergicznej: ≥ 1/1000 do < 1/100

*na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)

- reakcje gorączkowe;
- pokrzywka i inne odczyny skórne [3].

Należy rozważyć ryzyko alloimmunizacji krwinek czerwonych i potencjalny wpływ kliniczny korzyści z przetoczenia krwinek czerwonych. Kobiety zakwalifikowane do transfuzji koncentratu krwinek czerwonych powinny otrzymać pełną informację na temat wskazań do przetoczenia i dostępnych alternatyw. Należy uzyskać pisemną zgodę pacjentki i odnotować kwalifikację oraz przetoczenie krwi w dokumentacji medycznej.

ALTERNATYWNE METODY LECZENIA NIEDOKRWISTOŚCI

Preparaty erytropoetyny

W przypadku utrzymującej się mimo leczenia niedokrwistości u ciężarnych z przewlekłą chorobą nerek (cukrzycowa choroba nerek lub po transplantacji nerek), można rozważyć podawanie preparatów erytropoetyny, bowiem u tych pacjentek mamy do czynienia z niedokrwistością pochodzenia nerkowego. Mamy do dyspozycji preparaty

Tabela 6. Wartości progowe stężenia Hgb, wskazujące na drogę podania żelaza u kobiet ciężarnych i nieciężarnych

Preparaty doustne	Preparaty dożylnie	Transfuzja krwi
Hgb < 12 g/dl u kobiet nieciężarnych	Hgb 7–9 g/dl	Hgb ≤ 7 g/dl
Hgb < 11 g/dl w ciąży	Hgb w ciąży 7–9 g/dl w II i III trymestrze	
Hgb < 10 g/dl w okresie połogu		

Hgb (hemoglobin) – hemoglobina

zawierające rekombinowaną ludzką erytropoetynę lub darbepoetynę. Darbepoetyna alfa jest unikalnym białkiem stymulującym erytropoezę, które może być podawane w wydłużonym odstępie dawkowania w stosunku do rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny ze względu na jej około 3-krotnie dłuższy okres półtrwania w surowicy [37].

PODSUMOWANIE

- W niewielkim stopniu niedokrwistości z niedoboru żelaza, gdy stężenie Hgb wynosi powyżej 9 g/dl zaleca się jako leczenie pierwszego rzutu, podać preparatów żelaza drogą doustną.
- Suplementacja żelaza u kobiet ciężarnych w dawce do 30 mcg/dobę powinna być zalecana jedynie u kobiet bez anemii, ze stężeniem ferrytyny poniżej 60 mcg/l po 16 tc.
- Kobietom z niedoborem żelaza bez towarzyszącej anemii należy podawać 65 mg żelaza elementarnego dziennie. W przypadku niedokrwistości z niedoboru żelaza należy rozpocząć podać żelaza w dawce w wysokości 60-200 mg elementarnego żelaza dziennie.
- W przypadku stężenia Hgb w ciąży 7–9 g/dl w II i III trymestrze, a także poniżej 10 g/dl w okresie połogu oraz braku skuteczności leczenia doustnego, zaleca się stosowanie form dożylnych żelaza.
- Większość działań niepożądanych przy podawaniu żelaza dożylnie nie jest reakcją anafilaktyczną (np. reakcja Fishbane'a).
- Alternatywnie do leczenia dożylnego preparatami żelaza można rozważyć podawanie drogą domięśniową, jednak ze względu na powikłania nie jest to preferowana droga podania żelaza.
- W przypadku niedokrwistości zagrażającej życiu lub gdy stężenie Hgb wynosi poniżej 7 g/dl zaleca się przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych (tab. 6).

WNIOSKI

- Niedobór żelaza jest bardzo powszechnym problemem zdrowotnym na całym świecie.
- Objawy niedokrwistości z niedoboru żelaza mogą wystąpić w przypadku niedoboru żelaza bez towarzyszącej anemii.

- Droga podania preparatów żelaza w niedokrwistości powinna być uzależniona od wyników badań (stężenie Hgb, ferrytyna, TSAT) oraz stanu klinicznego pacjentki.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. WHO/UNU/UNICEF, Iron deficiency anaemia. Assessment, prevention and control. A guide for programme managers. World Health Organization. Geneva, 2001.
2. WHO, The Global Prevalence of Anaemia in 2011; World Health Organization, 2015.
3. Podolak-Dawidziak M. Niedokrwistości. In: Gajewski P. ed. Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna, Kraków 2017: 1711–1736.
4. Steer PJ. Maternal hemoglobin concentration and birth weight. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71(5 Suppl): 1285S–1287S, doi: [10.1093/ajcn/71.5.1285s](https://doi.org/10.1093/ajcn/71.5.1285s), indexed in Pubmed: [10799403](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10799403/).
5. Milman NT. Dietary iron intake in pregnant women in Europe: a review of 24 studies from 14 countries in the period 1991-2014. *J Nutr Metab.* 2020; 2020: 7102190, doi: [10.1155/2020/7102190](https://doi.org/10.1155/2020/7102190), indexed in Pubmed: [32185079](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32185079/).
6. Balendran S, Forsyth C. Non-anaemic iron deficiency. *Aust Prescr.* 2021; 44(6): 193–196, doi: [10.18773/austprescr.2021.052](https://doi.org/10.18773/austprescr.2021.052), indexed in Pubmed: [35002031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35002031/).
7. Zimmer M, Sieroszewski P, Oszukowski P, et al. Polish Society of Gynecologists and Obstetricians recommendations on supplementation in pregnancy. *Ginekol Pol.* 2020; 91(10): 644–653, doi: [10.5603/gp.2020.0159](https://doi.org/10.5603/gp.2020.0159), indexed in Pubmed: [33184834](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33184834/).
8. World Health Organization. Preventing and controlling iron deficiency anaemia through primary health care. A guide for health administrators and programme managers. World Health Organization, Geneva 1989.
9. Short MW, Domagalski JE. Iron deficiency anemia: evaluation and management. *Am Fam Physician.* 2013; 87(2): 98–104, doi: [afp/2013/0115/afp20130115p98](https://doi.org/10.2531/afp20130115p98).
10. Myśliwiec M. Doustna suplementacja żelaza w niedokrwistości nerkopochodnej. *Forum Nefrologiczne.* 2012; 5(3): 195–203.
11. World Health Organization, Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. World Health Organization, 2011.
12. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep.* 1998; 47(RR-3): 1–29, indexed in Pubmed: [9563847](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9563847/).
13. Lind T. Maternal Physiology: CREOG Basic Science Monograph in Obstetrics and Gynecology. Council on Resident Education in Obstetrics and Gynecology, Washington D.C. 1985.
14. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16 sierpnia 2018 r. w sprawie standardu organizacyjnego opieki okołoporodowej. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=W-DU20180001756> (12.11.2022).

15. Liu D, Li S, Zhang B, et al. Maternal hemoglobin concentrations and birth weight, low birth weight (LBW), and small for gestational age (SGA): findings from a prospective study in northwest china. *Nutrients*. 2022; 14(4): 858, doi: [10.3390/nu14040858](https://doi.org/10.3390/nu14040858), indexed in Pubmed: [35215507](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35215507/).
16. Hansen JB, Tonnesen MF, Madsen AN, et al. Divalent metal transporter 1 regulates iron-mediated ROS and pancreatic β cell fate in response to cytokines. *Cell Metab*. 2012; 16(4): 449–461, doi: [10.1016/j.cmet.2012.09.001](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.09.001), indexed in Pubmed: [23000401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23000401/).
17. Hansen JB, Moen IW, Mandrup-Poulsen T. Iron: the hard player in diabetes pathophysiology. *Acta Physiol (Oxf)*. 2014; 210(4): 717–732, doi: [10.1111/apha.12256](https://doi.org/10.1111/apha.12256), indexed in Pubmed: [24521359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24521359/).
18. Maitra S, Mukthapuram A, Huligol G, et al. Increased Serum Ferritin and Iron Levels in Preeclampsia. *IOSR-JBB*. 2019; 5(2): 50–52, doi: [10.9790/264X-0502015052](https://doi.org/10.9790/264X-0502015052).
19. Shaji Geetha N, Bobby Z, Dorairajan G, et al. Increased hepcidin levels in preeclampsia: a protective mechanism against iron overload mediated oxidative stress? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022; 35(4): 636–641, doi: [10.1080/14767058.2020.1730322](https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1730322), indexed in Pubmed: [32079434](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32079434/).
20. Kataria Y, Wu Y, Horskjær Pd, et al. Iron status and gestational diabetes - a meta-analysis. *Nutrients*. 2018; 10(5): 621, doi: [10.3390/nu10050621](https://doi.org/10.3390/nu10050621), indexed in Pubmed: [29762515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29762515/).
21. Helin A, Kinnunen TI, Raitanen J, et al. Iron intake, haemoglobin and risk of gestational diabetes: a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2012; 2(5): e001730, doi: [10.1136/bmjopen-2012-001730](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001730), indexed in Pubmed: [23015603](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23015603/).
22. Janz TG, Johnson RL, Rubenstein SD. Anemia in the emergency department: evaluation and treatment. *Emerg Med Pract*. 2013; 15(11): 1–15, indexed in Pubmed: [24716235](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24716235/).
23. Kabata J, Hellmann A. Hemoglobina. In: Solnica B. ed. *Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2018: 1682.
24. Campbell NR, Hasinoff BB. Iron supplements: a common cause of drug interactions. *Br J Clin Pharmacol*. 1991; 31(3): 251–255, doi: [10.1111/j.1365-2125.1991.tb05525.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1991.tb05525.x), indexed in Pubmed: [2054263](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2054263/).
25. Li N, Zhao G, Wu W, et al. The efficacy and safety of vitamin c for iron supplementation in adult patients with iron deficiency anemia: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(11): e2023644, doi: [10.1001/jamanetworkopen.2020.23644](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.23644), indexed in Pubmed: [33136134](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33136134/).
26. Selected Revisions October 23, 2017. American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 4500 East-West Highway, Suite 900, Bethesda, Maryland 20814.
27. Pavord S, Myers B, Robinson S, et al. British Committee for Standards in Haematology. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol*. 2012; 156(5): 588–600, doi: [10.1111/j.1365-2141.2011.09012.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.09012.x), indexed in Pubmed: [22512001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22512001/).
28. Bhandal N, Russell R. Intravenous versus oral iron therapy for postpartum anaemia. *BJOG*. 2006; 113(11): 1248–1252, doi: [10.1111/j.1471-0528.2006.01062.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.01062.x), indexed in Pubmed: [17004982](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17004982/).
29. Breyman C, Glika F, Bejenariu C, et al. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of postpartum iron deficiency anemia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008; 101(1): 67–73, doi: [10.1016/j.ijgo.2007.10.009](https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2007.10.009), indexed in Pubmed: [18234203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18234203/).
30. Broche DE, Gay C, Armand-Branger S, et al. Severe anaemia in the immediate post-partum period. Clinical practice and value of intravenous iron. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005; 123(suppl. 2): S21–S27, doi: [10.1016/s0301-2115\(05\)80403-8](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(05)80403-8).
31. Huang LL, Lee D, Troster SM, et al. A controlled study of the effects of ferric carboxymaltose on bone and haematologic biomarkers in chronic kidney disease and pregnancy. *Nephrol Dial Transplant*. 2018; 33(9): 1628–1635, doi: [10.1093/ndt/gfx310](https://doi.org/10.1093/ndt/gfx310), indexed in Pubmed: [29165637](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29165637/).
32. Miller HJ, Hu J, Valentine JK, et al. Efficacy and tolerability of intravenous ferric gluconate in the treatment of iron deficiency anemia in patients without kidney disease. *Arch Intern Med*. 2007; 167(12): 1327–1328, doi: [10.1001/archinte.167.12.1327](https://doi.org/10.1001/archinte.167.12.1327), indexed in Pubmed: [17592108](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17592108/).
33. Auerbach M, Ballard H, Glaspy J. Clinical update: intravenous iron for anaemia. *Lancet*. 2007; 369(9572): 1502–1504, doi: [10.1016/s0140-6736\(07\)60689-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)60689-8), indexed in Pubmed: [17482969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17482969/).
34. Fishbane S, Ungureanu VD, Maesaka J, et al. The safety of intravenous iron dextran in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1996; 28(4): 529–534, doi: [10.1016/s0272-6386\(96\)90463-1](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(96)90463-1), indexed in Pubmed: [8840942](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8840942/).
35. Torres S, Kuo YH, Morris K, et al. Intravenous iron following cardiac surgery does not increase the infection rate. *Surg Infect (Larchmt)*. 2006; 7(4): 361–366, doi: [10.1089/sur.2006.7.361](https://doi.org/10.1089/sur.2006.7.361), indexed in Pubmed: [16978079](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16978079/).
36. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, et al. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10(2): e0117383, doi: [10.1371/journal.pone.0117383](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117383), indexed in Pubmed: [25700159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25700159/).
37. Goshorn J, Youell TD. Darbepoetin alfa treatment for post-renal transplantation anemia during pregnancy. *Am J Kidney Dis*. 2005; 46(5): e81–e86, doi: [10.1053/j.ajkd.2005.07.047](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.07.047), indexed in Pubmed: [16253714](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16253714/).