

# FIZIOLOŠKI POMEN ŽELEZA TER NADOMESTNO ZDRAVLJENJE OB ANEMIJI ZARADI POMANJKANJA ŽELEZA

## PHYSIOLOGICAL ROLE OF IRON AND TREATMENT OF IRON DEFICIENCY ANEMIA

AVTOR / AUTHOR:

Barbara Koder, mag.farm.spec.

*Gorenjske lekarnе, Gosposvetska ulica 12, Kranj*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: barbara.koder@gorenjske-lekarnе.si

## 1 UVOD

Železo velja za eno najstarejših zdravilnih sredstev. V naravi obstaja v različnih oksidacijskih stanjih, v živih organizmih pa sta najpomembnejši stanji  $Fe^{2+}$  (fero) in  $Fe^{3+}$  (feri). Trovalentno železo je v vodi netopno, zato je v organizmih

## POVZETEK

Železo sodeluje v številnih biokemičnih procesih, vezanih zlasti na transport kisika, sintezo deoksiribonukleinske kisline in prenos elektronov. Pomembna je zlasti njegova vloga pri eritropoezi v kostnem mozgu. Absorpcija je poglobitveni proces uravnavanja količin železa v telesu ter je zelo natančno regulirana. Na nivoju absorpcije poteka največ interakcij peroralnega železa s hrano in zdravili, lahko je tudi okrnjena pri nekaterih bolezenskih stanjih. Pomanjkanje železa vodi v neustrezno sintezo hemoglobina ter sideropenično anemijo. Poleg simptomatskega zdravljenja je zelo pomembno opredeliti vzrok pomanjkanja. V razvitem svetu so med odraslimi to najpogosteje prikrite krvavitve v prebavila, ki lahko nastanejo tudi pod vplivom nekaterih zdravil. Pri peroralnem nadomeščanju železa so pogost problem gastrointestinalni neželeni učinki, ki lahko pripomorejo k slabšemu sodelovanju pri zdravljenju. Smiselno je individualen pristop k izbiri zdravila in odmerka. Novejše intravenske oblike železa izkazujejo zelo nizko incidenco resnih neželenih učinkov. Ključna je pozornost na pravilno aplikacijo skladno s povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

## KLJUČNE BESEDE:

absorpcija, hepcidin, sideropenična anemija, intravensko železo, sodelovanje pri zdravljenju

## ABSTRACT

Iron plays an important role in many biochemical processes, particularly oxygen transport, deoxyribonucleic acid synthesis and electron transport. The most important is its role in erythropoiesis. Absorption is crucial in iron regulation. It is influenced by pharmacokinetic interactions of iron with food and medicines and it can be reduced by some medical conditions. Iron deficiency leads to inappropriate haemoglobin synthesis and sideropenic anaemia. Iron substitution is only a symptomatic action, it is very important to discover the cause of iron deficiency. Gastrointestinal bleeding is the most common reason in adult population of the modern world, often induced by medicines affecting gastrointestinal mucosa. Patient adherence can commonly be negatively affected by unwanted gastrointestinal effects of oral iron. Individual patient treatment is therefore sensible



when it comes to defining the appropriate medicine and dosage. New parenteral iron formulations show low incidence of serious unwanted effects. Therefore, parenteral application compatible with the summary of product characteristics is crucial.

**KEY WORDS:**

absorption, hepcidin, iron deficiency anaemia, parenteral iron, patient adherence

vezano v komplekse, kar izboljša njegovo biološko uporabnost. Nasprotno pa je dvovalentno zelo dobro topno v vodi in je tudi sposobno neposredne absorpcije iz prebavil (1).

## 2 POMEN ŽELEZA V ORGANIZMU

Železo je esencialen element za delovanje vseh živih organizmov, saj sodeluje v številnih metabolnih procesih, vezanih zlasti na transport kisika, sintezo deoksiribonukleinske kisline (DNK) in prenos elektronov (1). V človeškem organizmu ima najpomembnejšo vlogo pri nastanku eritrocitov oziroma eritropoezi v kostnem mozgu, saj je potrebno za sintezo hemoglobina v mitohondriju eritroidne celice (2).

Druga pomembna fiziološka vloga železa je sodelovanje pri prenosu elektronov ter oksidazna aktivnost v biokemijskih celičnih procesih npr. kot sestavni del encimov (citokromi, oksidaze, peroksidaze, katalaze). Zaradi oksidoreduktivnih lastnosti je železo tako nepogrešljivo v procesih nastajanja energije, metabolizmu ter tudi odstranjevanju radikalov (2, 3, 4). Citokrom P450 oksidazni sistem obsega številne pomembne funkcije pri metabolizmu endogenih substratov (organskih kislin, maščobnih kislin, prostaglandinov, steroidov, holesterola, vitaminov A, D, K), ksenobiotikov in zdravil (2, 3, 5).

Železo je tudi kofaktor številnih encimov, ki ne vsebujejo hema (npr. fenilalanin, triptofan, tirozin hidroksilaza, prolin hidroksilaza). Skoraj polovica encimov in kofaktorjev v Krebsovem ciklu vsebuje oziroma potrebuje železo za nemoteno delovanje (2, 3).

Pri oskrbi telesa s kisikom na specifičen način sodelujejo različni proteini, na katere je vezano železo. V nadaljevanju je opisana vloga posameznega proteina.

## 2.1 PROTEINI, KI SODELUJEJO PRI OSKRBI TELESA S KISIKOM

**Hemoglobin** ima pri transportu kisika najpomembnejšo vlogo. Sestavljen je iz štirih proteinskih podenot, vsaka od njih vsebuje eno enoto hema z vezanim  $Fe^{2+}$ . Vsaka hemska enota torej lahko transportira eno kisikovo molekulo, ki je reverzibilno vezana na železo (6). Osnovna naloga hemoglobina (Hb) je prenos kisika iz pljuča v vsa tkiva in organe (2).

**Mioglobin** je namenjen shranjevanju kisika, ki ga Hb sprosti, ko pride do tkiv oz. celic. Nahaja se v skeletnih in srčni mišici in je podoben Hb, vendar je sestavljen le iz ene proteinske verige, ki vsebuje eno molekulo hema.

**Feritin** je fiziološko skladišče železa v telesu. Nahaja se v vseh celicah, posebno visoke koncentracije pa so predvsem v jetrih, kostnem mozgu in makrofagnem sistemu vranice. Poleg v vodi topnem feritinu, se železo v lizosomih nahaja tudi v netopni obliki feritina, ki jo imenujemo hemoseridin (tovrstno železo ima manjšo biološko uporabnost). Plazemska koncentracija feritina je v ravnotežju z zalogami feritina v celicah in predstavlja dobro oceno zaloga železa v telesu (2, 6).

**Transferin** je glavni transportni protein železa. Ima dve vezavni mesti za feri ( $Fe^{3+}$ ) železo, ki so navadno 30 % zasedena. Zasičenje transferina z železom je dobra ocena razpoložljivosti železa za eritropoezo, ki je zmanjšanja v primeru zasičenja pod 15 % (2, 7).

## 3 ABSORPCIJA ŽELEZA

Železo kroži v telesu v zaprtem krogu. Ostarele eritrocite fagocitirajo makrofagi v kostnem mozgu, jetrih in vranici. Iz spročenega Hb se izloči železo, ki se v eritroblastih ponovno uporabi za sintezo Hb. V sistemu recikliranja železa v telesu preko plazme vsak dan potuje 20 - 25 mg železa. Absorpcija in izločanje preko prebavil znaša pri človeku povprečno 1 - 2 mg/dan. Aktivnega mehanizma za izločanje železa in telesa ni, razen manjših izgub z odluščenimi celicami prebavil, kože, z urinom in znojem (7).

Absorpcija je pglavitni proces uravnavanja količin železa v telesu ter je zato zelo natančno regulirana. Plazemska koncentracija in površina pod krivuljo, ki prikazuje odvisnost plazemske koncentracije od časa (AUC), sta klinično ne-

pomembna parametra za oceno uporabnosti železa ter tudi ne korelirata z učinkom v primeru zdravljenja (8, 9).  $Fe^{2+}$  se v citoplazmo enterocita absorbira v duodenumu in zgornjem jejunumu preko prenašalca DMT-1. V lumnu enterocita se železo skladišči kot mukozni feritin ali pa potuje neposredno v serum preko bazolateralnega transportnega proteina feroportina. Ob prehodu v plazmo se  $Fe^{2+}$  takoj oksidira v  $Fe^{3+}$  (oksidaza hefestin), ki se nato močno veže na transferin. Transferin je najpomembnejši transportni protein v plazmi in ekstracelularni tekočini, ki vezano železo varno pripelje do kostnega mozga, kjer je na voljo za sintezo Hb (8).

Absorpcija železa je odvisna od več dejavnikov. Obratno sorazmerna je z zalogami železa v telesu, pri normalnih zalogah se absorbira približno 10 % zaužitega železa, pri zmanjšanih zalogah pa 20 - 30 %. Zmanjšana je v primeru pomanjkanja kislosti želodčnega soka (npr. pri zdravljenju z zdravili, ki povišajo pH želodca), starostnikih, okužbi s *Helicobacter pylori*, kronični vnetni črevesni bolezni, celiakiji ter pri delni ali popolni resekciji želodca (7). Duodenalno absorpcijo in eritropoezo uravnava hormon eritropoetin, ki nastaja v ledvicah (8).

Nedavno so ugotovili, da za homeostazo železa dodatno skrbi še negativni regulator hepcidin.

### 3.1 HEPCIDIN

Hepcidin je peptidni hormon, ki nastaja v hepatocitih. Zavira absorpcijo železa iz prebavil ter sproščanje iz makrofagov. Izločanje hepcidina se poveča pri povišanih zalogah železa v telesu (povečani eritropoezi) ter neodvisno tudi pri kroničnem vnetju. Zato pri anemiji ob kroničnem vnetju zaloge železa niso zmanjšane, vendar se železo ne more ustrezno izkoristiti tudi na račun učinkov hepcidina. Za bolnike z dedno hemokromatozo (prekomerne zaloge železa v telesu) je značilna mutacija gena *HFE2*, kar posledično vodi v odsotnost hepcidina (10).

## 4 POMANJKANJE ŽELEZA IN POSLEDICE LE TEGA NA ZDRAVJE

Pomanjkanje železa se v organizmu odraža kot sideropenična anemija. Zmanjšanje zalog železa vodi v neustrezno sintezo Hb, zato so eritrociti manjši in vsebujejo manj Hb kot normalni. Torej prepoznamo anemijo zaradi pomanjkanja železa kot mikrocitno in hipokromno. Pri opredelitvi

### ALI STE VEDELI?

- *Železo se v mesni prehrani nahaja pretežno v obliki hema ter je visoko razpoložljivo za neposredno absorpcijo preko membrane enterocita.*
- *Absorpcija nehemskega železa iz rastlinske hrane je bolj variabilna, pospešuje jo lahko askorbinska kislina, ki spodbudi redukcijo  $Fe^{3+}$  v  $Fe^{2+}$  pri nizkem pH.*
- *Najpogostejša gensko pogojena redka bolezen kopičenja železa je dedna hemokromatoza tip 1 (mutacije na genu *HFE*), ki je povezana z zmanjšano tvorbo hepcidina.*

vrste anemije je zlasti pomemben laboratorijski parameter povprečni volumen eritrocitov (MCV) (11). Eden pomembnejših zgodnjih diagnostičnih kriterijev za pojav anemije ob pomanjkanju železa je znižana koncentracija serumskega feritina pod 10  $\mu$ g/L (7). Pomanjkanje železa negativno vpliva na fizično zmogljivost, moti termoregulacijo ter delovanje imunskega sistema. Na anemijo moramo biti pozorni tudi pri starostnikih, pri katerih lahko anemija vodi do poslabšanja kroničnih bolezni (npr. hujša simptomatika ob srčnem popuščanju), čeprav gre pri starostnikih redkeje za čisto anemijo zaradi pomanjkanja železa, ampak sta lahko pridruženi sočasna anemija zaradi kroničnega vnetja ali megaloblastna anemija (12).

Sideropenična anemija nastane postopno. Najprej se porabi uskladiščeno železo, ob tem je koncentracija železa v serumu še normalna, znižana pa je koncentracija serumskega feritina. V naslednjem koraku se zmanjšata koncentracija železa v serumu in zasičenost transferina z železom. Šele zatem nastane anemija, ki jo opredelimo z znižanjem plazemske koncentracije Hb, kar glede na definicijo Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) pri moških pomeni serumsko koncentracijo Hb pod 130 g/L, pri ženskah pod 120 g/L ter pri nosečnicah pod 110 g/L. Anemija zaradi pomanjkanja železa prizadene tako bogate kot revne sloje, vendar je po podatkih SZO prevalenca v razvitih državah občutno nižja (13).

Najpogostejši vzrok anemije zaradi pomanjkanja železa pri odraslih v razvitem svetu so kronične krvavitve v prebavila, ki lahko nastanejo tudi kot posledica neželenih učinkov zdravil z vplivom na sluznico gastrointestinalnega trakta (GIT). Značilneje so to nesteroidni antirevmatiki, antiagregacijska zdravila, antikoagulanti, kortikosteroidi, selektivni zaviralci prevzema serotonina) še zlasti v primeru sočasne uporabe več zdravil z opisanimi GIT neželenimi učinki (14).



## 5 ZDRAVLJENJE ANEMIJE ZARADI POMANJKANJA ŽELEZA

Nadomeščanje železa je pri anemiji zaradi pomanjkanja železa zgolj simptomatski ukrep. Ključno je poiskati vzrok anemije in ga odpraviti (15). Železo je na tržišču prisotno v obliki za peroralno in intravensko uporabo. Oblike za intramuskularno uporabo zaradi številnih neželenih učinkov, predvsem boleče aplikacije, niso več del klinične prakse (16).

### 5.1 PERORALNO ŽELEZO

Peroralno železo je lahko v obliki dvovalentnega železa (železov(II) sulfat) ter v trovalentni obliki, ki je zaradi izboljšanja biološke uporabnosti vezana v komplekse (Fe(III) pro-

teinsukcinilat in kompleks Fe(III) hidroksida s polimaltozo - dekstriferon). Priporočila proizvajalcev zdravil z železom se glede sočasne aplikacije s hrano v odvisnosti od vsebujoče oblike železa razlikujejo med seboj (Preglednica 1) (16, 17, 18, 19). Absorpcija kompleksa dekstriferona je v prisotnosti hrane povečana, v nasprotju z aplikacijo železovih soli, ko je absorpcija v primeru jemanja s hrano zmanjšana (8). Prenašanje posamezne oblike železa (ionizirano železo ali kompleks) se med posamezniki lahko razlikuje, zato je z vidika izboljšanja sodelovanja pri zdravljenju lahko smiselna menjava zdravila (16, 17, 18, 19). Peroralne oblike železa s podaljšanim sproščanjem so ena od možnosti izboljšanja GIT tolerance (poleg jemanja s hrano, znižanja odmerka), vendar je zaradi zakasnjene sproščanja v tankem črevesju lahko vprašljiva zadostna absorpcija (7). Priporočen dnevni odmerek za zdravljenje anemije zaradi pomanjkanja železa je odvisen od bolnikove starosti, ocene

*Preglednica 1: Trenutno dostopne peroralne oblike železa v Sloveniji (navedena registrirana zdravila) (16, 17, 18, 19)*

*Table 1: Oral iron preparations available on Slovenian market (16, 17, 18, 19)*

Oblika železa	Ime zdravila	Odmerjanje	Način jemanja
Fe (II) sulfat	<b>Tardyfer 80mg</b> tablete s podaljšanim sproščanjem	Otroci (>10 let) in odrasli: <b>1 x dnevno 1 tableta do največ 2 x dnevno 1 tableta</b>	Pred ali med obrokom s kozarcem vode
	<b>Tardyferon 80 mg</b> obložene tablete	Otroci > 6 let: <b>1 tableta/dan</b> Otroci > 10 let, odrasli: <b>1 - 2 tableti/dan</b>	Pred obrokom ali med njim
	<b>Eisensulfat Lomapharm 100 mg</b> filmsko obložene tablete	<b>2 x dnevno 1 tableta</b>	Zjutraj na tešče oz. vedno 1 uro pred jedjo
	<b>Aktiferin 9,3 mg/ml</b> peroralne kapljice	Novorojenčki in otroci do 2 let: <b>10 – 15 kapljic 3 x na dan</b> Otroci od 2 – 5 let: <b>25 – 35 kapljic 3 x na dan</b> Otroci od 6 – 12 let: <b>50 kapljic 3 x na dan</b>	Med obrokom s tekočino
Fe (III) proteinsukcinilat	<b>Legofer 40 mg/15 ml</b> peroralna raztopina	Odrasli: <b>15 do 30 ml na dan</b> Otroci: <b>1,5 ml/kg telesne mase na dan</b>	Na tešče, v dveh deljenih odmerkih
Kompleks Fe (III) hidroksida s polimaltozo (dekstriferon)	<b>Ferrum Lek 100 mg</b> žvečljive tablete  <b>Ferrum Lek 50 mg/5 ml</b> sirup	Doječe matere, nosečnice, otroci (> 12 let) in odrasli: <b>od 5 do 30 ml sirupa ali 1 do 3 tablete na dan</b> Otroci (1-12 let): <b>2,5 do 10 ml na dan</b> Dojenčki do 1. leta: <b>2,5 do 5 ml na dan</b>	Med ali takoj po jedi. Dnevni odmerek se lahko razdeli na več obrokov ali pa se ga vzame naenkrat. Tablete je treba prežvečiti ali pogoltniti cele. Sirup se sme mešati s sadnimi in zelenjavnimi sokovi.

primanjkljaja železa (enačba spodaj), hitrosti potrebne korekcije anemije ter prenašanja zdravila. Običajni priporočeni dnevni odmerek pri odraslem je 150 - 200 mg elementarnega železa. Hematološki dogovor nadomestnega zdravljenja z železom je zakasnen. V primerjavi s konvencionalnimi zdravili, v tem primeru pri zdravljenju ne gre za korelacijo zdravilo - receptor, pač pa je učinek odvisen od eritropoeze oz. formacije novega eritrocita, kar običajno traja 3 - 4 tedne (6). Po korekciji anemije je potrebno še jemanje nižjega odmerka zdravila 3 - 6 mesecev, kar omogoča dokončno zapolnitev zaloga železa. Primer enačbe za izračun celokupne količine železa, ki jo je treba nadomestiti (6):

*Pomanjkanje železa (mg): PHb x telesna masa (kg) x 0,22 + 1000 mg (zapolnitev zaloga pri M) ali + 600 mg (zapolnitev zaloga pri Ž)*

*(PHb = želena konc. Hb - izmerjena konc. Hb)*

V nekaterih kliničnih raziskavah so ugotovili, da je morda primernejše zdravljenje z večjimi peroralnimi odmerki železa vsak drugi dan. Razlog je porast ravni hepcidina po vsakem odmerku zaužitega železa kar je posledično signal za zmanjšanje absorpcije železa (7, 22). To je tudi ena od možnih strategij za izboljšanje sodelovanja pri zdravljenju s peroralnimi pripravki zaradi GIT neželenih učinkov. Visoka incidenca slabega prenašanja peroralnega železa je prisotna zlasti pri

starostnikih. Zanje je značilna tudi fiziološko slabša absorpcija (višji pH v želodcu), ki se dodatno poslabša ob sočasnem jemanju zdravil z vplivom na pH v prebavilih (12).

### 5.1.1 Potencialne interakcije

Železo vstopa v farmakokinetične interakcije z zdravili pretežno na nivoju absorpcije. V prvi vrsti so klinično pomembne interakcije tiste, v katerih železo v obliki zdravil in prehranskih dopolnil vpliva na zmanjšanje absorpcije ter učinkovitost sočasno uporabljenih zdravil, npr. bifosfonatov, fluorokinolonov, tetraciklinov, levodope, metildope, levotiroksina in eltrombopaga. V večini primerov gre za nastanek kompleksov z železom, kar zmanjša biološko uporabnost zdravil. V primeru sočasnega zdravljenja z omenjenimi zdravili ter pripravki železa, za zmanjšanje verjetnosti interakcije upoštevamo priporočen časovni interval med odmerkoma. Priporočila glede ustreznih razmikov povzema Preglednica 2 (2, 16, 18, 19, 23).

Po drugi strani pa so klinično pomembne tudi interakcije, ki vplivajo na absorpcijo železa ter posledično uspešnost zdravljenja anemije. V večini primerov zdravila zmanjšajo obseg absorpcije železa z dvigom pH v prebavilih (npr. zaviralci protonske črpalke, H<sub>2</sub>-antagonisti, antacidi). Ukrepi v tem primeru, razen pri antacidih, kjer je priporočen 2 - 3 urni časovni razmik, niso opredeljeni (16, 18, 23). Pomembno je lahko že zavedanje možnosti vpliva tovrstne interakcije na uspešnost korekcije zaloga ter tako tudi na odlo-

**Preglednica 2:** Farmakokinetične interakcije železa z drugimi zdravili ter priporočeni časovni razmiki med odmerki (2, 16, 18, 19, 23)

**Table 2:** Pharmacokinetic interaction of iron with other drugs and recommended application interval (2, 16, 18, 19, 23)

<b>ŽELEZO ZMANJŠA ABSORPCIJO ZDRAVIL</b>	
<b>UČINKOVINE</b>	<b>UKREP</b>
bifosfonati	2 h razmika s klodronatom 60 min po ibandronatu 30 min po alendronatu/risedronatu
fluorokinoloni	zaužiti 4 h pred oz. 4 - 6 h po zaužitju zdravila z železom
tetraciklini	vsaj 2 - 3 urni časovni razmik
levodopa, metildopa	vsaj 2 - 3 urni časovni razmik
levotiroksin	časovni razmik vsaj 4 ure
eltrombopag	aplikacija vsaj 2 h pred ali 4 h po železu
<b>ZDRAVILA, KI ZMANJŠAJO OBSEG ABSORPCIJE ŽELEZA (↑pH)</b>	
inhibitorji protonske črpalke	ni podatkov
antacidi	2 - 3 urni razmik
H <sub>2</sub> - antagonisti	ni podatkov



čitev o izbiri poti vnosa železa. Absorpcijo železa (predvsem ioniziranega) zmanjša tudi hrana, bogata s fosfati, fitati in oksalati (npr. v zelenjavi, mleku, pravem čaju in kavi), kar je dodaten razlog priporočenemu odmerjanju tovrstnih oblik železa na prazen želodec (16, 18).

### 5.1.2 Prehranska dopolnila z železom

Glede na definicijo in pričakovano vsebnost prehranska dopolnila z železom niso primerna za zdravljenje anemije zaradi pomanjkanja železa. Lahko so smiselna v primeru preprečevanja pomanjkanja zaloga železa pri bolj tveganih populacijah oz. kadar s prehrano ni možno zagotoviti priporočenega dnevnega vnosa. Skupine, kjer je tveganje za pomanjkanje železa večje, so npr. nosečnice, najstnice in ženske v rodni dobi z močnimi menstruacijami, nedono-

šenčki in dojenčki po 6. mesecu, vegetarijanci, športniki, zlasti v primeru vzdržljivostnih športov. Prekoračenih priporočenih dnevnih vnosov železa v tem primeru zaradi možnosti kopičenja ne svetujemo (2).

### 5.2 INTRAVENSKO ŽELEZO

Intravensko (IV) železo je pri nas trenutno prisotno v obliki železovega(III) oksid saharata in železove karboksimaltoze. V obeh primerih je trovalentno železo vezano na polisaharid. Novejša železova karboksimaltoza se zaradi visoke stabilnosti kompleksa (močne vezave  $Fe^{3+}$ ) ter majhne imunogenosti, kar poveča varnost zdravljenja tudi ob višjih enkratnih odmerkih ter krajšem priporočenem času aplikacije, uveljavlja kot prva izbira zdravljenja (24). V preteklosti je bila aplikacija IV železa pogosteje povezana z resnimi aler-

Preglednica 3: Aplikacija intravenskih zdravil z železom (20, 21)

Table 3: Parenteral iron application (20, 21)

ZDRAVILO NAČIN APLIKACIJE	NAVODILO PROIZVAJALCA GLEDE APLIKACIJE (SmPC)
Iroprem 50mg/ml raztopina za injic./infund. 2 ml, 10 ml <b>Fe karboksimaltoza</b> <b>i.v.</b> (i.v. injekcija, i.v. infuzija, med HD - neposredno v venski krak dializatorja)	<b>◇ INTRAVENSKA INFUZIJA:</b> Razredčeno <b>s FR do največ 1000 mg naenkrat</b> (največ 20 mg/kg TT). Razredčitve do koncentracij 2 mg železa/ml.  → NAJKRAJŠI ČAS APLIKACIJE: >200 - 500 mg (100 ml): 6 minut >500 - 1000 mg (250 ml): 150 minut  <b>◇ INTRAVENSKA INJEKCIJA:</b> Nerazredčeno 100 mg/min (največ 15 mg/kg tel. teže).
Venofer 20 mg/ml raztopina za injic./infund 5 ml <b>Fe (III) oksid saharat</b> <b>i.v.</b> (i.v. injekcija, i.v. infuzija, med HD- neposredno v venski krak dializatorja)	<b>◇ KAPALNA INFUZIJA - PREDNOSTNO</b> <b>Največji enkratni odmerek je 500 mg 1 x na teden</b> (največ 7 mg na kg telesne mase). Razredčitev: 1 ml v največ 20 ml FR.  → NAJKRAJŠI ČAS APLIKACIJE: 100 mg železa vsaj 15 minut; 200 mg železa vsaj 30 minut; 300 mg železa vsaj 1 ½ ure; 400 mg železa vsaj 2 ½ ure in 500 mg železa vsaj 3 ½ ure.  <b>◇ INTRAVENSKA INJEKCIJA:</b> 1 ml (20 mg Fe)/min (nerazredčeno) Naenkrat največ 10 ml.  <b>◇ NEPOSREDNO V VENSKI KATETER DIALIZ. APARATA</b>

gijskimi reakcijami, kar je bila posledica dodanega dekstrana, ki so ga vsebovali starejši parenteralni pripravki železa. Razlog pojava anafilaksije je bila reakcija dekstrana z imunskimi kompleksi v plazmi. Saharat in karboksimaltoza v sodobnejših IV zdravilih z železom z imunskimi kompleksi ne reagirata. Ob pravilni aplikaciji so tako neželeni učinki zelo redki, občasno povzročata le psevdoalergijske reakcije, najpogosteje v obliki urtikarij ali mialgij (7, 25). Pomembna je aplikacija IV oblike skladno z navodili proizvajalca, predvsem priporočena razredčitev ter dovolj dolg čas infuzije s čimer zmanjšamo verjetnost za neželene učinke. Priporočila glede aplikacije so zbrana v Preglednici 3 (20, 21).

Sočasni uporabi parenteralnih in peroralnih oblik železa se izogibamo zaradi drastičnega zmanjšanja absorpcije peroralnega železa. V kolikor je indicirano peroralno zdravljenje, tega ni smiselno pričeti prej kot 5 dni po zadnji injekciji (20).

Priporočila ter klinična praksa ob enostavni anemiji zaradi pomanjkanja železa zaradi preproste aplikacije ter dostopnosti zdravil prednostno še vedno priporočajo peroralno nadomeščanje (7, 11, 12). Indikacije za parenteralno zdravljenje z železom so huda simptomatska anemija zaradi pomanjkanja železa, resni neželeni učinki peroralnih pripravkov, večkratno neuspešno zdravljenje s peroralnimi oblikami, boleznimi prebavil, kot sta kronična vnetna črevesna bolezen in celiakija, pri katerih peroralni pripravki poslabšajo osnovno bolezen, kronična ledvična bolezen (potrebno tudi zdravljenje z eritropoetinom), pomembno zmanjšana absorpcija zaradi drugih stanj (npr. gastrektomija) (7). IV nadomeščanje z železovo karboksimaltozo je kot prednostna oblika vključeno v zadnje smernice Evropskega kardiološkega združenja za zdravljenje srčnega popuščanja (ESC smernice 2016). Pri bolnikih s srčnim popuščanjem ter sočasnim pomanjkanjem železa IV nadomestno zdravljenje izboljša simptome ter kakovost življenja (26).

### 5.3 NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA Z ŽELEZOM

Najpomembnejši neželeni učinki zdravljenja s peroralnim železom so GIT težave (slabost, zaprtje, bolečine v epigastriju, napihnjenost, driska ali zaprtje), kar je pomemben razlog za pogosto slabše sodelovanje pri zdravljenju (16, 17, 18, 19).

Mehanizem nastanka neželenih učinkov je v največji meri povezan z ionizirano obliko železa. V primeru IV aplikacije visoki odmerki železa ter hitro injiciranje zasitijo aktivni transport, zaradi česar se poveča delež prostega ioniziranega železa v plazmi. To povzroča oksidativni stres, kar se izraža

z navalom vročine, slabostjo, palpacijami, bolečino v prsih in križu ter kovinskim okusom. V klinični praksi se ti znaki še vedno pogosto zamenjajo z anafilaktično reakcijo (8). Na podoben način lahko vsaj delno razložimo tudi lokalne neželene učinke peroralnega železa v prebavilih. Prosti železovi ioni katalizirajo nastanek reaktivnih kisikovih spojin, kar je verjetneje pri visokih odmerkih peroralnega železa. Pri peroralnem železu močno vezanem v kompleks (npr. železo polimaltozni kompleks) je tako zaradi manjšega deleža prostega železa v pričakovati manj oksidativnih reakcij, vendar tudi počasnejšo absorpcijo (obseg absorpcije pa se dolgoročno ne spremeni).

Preobremenitev z železom je možna, saj aktivnega mehanizma za izločanje železa iz telesa ni. Akutne zastrupitve z zdravili, ki vsebujejo železo, so pri odraslih redke, pojavijo se predvsem pri otrocih, ki zaužijejo zdravila v obliki tablet namenjenega odraslim (2, 3). Prvi znaki zastrupitve so gastritis, slabost, abdominalna bolečina, ki nastanejo kot posledica korozivne hemoragične nekroze intestinalne sluznice. Pozornost je potrebna tudi pri preračunavanju odmerkov zdravil za otroke, saj lahko tekoče peroralne oblike železa vsebujejo različne koncentracije železa (Preglednica 1).

## 6 SKLEP

Slabše sodelovanje pri nadomestnem zdravljenju s peroralnim železom zaradi GIT neželenih učinkov je problematično ter pogosto vodi v nezadostno zapolnitev zalog železa ter poslabšanje pridružene simptomatike. Pomemben je individualen pristop k izbiri zdravila z železom ter odmerjanju. Novejše intravenske oblike železa (npr. železova karboksimaltoza) izkazujejo zelo nizko incidenco resnih neželenih učinkov in so lahko uspešna alternativa peroralnim oblikam železa ob skrbnem upoštevanju priporočenega načina aplikacije.

## 7 LITERATURA

1. Robert R. Chrichton. *Biological Inorganic Chemistry, 2nd Edition*. Copyright 2012 Elsevier, 247 - 250.
2. Roškar R. *Železo in baker v bioloških sistemih, zdravilih in prehranskih dopolnilih*. v: Vovk T, Obreza A: *Prehranska*

- dopolnila I : minerali in vitamini : podiplomsko izobraževanje. Ljubljana: Fakulteta za farmacijo, 2009, 23-33.
3. EFSA [Internet]. Dostopano 14.3.2019 na: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com> (Scientific Opinion on Dietary Reference Values for iron)
  4. Crichton R. *Inorganic Biochemistry of Iron Metabolism: From Molecular Mechanisms to Clinical Consequences*. 2ed. Wiley, 2003: 167 - 186.
  5. Science Direct. *Cytochrome P450* [Internet]. Dostopano 26.10.2018 na: [www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/cytochrome-p450](http://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/cytochrome-p450)
  6. Rang. P.H., Dale M.M., Ritter J.M., Moore P.K. *Pharmacology 5th Ed*. Churchill Livingstone. 2003: 331 - 332
  7. Košnik M., Štajer D. *Interna medicina*. 5. izd. Ljubljana. Medicinska fakulteta: Slovensko zdravniško društvo: Buča, 2018. 1123 - 1128
  8. Geisser P., Burckhardt S. S. *The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Iron Preparations*. *Pharmaceutics*. 2011 Mar; 3(1): 12–33.
  9. Martindale. *The complete drug reference*. [Internet]. Dostopano 1.3.2019 na: <https://online.lexi.com>
  10. Domenico De I, Ward MD, Kaplan J. Hepcidin regulation: ironing out the details. *J Clin Invest*. 2007 Jul 2; 117(7): 1755–175
  11. Turk H, Kersnik J. Pristop k obravnavi anemij v ambulantni zdravniku družinske medicine. *Med Razgl (Suppl 1)* 2007; 34.
  12. Podatkovna baza UpToDate. [Internet]. Dostopano 3.13.2019 na: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (*Treatment of iron deficiency anemia in adults*)
  13. Spletna stran WHO [Internet]. Dostopano 4.11.2018 na: <https://www.who.int> (*Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity*)
  14. Štabuc B. Smernice za preprečevanje in zdravljenje neželenih učinkov nesteroidnih protivnetnih in antiagregacijskih učinkovin na prebavila. *Zdrav Vestn* 2015; 84: 3–15.
  15. Cvejič Vidali G., Zver S. Analiza bolnikov z anemijo zaradi pomanjkanja železa v hematološki ambulanti. *Zdrav Vest*. 2018; 87 (5 - 6): 223-36.
  16. Centralna baza zdravil. CBZ [Internet]. Dostopano 1.3.2019 na <http://www.cbz.si> (Povzetek glavnih značilnosti zdravila Tardyferon)
  17. Centralna baza zdravil. CBZ [Internet]. Dostopano 1.3.2019 na <http://www.cbz.si> (Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ferrum Lek)
  18. Centralna baza zdravil. CBZ [Internet]. Dostopano 1.3.2019 na <http://www.cbz.si> (Povzetek glavnih značilnosti zdravila Legofer)
  19. Navodilo za uporabo (PIL) zdravila Aktiferin peroralne kapljice (tiskana verzija, navodilo revidirano 9.2017)
  20. Centralna baza zdravil. CBZ [Internet]. Dostopano 1.3.2019 na <http://www.cbz.si> (Povzetek glavnih značilnosti zdravila Iroprem)
  21. Centralna baza zdravil. CBZ [Internet]. Dostopano 1.3.2019 na <http://www.cbz.si> (Povzetek glavnih značilnosti zdravila Venofer)
  22. Stoffel NU et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol*. 2017 Nov;4(11):e524-e533.
  23. Podatkovna baza LexiComp [Internet]. Dostopano 2.11.2018 preko: <https://online.lexi.com>
  24. Girelli D, Ugolini S, Busti F, Marchi G, Castagna A. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights. *International Journal of Hematology* (2018) 107:16 –30.
  25. Faganelli N. Parenteralne oblike železa. *Lekarništvo*. 2 - 2018: 10 - 15.
  26. Poinkowski P, Voors AA. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* (2016) 37, 2129–2200