Suplementacja żelaza u kobiet w ciąży

Andrzej Miturski, Mariusz Skoczyński, Tomasz Gorczyca, Anna Kwaśniewska

Katedra i Klinika Położnictwa i Patologii Ciąży Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
kierownik katedry i kliniki: prof. zw. dr hab. n. med. Anna Kwaśniewska

PDF FULL-TEXT
www.lekwpolsce.pl

Oddano do publikacji: 05.09.2013

Słowa kluczowe: *ciąża, niedokrwistość z niedoboru żelaza.*

Streszczenie

Niedobory żelaza należą do najczęstszych niedoborów odżywczych, które występują na świecie, szczególnie wśród kobiet ciężarnych i dzieci. Pomimo światowego rozwoju ekonomicznego, nawet 42% kobiet w ciąży ma anemię. Niedokrwistość z niedoboru żelaza (IDA) jest przyczyną niedokrwistości w 75-95% przypadków kobiet ciężarnych. Główną przyczyną IDA jest zmniejszenie zapasów żelaza z powodu zmniejszonej jego podaży lub z powodu zaburzeń we wchłanianiu tego pierwiastka. Anemia jest stanem niebezpiecznym nie tylko dla kobiet ciężarnych, ale również dla płodu, jak i noworodka. Niedokrwistość z niedoboru żelaza zwiększa ryzyko porodu przedwczesnego, a także może być odpowiedzialna nawet za 12,8% zgonów matek w okresie ciąży i porodu. Suplementacja żelazem jest zalecanym sposobem leczenia niedokrwistości z niedoboru żelaza u ciężarnych. Doustne preparaty niskodawkowe zawierające żelazo rzadziej powodują efekty uboczne i są lepiej tolerowane przez pacjentki.

Key words: *Anemia, Iron-Deficiency, Pregnancy.*

Abstract

Despite the global economic development, even 42% of pregnant women are anemic. Iron deficiency anemia (IDA) is the cause of anemia in 75-95% of pregnant women. IDA is the main cause of reduction of iron stores due to reduced supplies of disorder or due to the absorption of this element. Iron deficiency is the most prevalent and also the most neglected nutrient deficiency in the world, particularly among pregnant women and children, especially in developing countries. Anemia is a hazard for pregnant women, as well as for the foetus and newborn. Among pregnant women, IDA has been associated with increased risks of low birth weight, prematurity, and maternal morbidity. It may even be responsible for 12.8% of maternal deaths during pregnancy and childbirth. Iron supplementation is the preferred way to treat iron deficiency anemia in pregnant women. Low dose oral products containing iron produces less side effects and are better tolerated by patients.

Wprowadzenie

Każdego roku na świecie ponad 20 mln dzieci rodzi się z niską wagą urodzeniową [1]. Około 3,6 mln dzieci umiera w okresie noworodkowym [2]. Panuje pogląd, iż nawet jedna trzecia zgonów dzieci może być powiązana z niedoborami żywieniowymi [3]. Szacuje się, że anemia może być przyczyną 12,8% zgonów matek w okresie ciąży i porodu [4]. Według Światowej Organizacji Zdrowia (The World Health Organization, WHO) 42% kobiet i 52% ciężarnych w krajach rozwijających się cierpi z powodu niedokrwistości. Tak wysoka częstość występowania niedokrwistości skutkuje znacznymi kosztami zdrowotnymi i ekonomicznymi. Niedokrwistość w okresie ciąży zwiększa ryzyko takich powikłań, jak: przedwczesny poród, niska masa urodzeniowa dzieci i zwiększona śmiertelność niemowląt. UNICEF szacuje, iż rocznie na świecie umiera 50 tysięcy ciężarnych oraz położnic z powodu ciężkiej niedokrwistości z niedoboru żelaza.

Niedokrwistość z niedoboru żelaza to najczęstsza przyczyna anemii. Wynika to ze zubożenia zapasów żelaza z dwóch powodów: ze zmniejszonej podaży (najczęściej) lub z powodu zaburzeń we wchłanianiu żelaza. Brak żelaza jest przyczyną niedokrwistości w 75-95% przypadków kobiet ciężarnych [5].

Zapasy żelaza w ustroju kobiet prawdopodobnie są niewystarczające z powodu złych nawyków żywieniowych, nawracających infekcji, czy obfitych menstruacji. WHO obecnie zaleca suplementację żelaza i kwasu foliowego w celu redukcji ryzyka niedokrwistości z niedoboru żelaza [6]. Niedokrwistość rozpoznaje się, gdy stężenie hemoglobiny lub wartość hematokrytu znajduje się poniżej piątego centyla populacji [7].

Tabela 1. **Objawy niedoboru żelaza [7]**

Uczucie zmęczenia i osłabienia, zawroty głowy
Zmniejszona wydolność fizyczna i psychiczna
Nieprawidłowy i opóźniony rozwój dziecka
Zaburzenia termoregulacji ustroju
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej

Tabela 2. **Niedokrwistość ciężarnych [7]**

	Hb [g/dl]	Ht [%]
I trymestr	<11	<33
II trymestr	<10,5	<32
III trymestr	<11	<33

Zapotrzebowanie na żelazo

Niedobory żelaza w okresie ciąży mogą też wynikać z jego niedostatecznego zapasu w okresie poprzedzającym ciążę. Pod wpływem różnych zmian zachodzących w czasie ciąży gwałtownie rośnie zapotrzebowanie na żelazo. Na przykład u ciężarnej zmiany w układzie krwiotwórczym związane są z 40-60% wzrostem objętości osocza oraz 18-25% wzrostem masy erytrocytarnej. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne podkreśla, iż średnie dobowe zapotrzebowanie na żelazo u kobiet wynosi 2-3 mg, a podczas ciąży zwiększa się do 6 mg na dobę. Ten zwiększony popyt może nie być w pełni zaspokojony nawet dobrze zbilansowaną dietą. Częste występowanie niedoborów żelaza podkreśla potrzebę powszechnej suplementacji u wszystkich kobiet ciężarnych. Uzupełnianie żelaza rutynowo jest zalecane i ogranicza znacząco poważne powikłania związane z jego niedoborem [4, 6, 8-19].

Tabela 3. **Prawidłowe wyniki wybranych parametrów w czasie ciąży**

hemoglobina	>11 [g/dl]
hematokryt	33-37 [%]
erytrocyty	3,8-4,2 [mln/ul]
żelazo	30-100 [mg%]
kwas foliowy	2-10 [mg/l]
witamina B_{12}	70-100 [ng/l]

Zapobieganie niedokrwistości z niedoboru żelaza

Suplementacja preparatami żelaza w ciąży redukuje i zmniejsza występowanie takich powikłań, jak porody przedwczesne, ryzyko urodzenia dziecka z niską masą urodzeniową [20].

Preparaty żelaza występują w dwóch postaciach: jelitowej i pozajelitowej.

Leczenie pozajelitowymi preparatami żelaza zapewnia szybką korektę poziomu żelaza, indukując szybszą erytropoezę. Jednakże należy mieć na uwadze, że procedura stosowania żelaza dożylnie jest zarezerwowana dla pacjentów z zaburzeniami wchłaniania żelaza z przewodu pokarmowego* (przyp. s. 45) [21-22].

Doustne stosowanie zapobiegawcze żelaza w ramach rutynowej opieki prenatalnej jest najczęściej skojarzone z kwasem foliowym. Uzasadnieniem dla takiego połączenia jest zwiększone zapotrzebowanie na kwas foliowy w czasie ciąży, spowodowane m.in. przez znacznie zwiększony jego metabolizm [23]. Badanie porównujące schematy podaży żelaza wykazało wyższą skuteczność suplementacji w schemacie dobowym w profilaktyce spadku poziomu hemoglobiny [24]. Skandynawskie badania dowodzą, iż zastosowanie niskodawkowych suplementów żelaza w wybranych przypadkach może być dobrą alternatywą dla terapii wysokodawkowych (preparaty wysokodawkowe to takie, które zawierają w dobowej dawce > 50 mg żelaza). W cytowanych badaniach zastosowana dzienna dawka żelaza hemowego skutecznie zapobiegała wyczerpaniu zasobów żelaza u większości kobiet [25-26].

Okres ciąży charakteryzuje się prawie trzykrotnym zwiększeniem wchłaniania żelaza w przewodzie pokarmowym. Ludzkie łożysko posiada zdolności do transportowania, jak i magazynowania żelaza [27]. Transport żelaza przez łożysko do płodu odbywa się wbrew gradientowi stężeń, co zapewnia odpowiednią jego ilość dla rozwoju płodu [28]. Stężenia żelaza we krwi pępowinowej są pozytywnie skorelowane ze stężeniami zarówno żelaza, jak i ferrytyny w surowicy krwi matki [29]. Biodostępność żelaza zależna jest m.in. od postaci przyjmowanego żelaza: żelazo hemowe występuje głównie w produktach pochodzenia odzwierzęcego, a żelazo niehemowe występuje przede wszystkim w produktach roślinnych [28].

W produktach żywnościowych ponad 80% żelaza występuje w formie niehemowej pod postacią siarczanu żelaza, fumaranu żelaza, glukonianu żelaza i chelatów żelaza, zawartych głównie w produktach roślinnych. Dostępność biologiczna żelaza niehemowego zawartego w codziennych pokarmach jest znacznie mniejsza i wynosi tylko 5%. Ponadto jest zależna od komponentów diety, np. kwasu askorbinowego, wapnia, węglanów, szczawianów, fosforanów, fitynianów, garbników oraz fosfoprotein żółtka jaj [30]. Badanie oceniające suplementację 18 mg żelaza niehemowego od drugiego trymestru ciąży wykazało niedostateczne pokrycie zapotrzebowania na żelazo [31].

Największą dostępność biologiczną ma żelazo hemowe, które ulega resorpcji przez nabłonek jelitowy w postaci niezmienionej i nie podlega większym wahaniom. Jego źródłem są głównie produkty odzwierzęce – zawarte w nich hemoglobina i mioglobina. Pomimo iż stanowi ok. 20% żelaza w diecie, organizm wchłania go znacznie więcej niż żelaza niehemowego. Wchłanianie żelaza hemowego jest w mniejszym stopniu uzależnione od innych składników pożywienia [28,30,32].

Dotychczas opublikowano jedno randomizowane badanie porównujące wpływ suplementacji żelaza hemowego na zapasy żelaza w grupie 90 ciężarnych. W grupie kobiet przyjmujących żelazo hemowe zaobserwowano mniejsze wyczerpanie zapasów żelaza po porodzie lub nawet podwyższenie zawartości żelaza sprzed ciąży [26].

Karmienie piersią a niedobory żelaza

Wzbogacanie pokarmu w przyswajalne żelazo ma duże znaczenie w diecie położnic. Najmniejszą średnią ilość żelaza w mleku ssaków stwierdzono w mleku kobiecym, dlatego też matki karmiące piersią powinny przyjmować preparaty zawierające żelazo w łatwo przyswajalnej formie, co umożliwia dostarczenie najlepiej przyswajalnego żelaza również dzieciom [33].

Objawy niepożądane suplementacji żelazem

Objawy gastryczne (najczęściej zaparcia, nudności, wymioty, biegunka) są często obserwowane u pacjentek zażywających wysokie dawki żelaza doustnego, szczególnie jeśli jest przyjmowane na czczo [23]. Warto zauważyć, że nasilenie działań

**Europejska Agencja Leków (EMA) opublikowała w dniu 28.06.2013 r. „Nowe zalecenia dla zarządzania ryzykiem wystąpienia reakcji nadwrażliwości przy stosowaniu dożylnie produktów leczniczych zawierających żelazo".*

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi Europejskiej Agencji Leków (CHMP) zakończył przegląd danych dla podawanych drogą dożylną produktów leczniczych zawierających żelazo, stosowanych do leczenia niedoborów żelaza w niedokrwistości (niski poziom czerwonych krwinek) wywołanej niskim poziomem żelaza. CHMP doszedł do wniosku, że korzyści ze stosowania tych leków przeważają nad ryzykiem, o ile podejmowane są odpowiednie działania mające zminimalizować ryzyko reakcji nadwrażliwości.

Preparaty żelaza podawane są dożylnie w przypadku, kiedy doustna suplementacja żelaza nie jest możliwa lub nie jest skuteczna. Stosowanie każdego preparatu żelaza dożylną drogą podania wiąże się niewielkim ryzykiem wywołania reakcji nadwrażliwości mogącej zagrażać życiu, w przypadku braku szybkiej pomocy lekarskiej. Dlatego też Komitet doszedł do wniosku, że należy wprowadzić środki zapewniające szybkie wykrywanie i skuteczne leczenie reakcji nadwrażliwości. Preparaty zawierające żelazo należy podawać w placówkach, gdzie dostępne są urządzenia do reanimacji, ażeby można było bezzwłocznie pomóc pacjentom, u których rozwinie się reakcja nadwrażliwości. Dodatkowo, CHMP jest zdania, że obecna praktyka kliniczna podawania pacjentowi najpierw niewielkiej dawki próbnej nie jest wiarygodnym sposobem na przewidzenie reakcji pacjenta na całą dawkę. Dlatego nie zaleca się już stosowania dawki testowej, ale zamiast tego poleca się zachowanie ostrożności przy podaniu każdej dawki żelaza dożylnie, nawet jeśli wcześniej podawane dawki były dobrze tolerowane.

CHMP jest także zdania, że reakcje nadwrażliwości w trakcie ciąży są szczególnie niebezpieczne, ponieważ mogą zagrozić zarówno matce, jak i nienarodzonemu dziecku. Kobiety w ciąży nie powinny wobec tego stosować dożylnych leków zawierających żelazo, o ile nie jest to zdecydowanie konieczne. Podawanie preparatów żelaza drogą dożylną powinno się ograniczać do drugiego i trzeciego trymestru, o ile korzyści dla płodu zdecydowanie przeważają nad ryzykiem. Komitet także zalecił dalsze działania, obejmujące coroczne przeglądy danych dotyczących reakcji nadwrażliwości oraz przeprowadzenie badania dla potwierdzenia bezpieczeństwa produktów leczniczych zawierających żelazo podawanych dożylnie.

Przegląd danych dla dożylnych leków zawierających żelazo został rozpoczęty przez francuski urząd leków, Agencję ds. Bezpieczeństwa Leków i Produktów Medycznych (ANSM), po dokonaniu w roku 2010 przeglądu krajowych danych. Przegląd danych wykazał ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, w szczególności u kobiet w ciąży, którym podano dożylne leki zawierające żelazo. Zalecenie CHMP zostanie przekazane Komisji Europejskiej do przyjęcia w formie decyzji prawnie obowiązującej w całej UE [przyp. Wojciech Łuszczyna].

niepożądanych jest skojarzone z dawką żelaza jednorazowo uwolnionego w żołądku; zastosowanie niskiej dawki żelaza hemowego może wiązać się z mniejszą częstością (nawet do 60%) występowania efektów ubocznych [35].

Dożylna podaż żelaza może być związana z reakcjami anafilaktycznymi i predyspozycją do zakrzepicy żylnej. Opisywano także pojedyncze przypadki nagłego zatrzymania krążenia. Dodatkową wadą dożylnej suplementacji jest inwazyjność, jak i kosztowność procedury* (przyp. s. 45) [34].

Podsumowanie

Niedobór żelaza pozostaje najważniejszą przyczyną niedokrwistości kobiet ciężarnych i położnic. Jego związek ze zwiększonym ryzykiem porodu przedwczesnego, niską masą urodzeniową, zachorowalnością i śmiertelnością matek jest udowodniony. Szybki postęp dokonujący się w zrozumieniu molekularnych mechanizmów przyswajalności i metabolizmu żelaza jest w stanie umożliwić rozwój nowych strategii postępowania z niedokrwistością. Badania naukowe wykazują, że dzięki zastosowaniu różnych preparatów żelaza potrafimy coraz skuteczniej kontrolować niedobory tego mikroelementu, zmniejszając ryzyko powikłań w ciąży i połogu. Trzeba pamiętać, że zastosowanie preparatów niskodawkowych redukuje występowanie działań niepożądanych, zmniejszając tym samym ryzyko przerwania terapii przez pacjentkę.

Piśmiennictwo:

1. United Nations Children's Fund & World Health Organization. Low Birthweight: Country, Regional and Global Estimates. New York: http://www.childinfo.org/files/low_birthweight_from_EY.pdf, 2004.
2. Black RE, Cousens S, Johnson HL, i wsp. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. Lancet 2010; 2010: 12-27.
3. Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, i wsp. Maternal and Child Undernutrition. Lancet. 2008; 371: 243-260.
4. Khan KS, Wojdyla D, Say L i wsp. WHO analysis of causes of maternal death: a systemic
5. Halimi S., Oral versus parenteral iron therapy for correction of iron deficiency anaemia in preganancy. Gomal Journal of Medical Sciences. 2011; 9(1).
6. WHO/UNICEF/UNU. Iron Deficiency Anemia: Assessment, Prevention and Control. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2001.
7. Centers for Disease Control and Prevention. 2013. http://www.cdc.gov/
8. Mukherji J. Iron deficiency anemia in pregnancy. Rational Drug Bull. 2002; 12: 2–5.
9. Office of Dietary Supplements, NIH. Dietary supplement fact sheet. http://dietary-supplements.info.nih.gov/factsheets/iron.asp
10. Centers for Disease Control and Prevention. Iron deficiency – United States, 1999–2000. MMWR. 2002; 51: 897–899.
11. Dietary Reference Intakes, Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. http://www.iom.edu/Object.File/Master/21/372/0.pdf,
12. USDA/HHS Dietary Guidelines for Americans. 2005. http://www.healthierus.gov/dietaryguidelines
13. Drews K, Karowicz-Bilińska A, Kotarski J, i wsp. Statement of the Polish Gynecological Society Expert Grou review. Lancet. 2006; 367: 1066–1074. 5.p on the use of iron preparations (Tardyferon, Tardyferon-Fol) in obstetrics and gynaecology. Ginekol Pol. 2013; 84: 72-74.
14. Chander Shekhar Gautam, Lekha Saha, Kavita Sekhri i wsp. Iron Deficiency in Pregnancy and the Rationality of Iron Supplements Prescribed During Pregnancy. Medscape J Med. 2008; 10(12): 283.
15. Milman N., Bergholt T., Eriksen L., i wsp. Iron prophylaxis during pregnancy - How much iron is needed? A randomized dose-response study of 20-80 mg ferrous iron daily in pregnant women. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. 2005; 84(3): 238–247.
16. Milman N.. Serum ferritin in Danes: studies of iron status from infancy to old age, during blood donation and pregnancy. International Journal of Hematology. 1996; 63(2): 103–135.
17. Bodnar L. M., Cogswell M. E., Scanlon K. S.. Low income postpartum women are at risk of iron deficiency. Journal of Nutrition. 2002; 132(8): 2298–2302.
18. Bothwell T. H. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. Am J Clin Nutr. 2000; 72(1): 257–264.
19. Kayode O. Osungbade, Adeolu O. Oladunjoye. Preventive Treatments of Iron Deficiency Anaemia in Pregnancy: A Review of Their Effectiveness and Implications for Health System Strengthening. J Pregnancy. 2012; 2012: Article ID 454601.
20. Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Dowswell T, Viteri FE. Daily oral iron supplementation during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 12: CD004736.
21. Komolafe J. O., Kuti O., Ijadunola K. T., i wsp. A comparative study between intramuscular iron dextran and oral ferrous sulphate in the treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy. Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2003; 23(6): 628–631.
22. Ayub R, Tariq N, Adil M.M, i wsp. Efficacy and safety of Total Dose Infusion of low molecular weight iron dextran in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy. Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan, 2008; 18(7): 424–427.
23. Pena-Rosas J.P, Viteri F.E. Effects of routine oral iron supplementation with or without folic acid for women during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2006; 3: Article ID CD004736.
24. Zamani A.R, Farajzadegan Z, Ghahiri A., i wsp. Effectiveness of twice weekly iron supplementation compared with daily regimen in reducing anemia and iron deficiency during pregnancy: a randomized trial in Iran. Journal of Research in Medical Sciences. 2008; 13(5): 230–239.
25. Borch-Iohnsen B, Meltzer HM, Stenberg V, i wsp. Bioavailability of low dose iron supplements in menstruating women with low iron stories. Eur J Clin Nutr. 1990; 44(1): 29-34.
26. Eskeland B, Malterud K, Ulvik RJ i wsp. Iron supplementation in pregnancy: is less enough? A randomized placebo controlled trial of low dose iron supplementation with and without heme iron. Acta Obstet Gynecol Scand. 1997; 76: 822-828.
27. Carpani G, Marini F, Ghisoni L, i wsp. Red cell and plasma ferritin in a group of normal fetuses at different ages of gestation. Eur J Haematol. 1992, 49, 260-262.
28. Cao C, O'Brien KO. Pregnancy and iron homeostasis: an update. Nutr Rev. 2013 Jan;71(1):35-51.
29. Kubik P, Leibschang J, Kowalska B, i wsp. Badanie gospodarki żelazem u kobiet w przebiegu ciąży niepowikłanej oraz we krwi pępowinowej ich dzieci. Ginekol Pol. 2010, 81, 358-363.
30. Cook J.D, Adaptation in iron metabolism. Am J Clin Nutr. 1990 Feb;51(2):301-8.
31. Thompsen JK, Prien-Larsen JC, Devantier A, Fogh- Andersen N. Low dose iron supplementation does not covcr the need for iron during pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 1993; 72: 93-8.
32. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. Dietary Guidelines for Americans 2010, 7th ed. Washington, DC: U.S.Government Printing Office; 2010.
33. Stasiuk E, Przybyłowski P. Zawartość żelaza w mleku kobiecym i mleku innych ssaków. Bromat Chem Toksykol – XLV. 2012; 3: 1006–1009.
34. Reveiz L, Gyte GM, Cuervo LG. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007; 2: Article ID CD003094.
35. Frykman E, Bystorm M, Jansson U, i wsp. Side effects of iron supplementation in the study of blood donors. Superior tolerance of heme iron. J. Lab Cun Med. 1994; 123: 561-1.

Adres Autora:
lek. med. Andrzej Miturski
e-mail: a.miturski@gmail.com