

Gastroenterologie a hepatologie

Gastroenterology and Hepatology

Časopis České gastroenterologické společnosti, Slovenskej gastroenterologickej spoločnosti a Slovenskej hepatologickej spoločnosti

Vydává ČLS JEP – indexed in SCOPUS, CHEMICAL TITLES, EXCERPTA MEDICA/EMBASE, CHEMICAL ABSTRACTS, INIS Atomindex, Food Science and Technology Abstracts, Bibliographia Medica Czechoslovaca, Index Copernicus

Hemové železo v substituci sideropenie a sideropenní anémie u pacientů s IBD

Iron substitution in sideropenia or sideropenic anemia in patients with IBD with heme iron containing preparation

M. Vašátko, V. Pešinová, K. Malíčková, N. Machková, V. Hrubá, M. Lukáš, M. Kolář, M. Lukáš



ISSN 1804-7874 (Print); ISSN 1804-803X (On-line)

reprint
srpen 2020 / ročník 74 / číslo 4

Hemové železo v substituci sideropenie a sideropenní anémie u pacientů s IBD

Iron substitution in sideropenia or sideropenic anemia in patients with IBD with heme iron containing preparation

M. Vašátko¹, V. Pešinová¹, K. Malíčková¹, N. Machková¹, V. Hrubá¹, M. Lukáš¹, M. Kolář¹, M. Lukáš^{1,2}

¹ Klinické a výzkumné centrum pro idiopatické střevní záněty ISCARE a.s., Praha

² 1. LFUK v Praze

Souhrn: Úvod: Sideropenie a sideropenní anémie postihují nejméně polovinu pacientů trpících Crohnovou nemocí a ulcerózní kolitidou. Adekvátní substituce perorálním železem je součástí všeobecně akceptovaných doporučení u těchto nemocných. Nesnášenlivost a výskyt nežádoucích účinků při substituci perorálními preparáty obsahujícími anorganické železo je u nemocných s idiopatickými střevními záněty (IBD – inflammatory bowel disease) relativně častá. **Metodika a výsledky:** Soubor 43 pacientů s IBD ve fázi remise, trpících sideropenií (ferritin < 30 µg/l) nebo lehkou sideropenní anémií (Hb 100–120, resp. 130 g/l). Pacienti užívali GlobiFer[®] forte s obsahem hemového i minerálního železa po dobu 12 týdnů. Medián koncentrace hemoglobinu se signifikantně zvýšil v porovnání s výchozí hodnotou 123,5 g/l v týdnu 0 na 133,5 g/l v týdnu 12 (p = 0,004) a medián středního objemu erytrocytu se zvýšil z 85,2 fL v týdnu 0 na 87,3 fL v týdnu 12 (p = 0,05). Výskyt mírných nežádoucích účinků byl zaznamenán pouze u jediného pacienta. **Závěr:** Hemové železo v preparátu GlobiFer[®] forte je velmi dobře snášeno IBD pacienty a vede k úpravě sideropenie nebo lehké sideropenní anémie.

Klíčová slova: idiopatické střevní záněty – hemové železo – sideropenie – sideropenní anémie

Summary: Introduction: Sideropenia and sideropenic anemia occurring in more than a half of patients suffering from inflammatory bowel disease (IBD). The efficacy in replenishing of the iron storage or therapy of sideropenic anemia is part of the national guidelines for IBD population. Unfortunately, in IBD patients, therapy with inorganic iron preparations is associated with intolerance or side effects which occurred relatively often. **Methods and results:** A cohort of 43 IBD patients without inflammatory activity (31 with Crohn's disease and 12 with ulcerative colitis) with sideropenia (ferritin level < 30 µg/L) or mild sideropenic anemia (hemoglobin 100 g/L–120 g/L) were recruited for 12 weeks therapy with GlobiFer[®] forte tablet containing heme iron and also inorganic iron. The median hemoglobin concentration significantly increased from week 0 to week 12 (123.5 g/L to 133.5 g/L) (P = 0.004) and median mean red cell corpuscular volume changed from 85.2 fL at week 0 to 87.3 fL at week 12 (P = 0.05). GlobiFer[®] forte was very well tolerated and side effects occurred only in one patient. **Conclusion:** The heme iron which is part of GlobiFer[®] forte was very well tolerated and this therapy led to the normalization of hemoglobin concentration and mean red cell volume at the end of the therapy.

Key words: inflammatory bowel disease – heme iron – sideropenia – sideropenic anemia

Anémií z nedostatku železa trpí celosvětově 500–600 milionů lidí, přičemž v oblastech s nízkou životní úrovní je dominantní příčinou podvýživa. V ekonomicky vyvinutých částech světa je prevalence kolem 2–5 % u mužů a postmenopauzálních žen; u menstruu-jících žen a u multipar je významně vyšší. Asi 10–13 % ze všech nemocných, kteří přichází k vyšetření do gastroenterologických ambulancí, jsou odesláni k objasnění příčiny sideropenie nebo side-

ropenní anémie. Bohužel u jedné třetiny nemocných není příčina vzniku sideropenní anémie spolehlivě objasněna [1]. Gastrointestinální choroby, které způsobují sideropenní anémii, lze rozdělit do dvou skupin. První představují onemocnění s jediným patofyziologickým mechanismem: akutní nebo chronické krevní ztráty do gastrointestinálního traktu (GIT) nebo poruchy vstřebávání na úrovni enterocytů (např. celiakie). Ve druhé skupině jsou choroby s komplex-

ním mechanismem vzniku sideropenie, mezi které patří především idiopatické střevní záněty (IBD – inflammatory bowel disease). Běžný celkový deficit železa u IBD nemocných je odhadován na 0,5–1,0 g, proto je intenzivní substituce železa součástí standardních léčebných doporučení. Bohužel časté intolerance nebo indukce zhoršení průběhu nemoci (ulcerózní kolitida) při perorální substituci železa může být u řady nemocných významným limitem efektivní

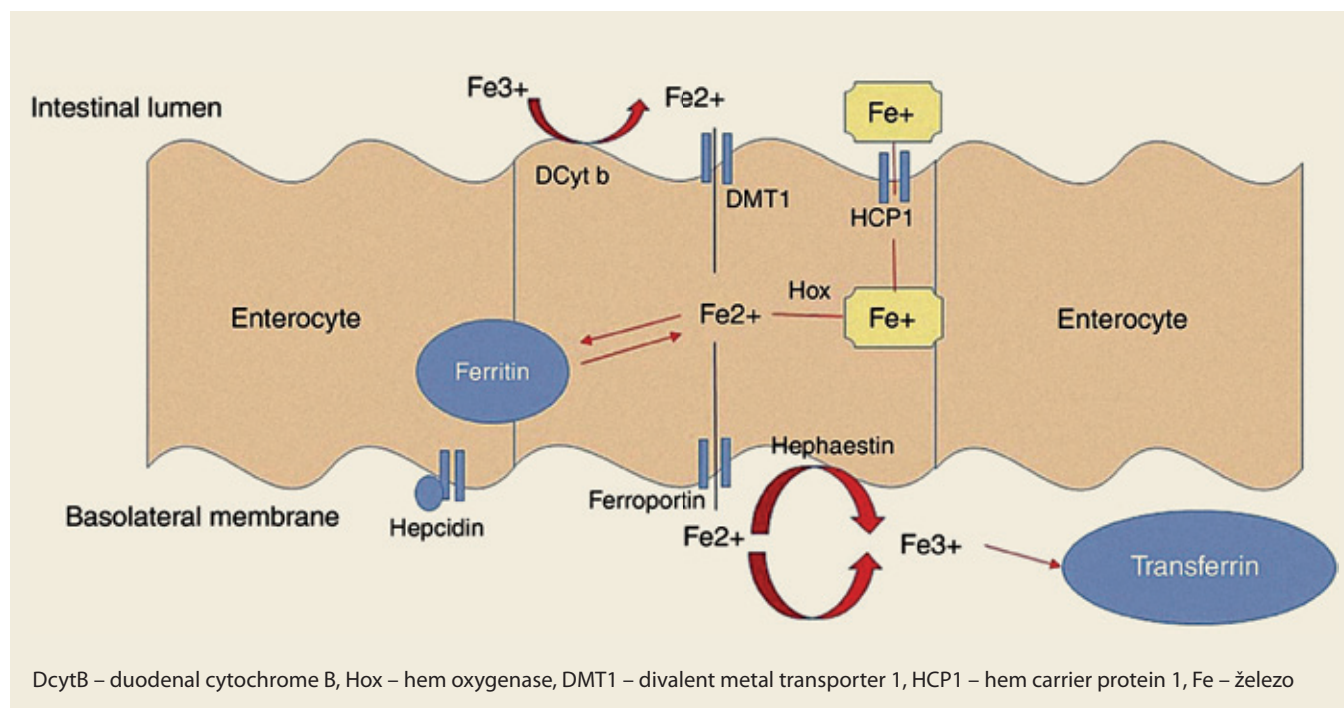


Schéma 1. Využití obou cest přenosu železa enterocytem [6].

Scheme 1. Utilization of iron transfer routes by enterocyte [6].

léčby sideropenie nebo sideropenní anémie [2].

GlobiFer^{forte} tablety (Gedeon-Richter, Maďarsko) je přípravek dostupný bez lékařského předpisu jako doplněk stravy obsahující hemové i nehemové (minerální/anorganické) železo. Fortifikované hemové železo se ve střevě dobře vstřebává a zpravidla nevede ke vzniku gastrointestinálních obtíží, jako jsou bolesti břicha, zácpa či průjem, tak jako tomu nezdědka bývá při používání standardních perorálních přípravků železa. Preparát má výhody v přítomnosti „obousložkového železa“, kdy minerální (nehemová) část je pod hranicí 50 mg i v podobě 2 tablet denně (1 tableta obsahuje 18 mg železa), a proto nevede ke vzniku významných nežádoucích efektů. Druhá část obsahu železa je hemová, která je vázána v 510 mg hemoglobinu (Hgb). Tato forma železa se vstřebává z 50 % specifickou cestou jen pro hemové jednotky. Výhodou preparátu je, že při podání tablety se využívají obě cesty přenosu železa enterocytem, a efekt se tím vzájemně potencuje (schéma 1). Běžná denní dávka je 2 tab-

lety denně, po dosažení efektu pak dlouhodobě 1 tableta denně [3]. V roce 2019 byl v Klinickém a výzkumném centru pro idiopatické střevní záněty realizován pilotní projekt, jehož cílem bylo ozřejmit účinky preparátu GlobiFer^{forte} v léčbě sideropenie a sideropenní anémie u pacientů s IBD.

Metodika

Primárním cílem bylo potvrzení pozitivního vlivu na vzestup hladiny Hgb, středního objemu erytrocytu (MCV – mean cell volume) a zásobního železa – ferritinu. Mezi další cíle patřilo sledování nežádoucích účinků a vliv užívání preparátu na aktivitu IBD. Zařazení byli nemocní v remisi nebo jen s mírnou aktivitou IBD trpící sideropenní anémií (Hgb > 100 g/l u mužů i žen) nebo sideropenií bez anémie (ferritin < 30 µg/l s C-reaktivním proteinem (CRP) < 5 mg/l, ferritin < 100 µg/l s CRP > 5 mg/l), kteří souhlasili s užíváním přípravku v dávce 2 tablety denně po dobu 12 týdnů a podepsali informovaný souhlas. Vyřazovacími kritérii byla vysoká aktivita nemoci, proximální postižení GIT, současná te-

rapie jiným perorálním preparátem železa nebo aplikace parenterálního železa v posledních 4 týdnech před zařazením do studie.

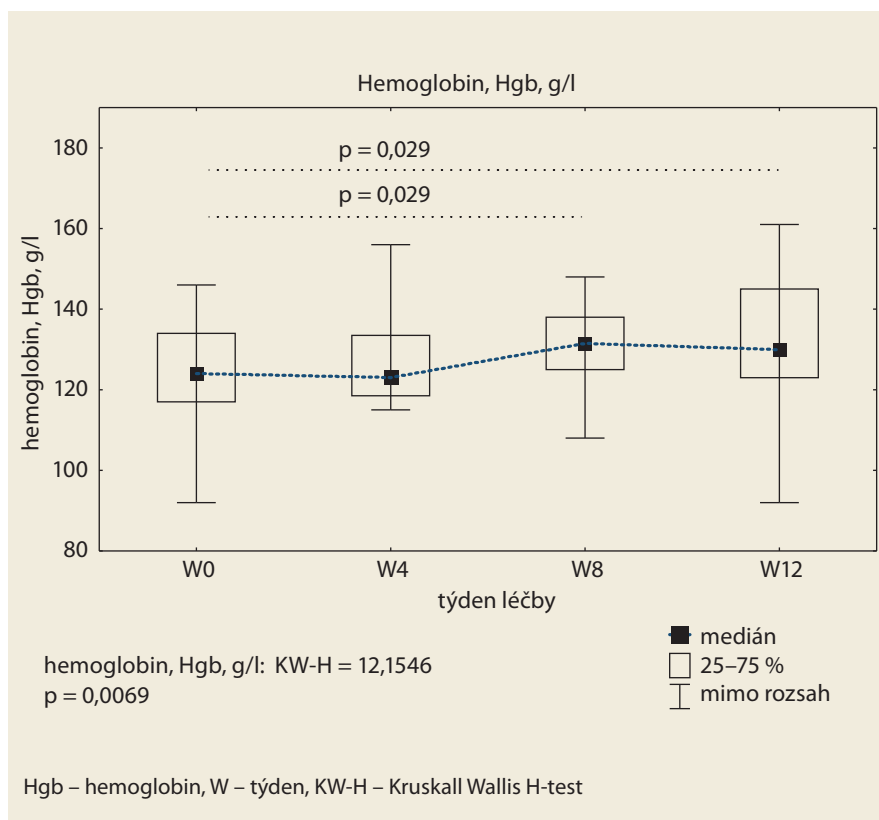
Výsledky

Do projektu bylo zařazeno celkem 43 pacientů – 31 mužů a 12 žen; 31 s diagnózou Crohnovy nemoci a 12 s diagnózou ulcerózní kolitidy (UC – ulcerative colitis). Během našeho šetření byl projekt předčasně ukončen u čtyř pacientů. Dva pacienti nemohli dodržet předepsaný režim vizit z časových a technických důvodů, u jednoho pacienta došlo k těžkému relapsu UC s nutností hospitalizace a podáním intravenózního preparátu železa. Jeden pacient ukončil sledování pro výskyt nežádoucích účinků, které charakterizoval jako nevolnost a pocit plnosti v břiše. Medián hodnoty Hgb v týdnu 0 byl 123,5 g/l, po 3 měsících terapie došlo k signifikantnímu vzestupu hladiny Hgb na 133,5 g/l ($p = 0,0004$) (graf 1). Pro MCV měl medián v týdnu 0 hodnotu 85,2 fL a ve 12. týdnu 87,35 fL, což byl rovněž statisticky významný nárůst ($p = 0,0573$) (graf 2).

U hodnot feritinu došlo mezi týdnem 0 (medián 10 µg/l) a týdnem 12 (medián 12 µg/l) k vzestupu hodnoty, který však nebyl statisticky významný ($p = 0,3963$) (graf 3). Během podávání GlobiFer^{forte} nedošlo k aktivaci či zhoršení průběhu IBD (nárůst hodnoty fekálního kalprotektinu byl nesignifikanční, hodnota CRP konstantě v mezích normy 0–5 mg/l). Nežádoucí účinky, pro které bylo nutno ukončit sledování, byly pozorovány pouze u jednoho pacienta (nevolnost, pocit plnosti v břiše).

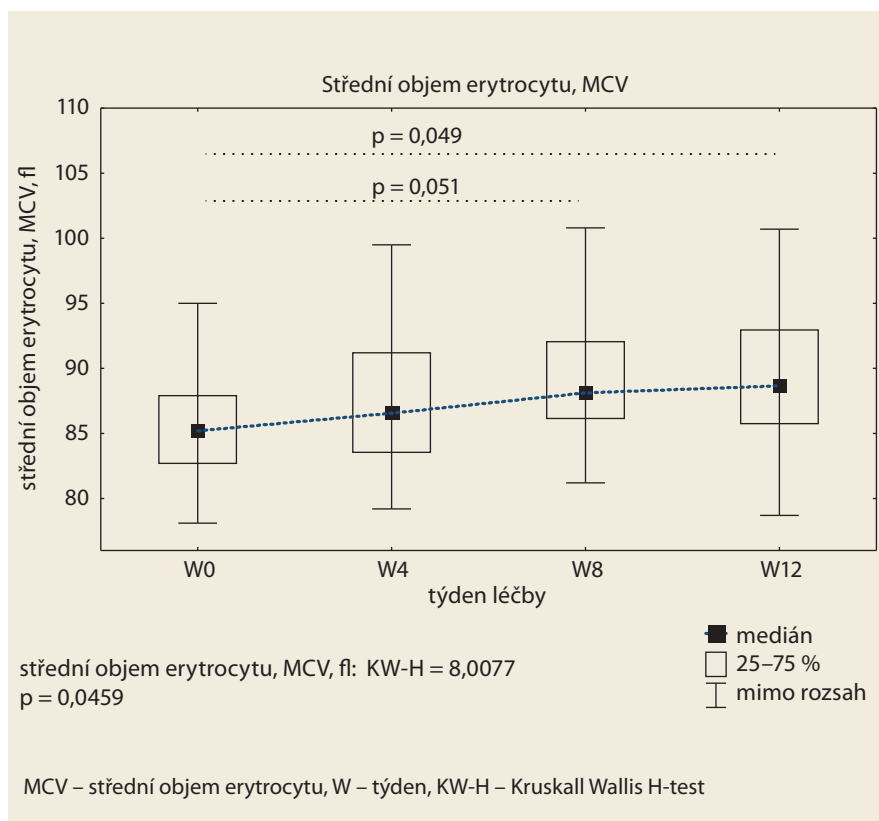
Diskuze

Železo, které přijímáme v potravě, pochází z hemu, tedy z masa a masných produktů, a je dvojmocné, kdežto minerální (anorganické) železo je v potravinách přítomno v podobě trojmocné formy. Dvojmocné hemové železo se vstřebává daleko snadněji, protože pro vstřebání v trávicím ústrojí, resp. v duodenu a v proximálním jejunu, nepotřebuje chemickou redukci. Minerálové železo, které je trojmocné, se musí nejprve vlivem kyseliny solné a/nebo duodenálního cytochromu redukovat na dvojmocné a poté se vstřebává specifickým systémem přenašečů (DMT1) lokalizovaným na apikální straně enterocyty. Hemové železo je vstřebáváno odlišným a rovněž specifickým transportním mechanismem (HCP1) na apikální straně enterocyty a je jím transportováno přes membránu enterocyty do jeho cytosolu. Zde je dvojmocné železo vázáno na apoferitin za vzniku feritinu a vlivem feroportinu uvolněno na bazolaterální straně enterocyty do krevního řečiště nebo je sekvastrováno v lysozomech v podobě hemosiderinu. Hecpudin je hormon vytvářený hepatocyty v okamžiku nadbytku železa v organismu a řídí uvolnění vstřebaného železa z enterocyty do krevního oběhu modulací funkce feroportinu. Při dostatečné saturaci železem je hepcudin vytvářen v nadbytku a blokuje aktivitu feroportinu, a brání tak uvolnění železa z enterocytů, naopak při nedostatku železa dochází k zástavě sekrece hepcidinu a z entero-



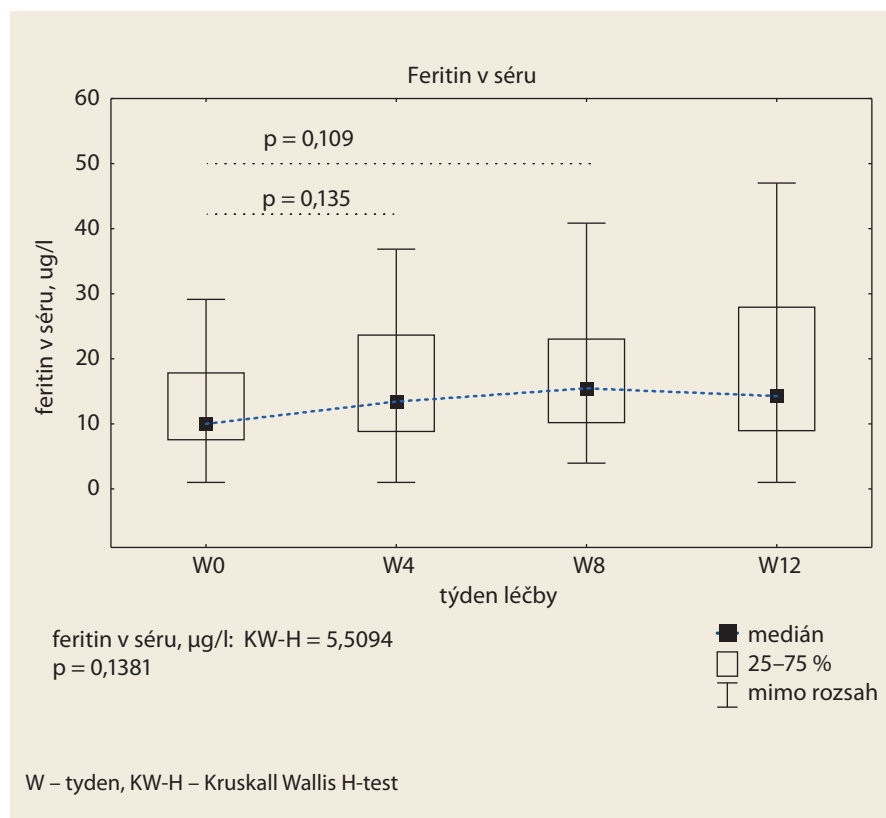
Graf 1. Hladiny hemoglobinu od týdne 0 do týdne 12.

Graph 1. Hemoglobin levels from week 0 to week 12.



Graf 2. Hodnota středního objemu erytrocytu od týdne 0 do týdne 12.

Graph 2. Mean corpuscular volume from week 0 to week 12.



Graf 3. Feritin v séru od týdne 0 do týdne 12.

Graph 3. Serum ferritin from week 0 to week 12.

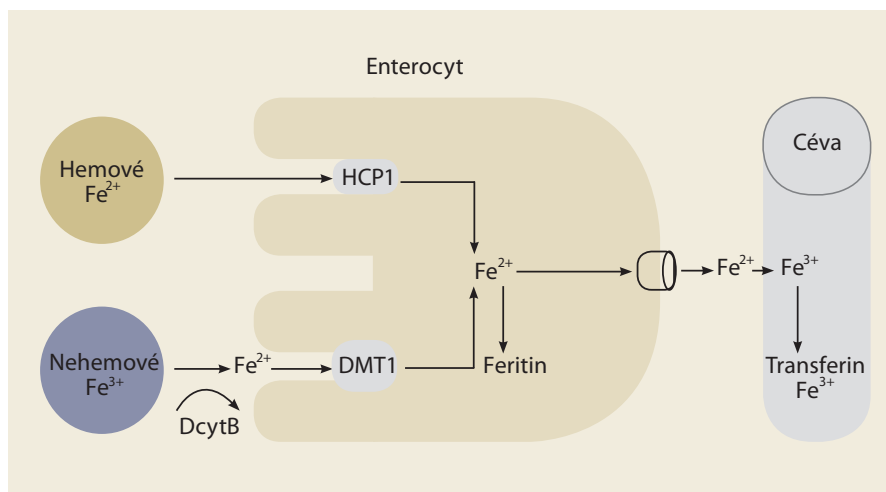


Schéma 2. Vstřebávání železa z proximální části trávicího traktu, podle Slíva [7].

Scheme 2. Iron absorption in proximal gut, adapted from Slíva [7].

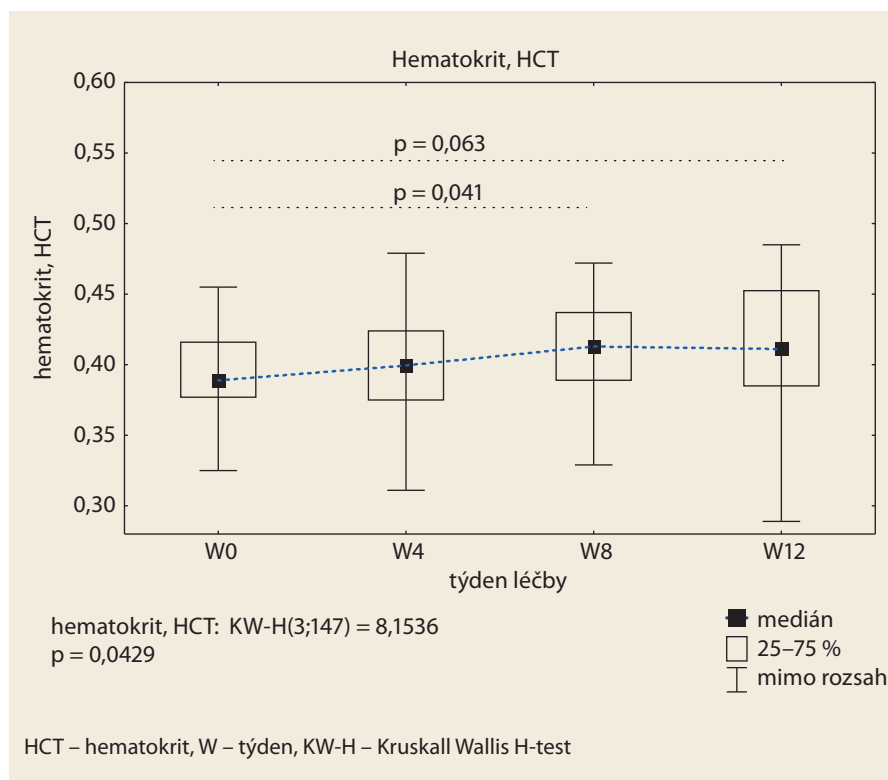
cytů se uvolňuje resorbované železo do cirkulace (schéma 2) [4].

Podle doporučení České gastroenterologické společnosti vypracovaných před několika lety Pracovní skupinou IBD ČR je vhodné zahájit substituci sideropenie, charakterizovanou koncentrací feritinu < 30 µg/l při hodnotě CRP < 5mg/l,

resp. < 100 µg/l při hodnotě CRP > 5 mg/l u IBD pacientů, kteří doposud mají normální hladinu Hgb. Tito pacienti jsou zpravidla symptomatictí, nejčastějším klinickým projevem může být únava nebo lehké poruchy kognitivních funkcí, poruchy spánku a nálady. Vhodná je perorální substituce, při nesnášenlivosti

nebo neefektivitě je vhodné zahájit intravenózní podávání. Substituční perorální léčba je nutná při průkazu anémie – Hgb < 120 (ženy), resp. < 130 (muži) g/l. Cílem léčby je úplná normalizace hladiny Hgb (> 130 (muži) / 120 (ženy) g/l) a úprava zásob železa (feritin > 100 µg/l, saturace transferinu > 30 %). Je prokázáno, že největší akcelerace ve zlepšení kvality života je při vzestupu Hgb ze 110 na 130 g/l [5].

Podávání substituční léčby železem je u nemocných s IBD spojeno relativně často s nesnášenlivostí a s nežádoucími účinky, jako je nauzea, průjem nebo bolesti břicha. Závažnější je, že u některých nemocných může dojít ke zhoršení aktivity IBD, zvláště UC. Hypotetickým mechanismem vedoucím ke zhoršení střevního zánětu je to, že pouze malá část podaného perorálního železa (cca 1 mg denně) je vstřebávána v duodenu a 90 % podaného železa uniká absorpci a zůstává ve střevním lumen, kde indukuje tzv. Feltonovu reakci s uvolněním volných kyslíkových radikálů. V patogenezi UC jsou volné kyslíkové radikály považovány za faktory, které zprostředkovávají prozánětlivý a cytotoxický efekt na sliznici tlustého střeva. Podáváním hemového železa, které má odlišný a rychlejší způsob absorpce, je do určité míry tento nežádoucí efekt substituční léčby eliminován. V naší práci jsme na relativně malém souboru IBD nemocných, převážně v klidové fázi, potvrdili efektivitu GlobiFer^{forte} v substituci a korekci sideropenie nebo lehké anémie. Nevýhodou GlobiFer^{forte} je jeho cena, kterou si musí pacienti sami hradit, a nutnost dvou denních dávek při zahájení léčby. Náš pilotní projekt potvrdil dobrou snášenlivost, výskyt mírných nežádoucích účinků byl zaznamenán pouze u jediného pacienta. Na základě našich zkušeností je možné doporučit GlobiFer^{forte} k dlouhodobému užívání u nemocných trpících IBD, především u těch s projevy nesnášenlivosti při standardní substituční terapii minerálním/nehemovým železem.



Graf 4. Vývoj hodnoty hematokritu od týdne 0 do týdne 12.

Graph 4. Hematocrit levels from week 0 to week 12.

Závěr

Pilotní projekt s podáváním přípravku GlobiFer[®] forte u pacientů s IBD trpících sideropenní anémií nebo sideropenií prokázal, že užívání tohoto přípravku vede:

1. ke statisticky významnému vzestupu hladin Hgb, hematokritu (graf 4) a zvýšení MCV;
2. má uspokojivý efekt na saturaci feritinu;

3. má výbornou snášenlivost s minimem nežádoucích účinků;
4. vede k relativně rychlé úpravě subjektivních symptomů;
5. nemá vliv na aktivitu IBD.

Literatura

1. Bayraktar UD, Bayraktar S. Treatment of iron deficiency anemia associated with gastrointestinal tract diseases. *World J Gastroenterol* 2010; 16(22): 2720–2725. doi: 10.3748/wjg.v16.i22.2720.
2. Lukáš M. Hemové železo v substituci sideropenie a sideropenní anémie. *Gastroent Hepatol* 2019; 73(3): 271–272. doi: 10.14735/amgh2019271.
3. GlobiFer forte: Příbalový leták o přípravku.
4. Slíva J. Železo a jeho využití v organismu. *Remedia* 2013; 23(5): 254–257.
5. Hrdlička L, Kohout P, Liberda M et al. Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu anémie u IBD. *Gastroent Hepatol* 2012; 66(4): 280–285.
6. Barragán-Ibañez G, Santoyo-Sánchez A, Ramos-Peñafiel CO. Iron deficiency anaemia/Anaemia por deficiencia de hierro. *Revista Médica del Hospital General de México* 2016; 79(2): 88–97. doi: 10.1016/j.hgmx.2015.06.008.
7. Slíva J. Suplementace železem: na formě záleží. [online]. Dostupné z: <http://wp.interna-cz.eu/suplementace-zelezem-na-forme-zalezi>.

MUDr. Martin Vašátko

Klinické a výzkumné centrum

pro střevní záněty ISCARE, a. s.

Českomoravská 2510/19

190 00 Praha 9

vasatkomartin@seznam.cz

Zveme vás na digitalizované akreditované sympozium

od září 2020

Na formě záleží, aneb jak efektivně a bezpečně pokrýt depleci železa

Pořadatelem je Klinické a výzkumné centrum
pro zánětlivá střevní onemocnění ISCARE a.s. a 1. LF UK Praha.



Sympozium spojuje pohled gastroenterologa a farmakologa na suplementaci železa, při které se vyplatí dobře vybrat mezi různými formami železa.

<https://DepleceZeZeza.SlidesLiveHealth.cz>

Tým autorů: prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc. (odborný garant), MUDr. Martin Vašátko, MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

GlobiFer[®] forte

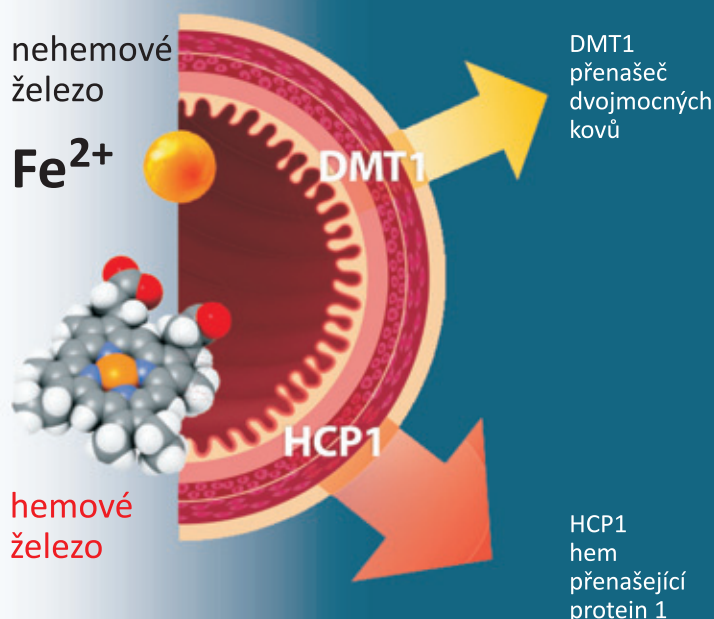
dávkování 1-2 tablety denně

DOPLNĚK STRAVY

Železo s přírodním hemoglobinem

Výhody železa s hemoglobinem

- nedráždí sliznici GIT, nežádoucí účinky na úrovni placeba
- lze užívat kdykoli během dne nezávisle na příjmu potravy, tekutin a léků
- umožní rychle doplnit deficit železa i při použití nízkých denních dávek
- přirozený zdroj železa s výrazně vyšší resorpcí, než jaké dosahuje samotné minerální železo
- jeho resorpci nesnižuje přítomnost fyátů a taninů (káva, čaj, celozrnné pečivo), ani zvýšené pH GIT (antacida, inhibitory protonové pumpy)
- je přirozeným zdrojem železa i pro těhotné a kojící ženy



Využívá obě možné cesty resorpce železa přes enterocyty



GEDEON RICHTER

www.globifer.cz