

## MISCELLANEA

Teresa Jackowska<sup>1,2</sup>, Alicja Sapała-Smoczyńska<sup>1,2</sup>, Ewa Kamińska<sup>3</sup>

## OCENA TOLEROWANIA PREPARATU ŻELAZA ACTIFEROL FE<sup>®</sup> U DZIECI Z NIEDOKRWISTOŚCIĄ Z NIEDOBORU ŻELAZA\*

### TOLERABILITY OF IRON PREPARATION ACTIFEROL FE<sup>®</sup> IN CHILDREN TREATED FOR IRON DEFICIENCY ANEMIA

<sup>1</sup>Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

<sup>2</sup>Kliniczny Oddział Pediatryczny, Szpital Bielański, Warszawa

<sup>3</sup>Zakład Farmakologii, Instytut Matki i Dziecka

#### Streszczenie

**Wstęp:** Niedokrwistość spowodowana niedoborem żelaza jest najczęściej występującą niedokrwistością wieku dziecięcego. Podstawową metodą profilaktyki i leczenia jest suplementacja preparatem żelaza w odpowiedniej dawce. Dostępnych jest wiele preparatów żelaza, charakteryzujących się różnym stopniem tolerowania przez pacjentów. Actiferol Fe<sup>®</sup> jest produktem zawierającym pirofosforan żelaza w postaci zmikronizowanej, co pozwala na całkowitą dyspersję jego cząsteczek w roztworze, a tym samym zwiększa rozpuszczalność i biodostępność żelaza.

**Cel badania:** Ocena tolerowania preparatu Actiferol Fe<sup>®</sup> u dzieci, u których zastosowano go w celu leczenia lub zapobiegania niedokrwistości z niedoboru żelaza. Poddano analizie sposoby podawania oraz częstość występowania działań niepożądanych.

**Materiał i metody:** Do badania włączono 80 dzieci (64 chłopców i 16 dziewczynek) w wieku od 1. miesiąca do 6. roku życia, u których występowały wskazania do włączenia żelaza. Do oceny badanych parametrów posłużyła ankieta, zawierająca pytania dotyczące tolerowania preparatu przez dziecko, sposobu podania, wygodystosowania oraz występowania działań niepożądanych. Ankietę samodzielnie wypełniali rodzice (najczęściej matka).

**Wyniki:** Actiferol Fe<sup>®</sup> został oceniony przez 87,5% (70/80) uczestników badania jako preparat bardzo dobrze lub dobrze tolerowany przez pacjentów (odpowiednio: 46,3%, tj. 37/80, i 41,2%, tj. 33/80 dzieci). Najczęściej preparat podawano w postaci płynnej po dodaniu do wody – 31,3% (25/80), soku pomarańczowego – 18,8% (15/80) lub mleka modyfikowanego – 17,5% (14/80). W 84% (67/80) ankiet oceniono sposób podawania preparatu jako wygodny lub bardzo wygodny. Odnotowano działania niepożądane, takie jak zmiana konsystencji stolca na twardszy, bóle brzucha i zaparcie – częstość ich występowania wynosiła odpowiednio: 20% (16/80), 11,25% (9/80) i 10% (8/80) pacjentów. Sporadycznie występowały: biegunka, bolesność przy oddawaniu stolca. Ciemne zabarwienie stolca odnotowano u 55% (44/80) pacjentów. Tylko w jednym przypadku (1,25%) rodzice odstąpili od podawania preparatu Actiferol Fe<sup>®</sup>, zmieniając go na inny, przy czym nie miało to związku z wystąpieniem działań niepożądanych.

**Wnioski:** Actiferol Fe<sup>®</sup> jest preparatem dobrze tolerowanym, wygodnym w stosowaniu i wykazującym jedynie nieznaczne działania niepożądane.

**Słowa kluczowe:** niedokrwistość z niedoboru żelaza, Actiferol Fe<sup>®</sup>

#### Abstract

**Introduction:** Iron deficiency anemia is the most frequently occurring anemia during the childhood period. Supplementation with adequate doses of iron remains a basic method of prevention and

\*Praca wykonana w ramach grantu CMKP 501-1-20-19-14.

treatment. The various available products containing iron are characterized by a different degree of patient tolerability. Actiferol Fe<sup>®</sup> is a micronized, dispersible ferric pyrophosphate which improves its water solubility, and therefore it has better absorption and bioavailability.

**Aim of the study:** The assessment of tolerability of Actiferol Fe<sup>®</sup> in children who were administered this product to treat or prevent of iron deficiency anemia. The methods of administration and the incidence of adverse effects were analyzed.

**Materials and methods:** Eighty children (64 boys and 16 girls) aged from one month to 6 years who met the criteria of an indication to be treated with iron were included into the study. The assessment of selected parameters was based on the questionnaire which included questions about tolerability, method of administration, convenience of usage and adverse effects. The questionnaire was filled in by parents (usually by the mother).

**Results:** The study indicated that Actiferol Fe<sup>®</sup> has very good or good tolerability in 87.5% (70/80) of patients – 46.3% (37/80) and 41.2% (33/80), respectively. The most frequent method of administration was in liquid form after dissolving: in water – 31.3% (25/80), in orange juice – 18.8% (15/80) or in milk formulas – in 17.5% (14/80) of patients. The method of administration was assessed as convenient or very convenient by 84% (67/80) of participants. Out of the adverse effects reported, the most frequent were change in the stool consistency into harder, abdominal pain and constipation – in 20% (16/80), 11.25% (9/80), 10% (8/80) cases, respectively. Diarrhea, pain during defecation occurred occasionally. A dark color of the stool was reported by 55% (44/80) of patients. In only one case (1.25%) the parents resigned from the product administration and replaced it with another iron product (no connection with tolerability of the formulation).

**Conclusion:** Actiferol Fe<sup>®</sup> is a product characterized by good tolerability, convenient usage and mild adverse effects.

**Key words:** iron deficiency anemia, Actiferol Fe<sup>®</sup>

DEV PERIOD MED. 2015;XIX,2:217-224

## WSTĘP

### Zapotrzebowanie na żelazo, jego rola w organizmie i stany niedoboru

Żelazo jest mikroelementem, którego główne funkcje – jako składnika hemoglobiny i mioglobiny – są związane z transportem tlenu z płuc do wszystkich komórek organizmu. Jest też kofaktorem licznych enzymów, biorących udział w różnorodnych procesach biologicznych, w tym wpływających na odporność immunologiczną, proces wytwarzania krwinek, syntezę neuroprzekazników odpowiadających za sprawność intelektualną [1].

Dziennie zapotrzebowanie na żelazo jest uwarunkowane wielkością strat, utrzymaniem odpowiedniego stężenia hemoglobiny we krwi i zwiększonymi potrzebami rozwijającego się organizmu. U dzieci zapotrzebowanie na żelazo zwiększa się proporcjonalnie do przyrostu masy ciała, objętości krwi i masy erytrocytarnej. Najnowsze (2012 r.) normy dla populacji Polski [2], dotyczące średniego zapotrzebowania (EAR) oraz zalecanego dziennego zapotrzebowania (RDA) na żelazo u dzieci i młodzieży przedstawiono w tabeli I.

Niedobór żelaza może być spowodowany jego niedostateczną podażą z dietą (np. u niemowląt lub wegetarian) [3], nieprawidłowym wchłanianiem (np. w celiakii, nietolerancji mleka krowiego, chorobie Leśniowskiego-Crohna) [4], obecnością pasożytów w przewodzie pokarmowym, krwotokiem, zwiększonym zapotrzebowaniem organizmu w okresie intensywnego wzrostu [5]. U młodych

dziewcząt i kobiet w wieku rozrodczym istotne znaczenie mają także straty żelaza związane z krwawieniem miesiączkowym, ciążą i karmieniem piersią.

Niedobór żelaza rozwija się w trzech fazach (tab. II), z których pierwsze dwie są niekiedy trudne do wykrycia. W fazie pierwszej dochodzi do zmniejszenia zapasów żelaza w organizmie, ale bez zaburzeń czynnościowych organizmu i z utrzymaną prawidłową syntezą hemoglobiny. W fazie drugiej stężenie hemoglobiny we krwi jest nadal prawidłowe, ale erytropoeza wykazuje znamiona niedoboru żelaza (zwiększone stężenie protoporfiryny w krwinkach czerwonych), zaś w fazie trzeciej rozwija się jawna niedokrwistość [1, 6].

Charakterystycznym objawem niedoboru żelaza, wynikającym z niedotlenienia tkanek, jest przemęczenie, osłabienie siły mięśniowej i ogólnej kondycji fizycznej. Zmniejsza się także – zwłaszcza u dzieci w wieku szkolnym – zdolność koncentracji i zapamiętywania oraz zaburzona zostaje koordynacja psychomotoryczna. U niemowląt w wieku 6 mż. występuje związek między niedoborem żelaza, a zaburzonym metabolizmem w neuronach i mielinizacją [7]. Niedobór żelaza w okresie niemowlęcym odpowiada za opóźnienie wzrostu dziecka i wpływa negatywnie na jego późniejszy rozwój emocjonalny i zdolności poznawcze [8, 9]. Znaczny i długo utrzymujący się niedobór żelaza powoduje bowiem trwałe zmiany emocjonalne w wyniku wpływu na czynności mózgu, gdyż zaburza uwalnianie z neuronów kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) i syntezę neuroprzekazników. W niedoborze żelaza zmniejszone jest także

Tabela I. Normy dla populacji Polski, dotyczące średniego zapotrzebowania (EAR) oraz zalecanego dziennego zapotrzebowania (RDA) na żelazo u dzieci i młodzieży wg Norm Żywienia Instytutu Żywności i Żywienia [2].

Table I. Iron requirements in children and adolescents expressed as average requirement (EAR) and recommended dietary allowances (RDA), according to Dietary Reference Values for Polish population elaborated by Instytut Żywności i Żywienia [2].

Wiek/płeć Age/sex	EAR (mg Fe)	RDA (mg Fe)
6-12 mż. 6-12 months	7	11
1-3 lata 1-3 years	3	7
4-9 lat 4-9 years	4	10
chłopcy 10-12 lat boys 10-12 years	7	10
dziewczeta 10-12 lat girls 10-12 lat	7 (8)*	10 (15)*
chłopcy 13-18 lat boys 13-18 years	8	12
dziewczeta 13-18 lat girls 13-18 years	8	15

\*po wystąpieniu miesiączki

\*after menarche

Tabela II. Fazy niedoboru żelaza w organizmie.

Table II. Phases of iron deficiency.

Faza niedoboru żelaza Iron deficiency phase	Objawy Symptoms
1. Faza wstępna Initial phase	Wyczerpywanie się tkankowych zapasów żelaza Iron depletion due to reduced storage pools
2. Faza fizjologiczna Physiological phase	Zmniejszenie transportu żelaza i upośledzenie erytropoezy Decreased iron transport and impaired erythropoiesis
3. Faza kliniczna Clinical phase	Jawna niedokrwistość z niedoboru żelaza Iron-deficiency anaemia

wytwarzanie krwinek, w tym limfocytów T, co prowadzi do osłabienia odpowiedzi komórkowej i zwiększonej zapadalności na infekcje.

### Niedokrwistość z niedoboru żelaza

Niedokrwistość wciąż pozostaje jednym z najczęściej występujących schorzeń zarówno u dorosłych jak i dzieci. Szacuje się, że na świecie choruje na nią blisko 1,62 mld ludzi, co stanowi około 25% populacji [5]. Wśród różnych przyczyn prowadzących do powstania niedokrwistości najczęstszą jest niedobór żelaza, dotykający około 500 mln ludzi [10].

Na rozwój niedokrwistości z niedoboru żelaza (*Iron Deficiency Anemia* – IDA) szczególnie narażone są niemowlęta i małe dzieci (6-24 miesięcy), u których codzienne spożycie żelaza jest mniejsze niż w innych grupach wiekowych [11, 12]. Niemowlęta urodzone przedwcześnie oraz z małą masą urodzeniową są bardziej podatne na

rozwińnięcie się stanu niedoboru żelaza, bowiem zapasy żelaza są zmniejszone, a zapotrzebowanie zwiększone. Na rozwój niedokrwistości w tej grupie dzieci ma także wpływ zwiększona hemoliza, krótszy czas przeżycia krwinek czerwonych, małe stężenie krążącej erytropoetyny [13, 14].

Podstawowym kryterium rozpoznania niedokrwistości jest stężenie hemoglobiny we krwi poniżej normy dla danego wieku, natomiast zmniejszenie zapasów żelaza w organizmie jest przeważnie definiowane jako zmniejszenie stężenia ferrytyny i stopnia wysycenia transferyny oraz zwiększenie całkowitej zdolności wiązania żelaza (TIBC) [15].

Do objawów niedokrwistości z niedoboru żelaza należą: ogólne osłabienie, duszność, ból i zawroty głowy, kołatanie serca, upośledzenie zdolności poznawczych [15]. Przedmiotowo stwierdza się zazwyczaj błądź skóry i błon śluzowych, a w bardziej zaawansowanej niedokrwistości



również tachykardię, czynnościowy szmer skurczowy nad zastawką dwudzielną, łamliwość, matowość i wypadanie włosów, zmiany troficzne paznokci (blade, kruche paznokcie z podłużnym prążkowaniem, paznokcie łyżeczkowate), zapalenie jamy ustnej i języka [16-18].

Leczenie pacjentów z niedokrwistością z niedoboru żelaza polega przede wszystkim na wyeliminowaniu jej przyczyny, zastosowaniu odpowiedniej diety oraz podawaniu preparatu żelaza [15]. W leczeniu IDA optymalna dawka dobową żelaza elementarnego wynosi 4-6 mg/kg mc.; należy ją podawać w dwóch – trzech dawkach podzielonych. Powszechnie stosowane są doustne preparaty żelaza, jedynie w wyjątkowych przypadkach żelazo jest podawane domięśniowo lub dożylnie. Niezależnie od sposobu podawania preparaty żelaza mogą wywoływać działania niepożądane, takie jak nudności i dyskomfort w nadbrzuszu, wymioty, zaparcie, biegunkę, bóle brzucha i bóle głowy. Może wystąpić zmiana zabarwienia stolca, a po podaniu niektórych preparatów – przebarwienie zębów. Uważa się, że żołądkowo-jelitowe działania niepożądane mają związek z podrażnieniem błony śluzowej i upośledzeniem perystaltyki. Ich występowanie i nasilenie zależy od stężenia żelaza w świetle przewodu pokarmowego oraz zastosowanej dawki [11, 15].

#### Wchłanianie żelaza

Szacuje się, że wchłanianie żelaza z przewodu pokarmowego wynosi 5-15% [19]. Jest ono większe w przypadku żelaza hemowego, tj. pochodzenia zwierzęcego (około 25%), natomiast w znacznie mniejszym stopniu wchłania się żelazo niehemowe (5-10%) [20]. Wchłanianie żelaza zależy również od jego zawartości w organizmie i jest odwrotnie skorelowane ze stężeniem ferrytyny w surowicy [11].

Po podaniu doustnym żelazo niehemowe ulega w kwaśnym środowisku żołądka redukcji z Fe (III) do Fe (II) przy udziale reduktazy żelaza [21]. Wchłanianie żelaza zachodzi w dwunastnicy i początkowym odcinku jelita czczego przy udziale białka nośnikowego DMT-1, które dostarcza je do enterocytów [22]. Proces ten przebiega nieregularnie, gdyż wpływają na niego także w istotnym stopniu składniki posiłku.

Do składników ułatwiających wchłanianie żelaza należą: kwas askorbowy i inne kwasy organiczne (cytrynowy, jabłkowy, winowy itp.), niektóre białka (kazeina) i aminokwasy (np. cysteina, lizyna, histydyna), cukry (laktoza, fruktoza, sorbitol). Zmniejszają natomiast wchłanianie żelaza: fityniany zawarte w roślinach strączkowych i zbożach, polifenole, taniny i metyloksantyny (obecne np. w kawie i herbacie), wapń, fosforany, niektóre leki (inhibitory pompy protonowej, antagoniści receptora  $H_2$ , fluorochinolony, tetracykliny), achlorhydria [17, 19, 23]. Szczególnie niekorzystnie na biodostępność żelaza wpływa zawartość w diecie fitynianów i polifenoli.

Po wchłonięciu żelazo jest wiązane przez białko transportowe – transferynę – i dostarczane do szpiku kostnego, w którym zostaje wykorzystane do syntezy hemoglobiny, a jego nadmiar gromadzony w szpiku, wątrobie i śledzionie w postaci żelaza zapasowego (ferrytyna i hemosyderyna), które jest wykorzystywane, gdy podaż z diety nie wystarcza na pokrycie jego bieżących strat.

#### Mikronizowany pirofosforan żelaza (Actiferol Fe®) a inne preparaty żelaza

Dostępnych jest wiele doustnych preparatów żelaza charakteryzujących się różną biodostępnością, właściwościami organoleptycznymi oraz różnym stopniem tolerowania przez pacjentów. Od kilku dekad najczęściej stosowanymi w suplementacji związkami żelaza są trzy sole o porównywalnej biodostępności, tj. siarczan, glukonian i fumaran [19].

Za preparat z wyboru w stanach niedoboru żelaza przyjmuje się dobrze rozpuszczalny w wodzie siarczan żelaza (II), którego biodostępność jest punktem odniesienia w badaniach oceniających biodostępność innych związków żelaza (tzw. biodostępność względna, *relative biological value*, RBV). Wprawdzie siarczan oraz inne rozpuszczalne sole żelaza (II) mają większą biodostępność, jednak mogą reagować ze składnikami pokarmu, powodując istotną zmianę jego smaku lub koloru. Z tego powodu nie nadają się do wzbogacania pokarmów (fortyfikacji) w żelazo. Ponadto siarczan żelaza może wywoływać zaburzenia żołądkowo-jelitowe, co jest przyczyną gorszego tolerowania przez niektórych pacjentów i niekiedy zmusza do jego odstawienia.

Nierozpuszczalne w wodzie związki żelaza nie powodują takich reakcji, a więc nie zmieniają właściwości organoleptycznych pokarmu. Ich biodostępność jest jednak mniejsza wskutek częściowego wytrącania się nierozpuszczalnego osadu, przez co nie mogą być podawane w płynnych pokarmach lub płynnych lekach [24]. Do związków tych należy m.in. nierozpuszczalny w wodzie pirofosforan żelaza, który jest stosowany do wzbogacania w żelazo produktów o stałej konsystencji, np. płatków śniadaniowych. Biodostępność pirofosforanu żelaza u ludzi po podaniu doustnym wynosi 30-50% w porównaniu do siarczanu żelaza [25].

Zastosowanie odpowiedniej technologii, polegającej na mikronizacji w połączeniu z emulgacją, która umożliwiła dyspersję (rozproszenie) mikrocząsteczek związku w wodzie, pozwoliło na otrzymanie zmikronizowanej postaci pirofosforanu żelaza (*micronized dispersible ferric pyrophosphate* – MDFFP), którego cząsteczki mają wielkość około 0,3  $\mu\text{m}$  i są ok. 20 razy mniejsze niż cząsteczki nierozpuszczalnego pirofosforanu żelaza. Dzięki temu preparat Actiferol Fe®, zawierający MDFFP, charakteryzuje się dobrą rozpuszczalnością (zawieszeniem cząsteczek) w wodzie oraz wchłanianiem i biodostępnością porównywalnymi do siarczanu żelaza. Korzystną cechą MDFFP jest także długotrwała stabilność jego cząsteczek, uzyskana przez dodanie emulgatorów, dzięki czemu nie ulegają one agregacji [24].

Badania na zwierzętach wykazały, że wchłanianie i biodostępność MDFFP są porównywalne do siarczanu żelaza, oraz potwierdziły jego skuteczność w normalizacji stężenia hemoglobiny [24, 26, 27]. Wykazano, że biodostępność względna pirofosforanu żelaza jest odwrotnie proporcjonalna do wielkości jego cząsteczek. W randomizowanych badaniach kontrolowanych przeprowadzonych na szczurach RBV wynosiła odpowiednio 59, 69 i 95% dla cząsteczek o wielkości 21  $\mu\text{m}$ , 2,5  $\mu\text{m}$  i 0,5  $\mu\text{m}$  [26] oraz 120% dla MDFFP o wielkości cząsteczek 0,3  $\mu\text{m}$  [24] – w tym ostatnim badaniu była większa niż

siarczaniu. Po podaniu MDFP stężenie maksymalne żelaza we krwi występowało po 2 h i było większe niż po podaniu siarczaniu, cytrynianu lub pirofosforanu o klasycznej wielkości cząsteczek. Także znaczące stężenia żelaza we krwi utrzymywały się dłużej (do 12 h) po podaniu MDFP niż innych soli żelaza (8 h) [24].

U ludzi wchłanianie żelaza z MSDP i siarczaniu było porównywalne zarówno po ich podaniu w postaci płatków śniadaniowych, jak i jogurtu [23]. Także biodostępność względna żelaza podanego w postaci MDFP była duża i w zależności od rodzaju pokarmu wynosiła: jogurt – 92% [23] i 95% [28]; płatki śniadaniowe 82% [23] i 95% [28]; sok jabłkowy – 60% [10]. Najmniejszą wartość RBV odnotowano po podaniu MDFP z ryżem – 15-25% [28], podczas gdy po podaniu klasycznego pirofosforanu żelaza wynosiła ona 8,3-12,8% [29].

## CEL PRACY

Celem pracy jest ocena tolerowania przez niemowlęta i małe dzieci preparatu Actiferol Fe<sup>®</sup> zastosowanego w profilaktyce i leczeniu niedoboru żelaza.

## MATERIAŁY I METODY

Do badania, prowadzonego w latach 2012-2013 w trzech poradniach hematologicznych w Warszawie, zakwalifikowano 80 dzieci (64 chłopców i 16 dziewczynek) w wieku od 1. miesiąca do 6. roku życia (średnia wieku 14 miesięcy).

Kryteria włączenia:

1. rozpoznanie niedoboru żelaza lub niedokrwistości z niedoboru żelaza (definiowanej jako zmniejszenie stężenia hemoglobiny poniżej 11 mg/dl, zmniejszenie stężenia żelaza i/lub ferrytyny poniżej normy dla danego wieku)

2. bezwzględna konieczność profilaktycznego zastosowania preparatów żelaza zgodnie z przyjętymi zaleceniami (dzieci matek z niedokrwistością w przebiegu ciąży, urodzone przedwcześnie, urodzone o czasie z małą urodzeniową masą ciała, z ciąż mnogich, ze zmniejszonym stężeniem hemoglobiny w okresie noworodkowym) [14].

Do leczenia dzieci włączono preparat żelaza Actiferol Fe<sup>®</sup> w dawce 4-6 mg/kg mc./24 h w dwóch dawkach podzielonych, stosowany przez co najmniej 6 tygodni. W czasie wizyt kontrolnych w poradni rodzice (najczęściej matka) wypełniali ankiety zawierające pytania, dotyczące tolerowania preparatu przez dziecko, sposobu podania (rodzaj pokarmu, w którym podawano preparat), wygody jego stosowania oraz występowania ewentualnych działań niepożądanych (ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka, zaparcie, bolesność przy oddawaniu stolca, ciemne zabarwienie zębów). Rodzice samodzielnie wypełniali ankietę, aby uniknąć ewentualnego wpływu badacza na odpowiedzi. Badanie przeprowadzono w zakresie rutynowej praktyki klinicznej, zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi i zasadami określonymi w Deklaracji Helsińskiej, w związku z czym nie było konieczne uzyskanie pozwolenia od komisji etycznej na przeprowadzenie badania.

## WYNIKI

Actiferol Fe<sup>®</sup> został oceniony jako preparat o bardzo dobrej lub dobrej tolerancji przez 87,5% (70/80) badanych; odpowiednio 46,3% (37/80) i 41,2% (33/80). Najczęściej był on podawany w postaci płynnej po rozpuszczeniu w wodzie – u 31,3% (25/80) pacjentów, w soku pomarańczowym – 18,8% (15/80) oraz w mleku modyfikowanym – 17,5% (14/80). Sposób podawania preparatu określono w 84% (67/80) odpowiedzi jako wygodny lub bardzo wygodny w stosowaniu (ryc. 1).

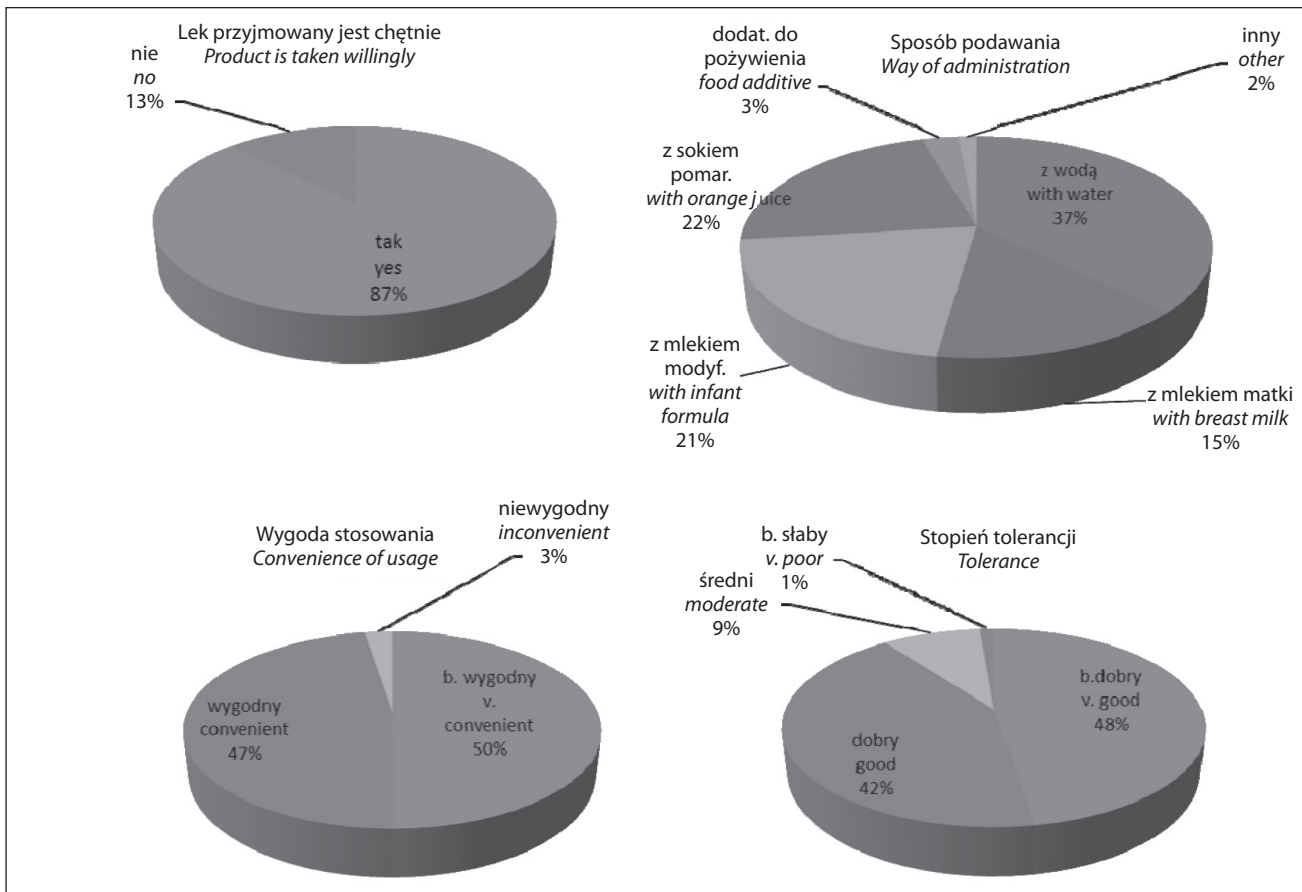
Na podstawie subiektywnej oceny rodziców odnotowano podczas leczenia zmianę konsystencji stolca na twardszy, bóle brzucha i zaparcie; działania te występowały odpowiednio u 20% (16/80), 11,25% (9/80) i 10% (8/80) pacjentów (ryc. 2). Objawy te oceniane były w sposób niemedyyczny, a ich występowanie nie wiązało się z przerwaniem leczenia ani gorszym tolerowaniem preparatu. Sporadycznie występowały takie działania niepożądane, jak biegunka, bolesność przy oddawaniu stolca lub ciemne zabarwienie zębów, chociaż wiadomo, że ta postać żelaza nie daje zmian w zabarwieniu zębów. Ciemne zabarwienie stolca zgłaszano w przypadku 55% (44/80) pacjentów. U 40% (32/80) pacjentów odnotowano wystąpienie co najmniej jednego działania niepożądanego. Spośród włączonych do badania pacjentów tylko w jednym przypadku (1,25%) rodzice odstąpili od podawania preparatu Actiferol Fe<sup>®</sup>, zmieniając go na inny preparat, wygodniejszy do stosowania w podróży. Nie miało to związku z tolerowaniem preparatu przez dziecko.

## DYSKUSJA

Zapobieganie i leczenie niedokrwistości z niedoboru żelaza jest istotnym problemem w codziennej praktyce pediatrycznej, szczególnie u dzieci młodszych. W raporcie WHO, dotyczącym niedokrwistości na świecie, częstość jej występowania w grupie dzieci przedszkolnych (do 5. roku życia) w Polsce oszacowano na 22,7%, co jest porównywalne ze średnią europejską, wynoszącą 21,7% [5]. W skali światowej częstość występowania IDA u dzieci w wieku przedszkolnym jest znacznie większa - szacuje się ją na 47,4% [5].

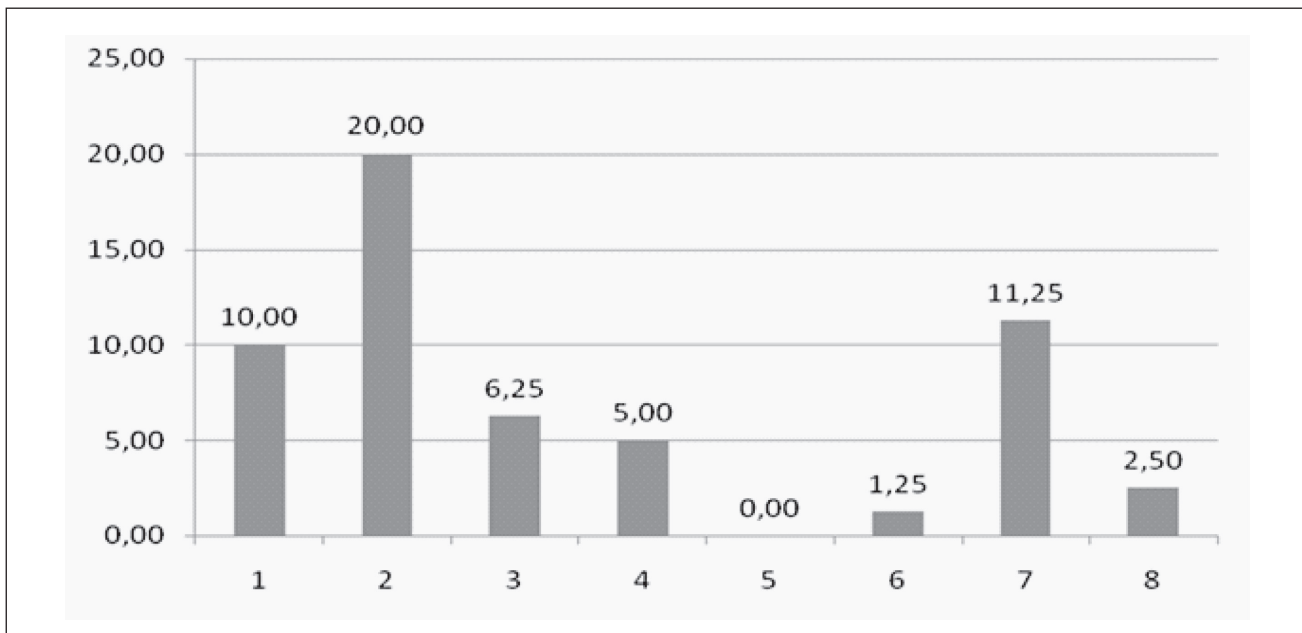
Niedobór żelaza może upośledzać prawidłowy rozwój dziecka wskutek zaburzenia funkcji poznawczych i zdolności psychomotorycznych [5, 8, 9]. Zaburzenia te wiążą się z upośledzoną mielinizacją w ośrodkowym układzie nerwowym, a także z zaburzeniem metabolizmu neuronów i neuroprzebieżników, gdyż do jego prawidłowego przebiegu niezbędne jest odpowiednie wysycenie organizmu żelazem [11, 14]. Z tego powodu niezwykle istotne jest zarówno zapobieganie, jak i wyrównywanie niedoborów żelaza poprzez prawidłowe podawanie jego odpowiednich preparatów.

Dostępnych jest wiele preparatów żelaza, różniących się stopniem tolerowania przez pacjentów i częstością występowania działań niepożądanych. Preparat Actiferol Fe<sup>®</sup>, zawierający zmikronizowaną postać pirofosforanu żelaza, jest dobrze rozpuszczalny w płynach, dzięki czemu charakteryzuje się dobrą rozpuszczalnością i biodostęp-



Ryc. 1. Przedstawienie wyników badania dotyczących oceny stopnia tolerancji, wygody stosowania oraz sposobu podawania preparatu Actiferol Fe®.

Fig. 1. Results of Actiferol Fe® tolerance, convenience of use, and way of administration.



1. Zaparcia, 2. Zmiana konsystencji stolca na twardszą, 3. Bolesność przy oddawaniu stolca, 4. Biegunka, 5. Nudności, 6. Wymioty, 7. Stomach ache, 8. Dark tint of teeth.

1. Constipation, 2. Hardened of the stool, 3. Pain during defecation, 4. Diarrhea, 5. Nausea, 6. Vomiting, 7. Stomach ache, 8. Dark tint of teeth.

Ryc. 2. Częstość zgłaszanych działań niepożądanych (%).

Fig. 2. Frequency of side effects (%).



nością oraz neutralnym smakiem. Jest skuteczny zarówno w zapobieganiu, jak i leczeniu IDA [10, 23, 30, 31], także u dzieci. W randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą z udziałem 458 dzieci w wieku szkolnym zastosowanie MDFP jako dodatku do soli kuchennej zmniejszyło odsetek przypadków niedokrwistości z 16,8% do 7,7% [31].

Przeprowadzone przez nas badanie wykazało, że MDFP jest dobrze tolerowany i wygodny w stosowaniu. W ocenie rodziców, podczas stosowania preparatu występowały nieliczne działania niepożądane, jednak ich nasilenie było niewielkie i nie powodowało konieczności przerwania leczenia ani zmiany preparatu żelaza. Jest to zgodne z wynikami badań innych autorów, którzy wykazali, że preparaty żelaza (III) są lepiej tolerowane niż zawierające żelazo (II), a ich biodostępność jest porównywalna [32-34].

## WNIOSKI

Preparat Actiferol Fe<sup>®</sup> jest dobrze tolerowany, o czym świadczy występowanie jedynie nieznacznych działań niepożądanych związanych z przewodem pokarmowym. Mimo stosunkowo dużego (40%) odsetka pacjentów, u których wystąpił choć jeden rodzaj działań niepożądanych, nie zachodziła konieczność jego odstawienia, a objawy niepożądane miały mierne nasilenie. W opinii rodziców preparat jest wygodny w podawaniu.

Zarówno fakt dobrego tolerowania przez dzieci, związany z neutralnym smakiem preparatu, jak i wygoda jego podawania – dzięki możliwości rozpuszczenia preparatu w napoju lub jedzeniu, bez zmiany smaku pokarmu – są istotne z punktu widzenia stosowania preparatu u niemowląt i małych dzieci.

## PIŚMIENICTWO

- Zaim M, Piselli L, Fioravanti P, Kanony-Truc C. Efficacy and tolerability of a prolonged release ferrous sulphate formulation in iron deficiency anaemia: a non-inferiority controlled trial. *Eur J Nutr.* 2012;51(2):221-229.
- Jarosz M (red.). Normy Żywienia dla Populacji Polskiej – nowelizacja. Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa, 2012.
- Gorczyca D, Prescha A, Szeremeta K, Jankowski A. Iron status and dietary iron intake of vegetarian children from Poland. *Ann Nutr Metab.* 2013;62:291-297.
- De Vizia B, Poggi V, Conenna R, et al. Iron absorption and iron deficiency in infants and children with gastrointestinal diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1992;14(1):21-26.
- De Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M (eds). Worldwide prevalence of anemia 1993-2005: WHO Global Database. Geneva: World Health Organization, 2008.
- Panczenko-Kresowska B, Ziemiański S. Składniki mineralne – ich znaczenie w żywieniu człowieka. W: Ziemiański S (red). Normy Żywienia Człowieka. Fizjologiczne Podstawy. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2001;pp. 379-398.
- Lozoff B, De Andraca I, Castillo M, et al. Behavioral and developmental effects of preventing iron-deficiency anemia in healthy full-term infants. *Pediatrics.* 2003;112:846-854.
- Beard JL. Recent evidence from human and animal studies regarding iron status and infant development. *J Nutr.* 2007;137:524S-530S.
- Congdon EL, Westerlund A, Algarin CR, et al. Iron deficiency in infancy is associated with altered neural correlates of recognition memory at 10 years. *J Pediatr.* 2012;160:1027-1033.
- Roe MA, Collings R, Hoogewerff J, Fairweather-Tait SJ. Relative bioavailability of micronized, dispersible ferric pyrophosphate added to an apple juice drink. *Eur J Nutr.* 2009;48(2):115-119.
- Schumann K, Ertle T, Szegner B, Elsenhans B, Solomons NW. On risks and benefits of iron supplementation recommendations for iron intake revisited. *J Trace Elem Med Biol.* 2007;21(3):147-168.
- Eden AN. Iron deficiency and impaired cognition in toddlers: an underestimated and undertreated problem. *Paediatr Drugs.* 2005;7(6):347-52.
- Long H, Yi JM, Hu PL, et al. Benefits of iron supplementation for low birth weight infants: a systematic review. *BMC Pediatr.* 2012;12:99.
- Baker RD, Greer FR. Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics.* 2010;126(5):1040-1050.
- Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs.* 2009;69(6):739-756.
- Borgna-Pignatti C, Marsella M. Iron deficiency in infancy and childhood. *Pediatr Ann.* 2008;37(5):329-337.
- Orlicz-Szczęśna G, Żelazowska-Posiej J, Kucharska K. Niedokrwistość z niedoboru żelaza. *Curr Probl Psychiatry.* 2011;12(4):590-594.
- Pleskaczyńska A, Dobrzańska A. Profilaktyka niedoboru żelaza u dzieci – standard postępowania. *Standardy Medyczne/Pediatrics.* 2011;8:100-106.
- Martindale. The Complete Drug Reference (38<sup>th</sup> ed.). Brayfield A (red.). Pharmaceutical Press, London 2014.
- Anderson GJ, Frazer DM, Mickie AT, et al. Mechanisms of haem and non-haem iron absorption: lessons from inherited disorders of iron metabolism. *Biometals.* 2005;18:339-348.
- Barrand MA, Hider RC, Callingham BA. The importance of reductive mechanisms for intestinal uptake of iron from iron ferric maltol and ferric nitriloacetic acid (NTA). *J Pharm Pharmacol.* 1990;42:279-282.
- Aggett PJ, Agostini C, Axelsson I, et al. Iron metabolism and requirements in early childhood: Do we know enough?: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Ped Gastroenterol.* 2002;34:337-345.
- Fidler MC, Walczyk T, Davidsson L, et al. A micronised, dispersible ferric pyrophosphate with high relative bioavailability in man. *Br J Nutr.* 2004;91(1):107-112.
- Sakaguchi N, Rao TP, Nakata K, et al. Iron absorption and bioavailability in rats of micronized dispersible ferric pyrophosphate. *Int J Vitam Nutr Res.* 2004;74(1):3-9.
- Hurrell RF. How to ensure adequate iron absorption from iron-fortified food. *Nutr Rev.* 2002;132:60:S7-S15.
- Wegmuller R, Zimmermann MB, Moretti D, et al. Particle size reduction and encapsulation affect the bioavailability of ferric pyrophosphate in rats. *J Nutr.* 2004;134:3301-3304.

27. Haro-Vicente JF, Perez-Conesa D, Rincon F, et al. Does ascorbic acid supplementation affect iron bioavailability in rats fed micronized dispersible ferric pyrophosphate fortified fruit juice? *Eur J Nutr.* 2008;47:470-478.
28. Moretti D, Zimmermann MB, Wegmuller R, et al. Iron status and food matrix strongly affect the relative bioavailability of ferric pyrophosphate in humans. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:632-638.
29. Zimmerman MB, Biebinger R, Egli I, et al. Iron deficiency up-regulates iron absorption from ferrous sulphate but not ferric pyrophosphate and consequently food fortification with ferrous sulphate has relatively greater efficacy in iron-deficient individuals. *Br J Nutr.* 2011;105:1245-1250.
30. Nambu H, Nakata K, Sakaguchi N, Yamazaki Y (2000) Inventors; Taiyo Kagaku Ltd, assignee. Mineral composition. US patent 6074675. June 13
31. Andersson M, Thankachan P, Muthayya S, et al. Dual fortification of salt with iodine and iron: a randomized, double-blind, controlled trial of micronized ferric pyrophosphate and encapsulated ferrous fumarate in southern India. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(5):1378-1387.
32. Naude S, Clijsen S, Naulaers H, et al. Iron supplementation in preterm infants: A study comparing the effect and tolerance of a Fe<sup>2+</sup> and a nonionic Fe III compound. *J Clin Pharmacol.* 2000;40:1447-1451.
33. Maxton DG, Thompson RP, Hider RC. Absorption of iron from ferric hydroxypyranone complexes. *Br J Nutr.* 1994;71:203-207.
34. Ehrenkranz RA: Iron requirements of preterm infants. *Nutrition.* 1994;10:77-78.
35. Sas G, Nemeszansky E, Brauer H, Scheffer K. On the therapeutic effect of trivalent and divalent iron in iron deficiency anaemia. *Arzneimittel-Forsch* 1984;34:1575-1579.

---

**Wkład Autorów/Authors' contributions**

Według kolejności/According to the order of the Authorship

**Konflikt interesu/Conflicts of interest**

Autorzy pracy nie zgłaszają konfliktu interesów.  
The Authors declare no conflict of interest.

**Nadesłano/Received:** 21.01.2015 r.

**Zaakceptowano/Accepted:** 24.03.2015 r.

---

**Published online/Dostępne online**

---

Adres do korespondencji:

*Teresa Jackowska*

Klinika Pediatrii,

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego

ul. Marymoncka 99/103, 01-813 Warszawa

tel. (+22) 864-11-67

e-mail: tjackowska@cmkp.edu.pl