



Polish Gynaecological Society

Poland, 60-535 Poznań, ul. Polna 33; tel.: +48 (61) 84-19-307; 84-19-330; fax.: +48 (61) 84-19-690; 84-19-465
e-mail: ptg@ptg.am.poznan.pl; ptg@poczta.onet.pl; www.gpsk.am.poznan.pl/ptg

Poznań, dnia 17 maja 2006 r.

Prezes:

President:

prof.dr hab.n.med.

Marek Spaczyński

tel: +48 61 84-19-330

Prezes-Elekt:

President-elect:

prof.dr hab.n.med.

Jan Kotarski

tel. +48 81 532-78-47

Vice Prezesi:

Vice Presidents:

prof.dr hab.n.med.

Antoni Basta

tel +48 12 424-85-60

prof.dr hab.n.med.

Krzysztof Szaflik

tel. +48 42 271-11-74

Sekretarz:

Secretary:

prof.dr hab.n.med.

Leszek Pawelczyk

tel. +48 61 84-19-412

Skarbnik:

Treasurer:

prof.dr hab.n.med.

Krzysztof Drews

tel. +48 61 84-19-223

Redaktor Naczelny

„Ginekologii Polskiej”

Chief Editor of:

„Polish Gynaecology”

prof.dr hab.n.med.

Longin Marianowski

tel. +48 22 502-14-30

Redaktor Naczelny:

Chief Editor of:

„Polish Journal of Gynaecological Investigations”

prof.dr hab.n.med.

Arnur Jakimtuk

tel. +48 22 508-11-20

Sekretariat ZG PTG:

Klinika Onkologii Ginekologicznej

60-535 Poznań, ul. Polna 33

tel. 061 84-19-265

fax. 061 84-19-465

ptgzg@gpsk.am.poznan.pl

NIP: 526-17-46-830

REGON: 010144412

Bank PKO BP I/O Poznań

Nr konta:

29 1020 4027 0000 1702 0032 9656

REKOMENDACJE

POLSKIEGO TOWARZYSTWA GINEKOLOGICZNEGO DO STOSOWANIA PREPARATU ASCOFER W POŁOŻNICTWIE I GINEKOLOGII

Do oceny przydatności preparatu Ascofer w leczeniu niedokrwistości z niedoboru żelaza – producent Chemiczno-Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy ESPEFA – przedstawił materiały i ekspertyzy:

1. Raport z badania Ministerstwa Zdrowia Ukrainy, Ukraińskiego Instytutu Badawczo-Naukowego Ginekologii i Położnictwa: Krupko-Bolshova J, Romaschenko O.: Estimation of the effectiveness of the therapy of anemia, caused by juvenile uterine haemorrhages, using the medicine „ASCOFER”. 1994.
2. Charakterystykę Produktu Leczniczego ASCOFER zatwierdzoną przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych.
3. Produktu Leczniczego ASCOFER opracowaną przez C-FSP ESPEFA, Kraków.
4. Hennadii Morhun: Raport na temat nowych danych dotyczących skuteczności preparatów: Guajazył, Aspimag oraz Ascofer produkcji ESPEFA (dane z okresu 1997-2003).
5. Jacek Sapa: Przegląd kliniczny i niekliniczny ASCOFER 2005.

Zastosowanie w medycynie substancji czynnej – glukonianu żelaza – zostało zweryfikowane pod względem skuteczności i bezpieczeństwa poprzez wieloletnie doświadczenia jej stosowania u dzieci i osób dorosłych, w tym także kobiet w ciąży. Dla substancji o ugruntowanym zastosowaniu medycznym zgodnie z Prawem Farmaceutycznym (z dnia 6. września 2001, art. 15 ust.1 p.2) oraz unijną Dyrektywą 2001/83/EC (artykuł 10.1) można oceniać właściwości preparatu na podstawie informacji dostępnych w piśmiennictwie. Poniższe zalecenia zostały, zatem opracowane w oparciu o przedstawione raporty, ekspertyzy i charakterystykę produktu leczniczego oraz na podstawie dobrze udokumentowanych danych z piśmiennictwa światowego.

Jak wynika z przedłożonej charakterystyki preparatu – Ascofer zawiera 200 mg glukonianu żelaza, co odpowiada 24 mg jonów żelaza (Fe^{+2}) oraz substancje pomocnicze takie jak kwas askorbinowy (20 mg), sacharoza, żelatyna, kwas stearynowy, tlenek magnezu, gumę arabską i talk. Produkt przeznaczony jest do podawania doustnego. Wchłanianie żelaza odbywa się w dwunastnicy i jelicie cienkim przy pomocy mechanizmów aktywnego transportu. Jedynie żelazo będące w formie jonów $+2$ może być wchłonięte z przewodu pokarmowego. Do przejścia zawartego w pokarmach żelaza na $+3$ stopniu utlenienia konieczna jest obecność kwasu askorbinowego, cysteiny, glutationu lub innych czynników redukujących. Odpowiednie stężenie jonów wodorowych powstających w żołądku zabezpiecza jony żelaza przed utlenieniem do niewchłanialnej formy. Wchłanianie w jelicie zależy od zapotrzebowania organizmu i składu diety [2]. Żelazo może być transportowane w formie związanej z apoferrytyną lub wolnej przez połączenie się z aminokwasami zawartymi w osoczu. Doustne podawanie preparatów żelaza ma wpływ na obydwie formy transportu, choć wysycenie apoferrytyny jonami żelaza następuje dość szybko i nim białko transportowe znów będzie aktywne wchłanianie jest tą drogą niemożliwe. Znaczenia nabiera więc tzw. szybki transport żelaza- niezwiązany z białkami transportowymi. Maksymalne stężenie w surowicy glukonian żelaza osiąga po trzech i pół godzinie [1]. Preparat ten zawierając kwas askorbinowy powoduje wzrost wchłaniania dzięki właściwościom redukcyjnym zapobiegającym utlenianiu jonów żelazawych do żelazowych (Fe^{+2} do Fe^{+3}) oraz poprzez tworzenie z żelazem kompleksów o zwiększonej wchłanialności. Dzięki temu mechanizmowi glukonian żelaza w połączeniu z kwasem askorbinowym (Ascofer) ma najlepszy współczynnik wchłaniania jelitowego w porównaniu do innych soli żelaza [3]. Preparaty żelaza o natychmiastowym uwalnianiu charakteryzują się większą biodostępnością w porównaniu do tych o powolnym uwalnianiu [1]. Jest to związane z wędrówką żelaza w przewodzie pokarmowym i tym samym zmianą pH ograniczającą wchłanianie przez utlenianie jonów żelaza. W randomizowanych badaniach klinicznych nie udowodniono różnic w profilu bezpieczeństwa stosowania porównując preparaty żelaza o natychmiastowym i przedłużonym uwalnianiu [4, 5].

Rola żelaza w organizmie

Żelazo stymuluje czynność krwiotwórczą szpiku, wchodzi w skład hemoglobiny, nasila jej syntezę i stymuluje wzrost liczby krwinek czerwonych; stanowi integralny składnik mioglobiny oraz wielu enzymów [2]. Na 1 kg masy ciała przypada od 40 (u kobiet) do 50 (u mężczyzn) mg żelaza. W ustroju ogólna ilość żelaza to 3 do 6 gramów, które ze względu na jego rozmieszczenie i rolę w ustroju podzielić można na trzy pule:

- zapasową – zgromadzoną w wątrobie, układzie siateczkowo-śródbłonkowym i śledzionie (25%)
- transportową- związaną z transferyną, krążącą w osoczu (0,1%)
- czynnościową- wchodzącą w skład hemoglobiny, mioglobiny i grupach funkcyjnych enzymów (74,9%).

Około 70% ogółu żelaza ustrojowego znajduje się w hemoglobinie erytrocytów, gdzie stanowi ono 0,34 % jej składu. Zaburzenia wchłaniania, zwiększona utrata żelaza i ujemny bilans żelaza ustrojowego prowadzą do jego niedoboru. Niedobór żelaza prowadzi z kolei do niedokrwistości oraz do zaburzenia pro-

cesów metabolicznych związanych z transportem tlenu i oddychaniem wewnątrzkomórkowym [6, 7]. Niskie stężenie żelaza obserwuje się w niedokrwistościach syderopenicznych, w chorobach zapalnych i infekcyjnych, chorobach nowotworowych, we wrodzonych i nabytych niedoborach transferyny. Niedobór żelaza może być wynikiem krwawień z różnych narządów (z macicy, z przewodu pokarmowego), zwiększonego zapotrzebowania (intensywny wzrost, ciąża, karmienie) lub upośledzonego wchłaniania oraz stosowania diety ubogiej w ten pierwiastek [7, 8].

Dobowa fizjologiczna utrata żelaza z ustroju wynosi od 1 do 30 mg. Przeciętnie w diecie na dobę spożywa się około 20-30 mg żelaza, z czego tylko około 10 % ulega wchłonięciu z jelit. Żelazo zawarte w mioglobinie jest najłatwiej wchłaniane z przewodu pokarmowego znajdując się na +2 stopniu utlenienia.

Fizjologiczna utrata żelaza u zdrowych mężczyzn jest niewielka. Zachodzi głównie w wyniku złuszczenia się komórek nabłonka skóry i przewodu pokarmowego. U kobiet jest ona zwiększona przez krwawienia miesięczne i wynosi około 20 µg/kg masy ciała/dzień [8]. Dzielne zapotrzebowanie na żelazo wynosi u dziewcząt w wieku 14-18 lat 15 do 20 mg, dla zdrowych kobiet pomiędzy 19 a 50 rokiem życia – 18 mg a w okresie pomenopauzalnym – 8 do 10 mg, a u kobiet ciężarnych i karmiących 30 mg na dobę [6].

Szacuje się, że niedokrwistość z niedoboru żelaza dotyczy 25% całej populacji ludzkiej. U kobiet w ciąży prawidłowa podaż żelaza ma szczególne znaczenie, gdyż następuje wzrost aktywności krwiotwórczej szpiku przy jednoczesnym spadku hematokrytu związanym z fizjologicznym przyrostem objętości osocza. W miarę rozwoju ciąży wzrasta zapotrzebowanie dobowe na żelazo o 1 mg na dobę w I trymestrze do 3 mg w III trymestrze. Często przyczyną ograniczenia dystrybucji żelaza w ciąży są zaburzenia żołądkowo-jelitowe zmieniające pH w stronę zasadowego. Dieta wegetariańska oraz przewlekłe głodzenie się powoduje zmniejszenie się puli żelaza zapasowego co może już w I trymestrze ciąży manifestować się niedokrwistością syderopeniczną.

Anemia w pierwszym i drugim trymestrze ciąży dwukrotnie zwiększa ryzyko porodu przedwczesnego oraz trzykrotnie zwiększa ryzyko urodzenia dziecka z niską masą urodzeniową [10]. W niedokrwistości podczas ciąży może dochodzić do utrudnionej wymiany tlenu i dwutlenku węgla, co w najcięższych przypadkach może spowodować przewlekłe niedotlenienie u płodu. U niemowląt i dzieci niedokrwistość z niedoboru żelaza powoduje ich gorszy rozwój psychomotoryczny oraz upośledzenie zdolności poznawczych [10]. Białkiem transportującym żelazo w surowicy jest transferyna. Za jej pomocą wchłonięte z przewodu pokarmowego żelazo przedostaje się do szpiku kostnego i wbudowywane zostaje do erytroblastów w postaci składnika grupy hemowej pierścienia protoporfirynowego. Zmagazynowane w szpiku, wątrobie i śledzionie żelazo występuje jako ferrytyna i hemosyderyna. Optymalny transport żelaza do układu erytropoetycznego zachodzi przy wysyceniu transferyny żelazem w zakresie od 30 do 60 %. Podwyższenie całkowitej zdolności wiązania żelaza przez transferynę poprawia aktywność układu erytropoetycznego. Wzrost wysycenia transferyny żelazem przy obniżeniu całkowitej zdolności wiązania żelaza powoduje odkładanie się go w wątrobie i śledzionie dając jednocześnie hemochromatozę i hemosyderozę.

Jony żelaza przenikają przez łożysko za pomocą aktywnego transportu zawsze w kierunku od matki do płodu. Dopiero ciężka niedokrwistość ciężarnej i granicznie niskie stężenia żelaza uniemożliwia-

ją prawidłową erytropoezę dając niedokrwistość wewnątrzmaciczną. Przewlekłe niedotlenienie płodu wynikające z niedoboru nośników tlenu powoduje wzmożoną syntezę erytropoetyny płodowej co jest czułym markerem zarówno niedokrwistości jak i niedotlenienia wewnątrzmacicznego.

Stężenie żelaza zapasowego w ciąży fizjologicznej w tkankach płodu jest sześciokrotnie wyższe niż w organizmie matki.

Jony żelaza przenikają również podczas laktacji do mleka matki [10], choć najczęściej występują tam w formie związanej, na +3 stopniu utlenienia, co powoduje ich słabszą biodostępność. W przypadku suplementacji podczas laktacji preparatami żelaza o szybkiej wchłanialności do pokarmu przedostaje się żelazo niezwiązane będące na +2 stopniu utlenienia, łatwe do przyswojenia z przewodu pokarmowego.

Anemię u nieciążarnych kobiet rozpoznaje się, gdy stężenie hemoglobiny jest niższe niż 12g/dl. U kobiet ciężarnych i w okresie połogu rozpoznanie niedokrwistości jest związane ze spadkiem stężenia hemoglobiny poniżej 11g/dl lub 10g/dl [9, 10]. W przypadkach rozpoznania niedokrwistości konieczna jest długotrwała suplementacja, niewielkimi dawkami żelaza gdyż znaczny wzrost dawki nie zwiększa w sposób istotny ilości wchłoniętego żelaza ze względu na wysycenie białek nośnikowych. Uzasadnione jest więc również rozłożenie dawki terapeutycznej na kilka dawek w ciągu doby.

Toksyczność żelaza

Nadmierna, jatrogenna podaż i wchłanianie żelaza może prowadzić do uszkodzenia tkanek. Przyczyną zatrucia żelazem jest najczęściej masywna hemoliza po przetoczeniu krwi. Dochodzi wtedy do odkładania się hemosyderyny w ustroju, m.in. w erytroblastach.

Nie obserwowano toksyczności żelaza dostarczanego w pożywieniu. Obserwowano zgony po przypadkowym przedawkowaniu siarczanu żelaza u dzieci [10]. Należy pamiętać, że osobnicza biodostępność żelaza po podaniu doustnym może wynosić od 1% do 50% [10]. W piśmiennictwie nie ma doniesień na temat teratogennego, genotoksycznego lub kancerogennego działania glukonianu żelaza [10, 11].

Objawy niepożądane po doustnym podaniu żelaza

Działanie uboczne przy doustnym leczeniu preparatami żelaza obejmują: ciemne zabarwienie stolca, zaparcia, nudności i nasilenie choroby wrzodowej.

Interakcje żelaza z innymi lekami

Wykazano, że szereg leków wykazuje interakcję z preparatami żelaza. Wchłanianie żelaza zmniejszają środki zobojętniające sok żołądkowy, antybiotyki z grupy tetracyklin, neomycyna, pochodne fluorochinolonu, cholestyramina, sole wapnia i bizmutu oraz wyciągi z trzustki. Doustna suplementacja żelazem powoduje osłabienie działania metyldopy, lewodopy, penicylaminy i tyroksyny [10].

Zastosowanie glukonianu żelaza (ASCOFER)

Terapia glukonianem żelaza znajduje zastosowanie w zapobieganiu i leczeniu niedokrwistości z niedoboru tego pierwiastka oraz w leczeniu oporności na erytropoetynę u chorych z niewydolnością

nerek oraz na nie hematologiczne nowotwory złośliwe [7, 12, 13]. Szczególnie szybki efekt terapeutyczny obserwuje się u chorych z anemią I stopnia [13].

Dawkowanie glukonianu żelaza (ASCOFER)

Zgodnie z informacją producenta preparatu Ascofer jego dawkowanie jest następujące:

- Zapobiegawczo – 1 drażetka 3 razy na dobę po posiłku
- Leczniczo – 2 drażetki 3 razy na dobę

Rekomendacje PTG do stosowania preparatu ASCOFER w położnictwie i ginekologii

Na podstawie piśmiennictwa oraz opinii i ekspertyz można rekomendować stosowanie preparatu Ascofer w ginekologii i położnictwie w następujących stanach:

- Zapobieganiu niedokrwistości u kobiet ciężarnych
- Zapobieganiu niedokrwistości u kobiet karmiących
- Zapobieganiu niedokrwistości u wegetarianek
- Leczeniu niedokrwistości z niedoboru żelaza u kobiet ciężarnych
- Leczeniu niedokrwistości z niedoboru żelaza u kobiet karmiących
- Leczeniu niedokrwistości u dziewcząt i młodych kobiet z metrorrhagia juvenilis
- Leczeniu niedokrwistości u kobiet z obfitymi i długotrwałymi krwawieniami miesięczkowymi
- Leczeniu niedokrwistości z niedoboru żelaza po operacjach ginekologicznych
- Leczeniu niedokrwistości u chorych z nowotworami narządów płciowych
- W czasie stymulacji szpiku rekombinowaną erytropoetyną u chorych na nowotwory narządów płciowych

Preparat Ascofer nie powinien być stosowany u osób z:

- Hemochromatozą
- Niedokrwistością hemolityczną
- Niedokrwistością aplastyczną
- Chorobami rozrostowymi krwi
- Marskością wątroby
- Osobniczą nietolerancją wobec doustnych preparatów żelaza
- W leczeniu niedokrwistości spowodowanej przewlekłymi procesami zapalnymi oraz niedokrwistości wynikającej z zaburzeń wchłaniania żelaza z przewodu pokarmowego.

Podsumowując, należy stwierdzić, że bezpieczeństwo i skuteczność terapeutyczna glukonianu żelaza są dobrze udokumentowane w literaturze, co tłumaczy powszechność stosowania tego preparatu w Polsce od kilkudziesięciu lat. Ascofer charakteryzuje się najlepszym wchłanianiem jelitowym ze wszystkich doustnych preparatów obecnych na polskim rynku. Przy długotrwałej suplementacji z zastosowaniem glukonianu żelaza w dawkach wyższych od podawanych przez producenta leku **nie stwierdzono żadnych działań toksycznych**. Nie wykazuje także teratogenności, nie ma właściwości

mutagennych i karcinogennych. Preparat Ascofer spełnia wymogi bezpiecznego stosowania, zarówno pod względem technologii wytwarzania jak i metod stosowanych w jego kontroli [Raport eksperta]. Można zatem stwierdzić, że Ascofer **jest lekiem całkowicie bezpiecznym zarówno w dawkach profilaktycznych jak i leczniczych.**

Na uwagę zasługuje również element ekonomiczny związany z zastosowaniem preparatu Ascofer. Jest on jednym z najtańszych leków do doustnej suplementacji żelaza w naszym kraju, a jego długoletnie, pozbawione poważnych działań ubocznych stosowanie jest wielokrotnie potwierdzone.

Uważamy, że preparat będący przedmiotem naszej oceny jest zgodny z rekomendacją Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego.

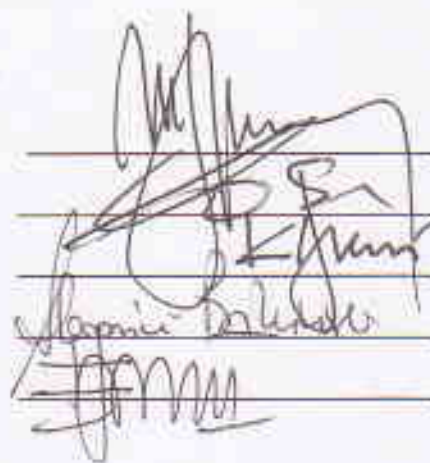
prof.dr hab.n.med. Marek Spaczyński

prof.dr hab.n.med. Romuald Dębski

prof.dr hab.n.med. Krzysztof Drewnowski

dr hab.n.med. Agata Karowicz-Bilińska

dr hab.n.med. Ewa Nowak-Markwitz



Piśmiennictwo

1. Krzysko K, Bokowski W, Wichliński L: Biopharmaceutical evaluation of ferrous salts in form of oral long-acting tablets. *Pol J Pharmacol Pharm* 1984;36:73-7.
2. Cooperman S, Metron-Holtz E, Olivierre-Wilson H. et al.: Microcytic anemia, erythropoetic protoporphyria, and neurodegeneration in mice with targeted deletion of iron-regulatory protein 2. *Blond* 2005;106:1084-91.
3. McDiarmid T, Johnson E: Are any oral iron formulations better tolerated than ferrous sulphate? *J Pharm Prac* 2002;51:572-6.
4. Hallberg L, Ryttinger L, Solvell L: Side-effects of oral iron therapy. A double blind study of different iron compounds in tablet form. *Acta Med Scand* 1996;459:3-10.
5. Rybo G, Solvell L: Side-effects studies on a new sustained release iron preparation. *Scand J Haematol* 1971;8:257-64.
6. Lynch S: The impact of iron fortification on nutritional anaemia. *Best Practice&Research Clin Haematol* 2005;18:333-46.
7. Hudson J, Comstock T: Considerations for optimal iron use for anaemia due to chronic kidney disease. *Clin Therapeutics* 2001;23:1637-71.
8. Eschbach J: Iron requirements in erythropoietin therapy. *Best Practice&Research clin Hematology* 2005;18:347-361.
9. Bashiri A, Burstein D, Sheiner E, Mazor M: Anaemia during pregnancy and treatment with intravenous iron: review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;110:207.
10. AHFS – American Hospital Formulary Service – Drug Information:
www.ashp.org/mngrphs/ahfs2005
11. Lysionek A, Zubillaga M, Salgueiro M. Et al: Stabilized ferrous gluconate as iron source for food fortification: bioavailability and toxicity in rats. *Biol Trace Elem Res* 2003;18:73-78.
12. Weartherall M, Maling T: Oral iron therapy for anaemia after orthopaedic surgery: randomized clinical trial *ANZ J Surg* 2004;74:1010-49.
13. Krupko-Bolshova J, Romashenko O: Estimation of the effectiveness of the therapy of anaemia, caused by juvenile uterine haemorrhages, using the medicine ASCOFER.