Suvremeni farmaceutski oblici željeza za oralnu i parenteralnu primjenu

Brozović, Marijana

Professional thesis / Završni specijalistički

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:918611

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Marijana Brozović

SUVREMENI FARMACEUTSKI OBLICI ŽELJEZA ZA ORALNU I PARENTERALNU PRIMJENU

Specijalistički rad

Zagreb, 2018.

PSS studij: **Klinička farmacija**

Mentor rada: **doc. dr. sc. Ivan Pepić**

Specijalistički rad obranjen je dana 13. travnja 2018. godine u 13.00 sati u Velikoj predavaonici Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta, Domagojeva 2, Zagreb, pred povjerenstvom u sastavu:

1. **izv.prof.dr.sc. Dubravka Vitali Čepo**, Sveučilište u Zagrebu, Framaceutsko-biokemijski fakultet
2. **doc.dr.sc. Ivan Pepić**, Sveučilište u Zagrebu, Framaceutsko-biokemijski fakultet
3. **dr.sc. Marijana Erceg,** znanstvena suradnica, PLIVA Hrvatska d.o.o.

Rad ima 63 lista.

Ovaj rad je izrađen na Zavodu za farmaceutsku tehnologiju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Ivana Pepića.

Zahvaljujem se doc.dr.sc. Ivanu Pepiću na nesebičnom zalaganju i stručnoj pomoći te uputama i savjetima tijekom pisanja ovoga rada.
Veliko hvala ravnateljici ljekarničke ustanove Ljekarne Zagrebačke županije mag.pharm. Zvjezdani Dobrinčić što mi je omogućila pohađanje poslijediplomskog specijalističkog studija.
Najveće hvala mojoj obitelji. Bez njih, sve ovo ne bi bilo moguće.

Marijana Brozović

SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA

Željezo je ključan element u funkcioniranju svih stanica. Najbitnija funkcija je prijenos kisika do svih stanica. Osim toga ključan je za djelovanje nekih enzima i proteina.

Manjak željeza u ljudskom organizmu i anemija, koja se javlja kao posljedica, predstavlja veliki javnozdravstveni problem. Posebno ugrožene skupine su djeca i žene generativne dobi a osobito u slabije razvijenim zemljama.

U liječenju anemije koriste se oralni i parenteralni pripravci. Oralni oblici prisutni su u terapiji već dvjestotinjak godina, ali parenteralni dobivaju na značenju zadnjih dvadesetak godina. Kako takva terapija ima svojih ograničenja i nuspojava cilj je razviti nove terapijske mogućnosti koje bi imale farmaceutsko-tehnološke (bolja stabilnost) i terapijske (bolji ishod terapije, smanjenje nuspojava, povećanje adherencije bolesnika) prednosti.

MATERIJALI I METODE

Literatura je pretraživana prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu. Pretraživana je od općih prema specijaliziranim člancima pri čemu su odabirani članci relevantni za problematiku ovoga specijalističkog rada te su navedeni najvažniji rezultati i vlastita razmišljanja o proučavanoj problematici. Korištene su baze podataka ScienceDirect i PubMed.

REZULTATI

Zbog velikog javnozdravstvenog problema provodi se niz istraživanja predmetne problematike. Proučavaju se nove terapijske mogućnosti, uspoređuju one već postojeće s ciljem pronalska najboljeg rješenja za bolesnika.

Oralna terapija je u uporabi dugi niz godina, a proizvod koji je prvi došao na tržište (željezov sulfat) i danas je u primjeni. Ta činjenica govori u korist njegove sigurnosti i djelotvornosti. Oralna primjena općenito se smatra djelotvornom, sigurnom i jeftinom metodom nadoknade željeza te je stoga češće u upotrebi od parenteralne.

Parenteralni pripravci se sve više uvode u terapiju te se povećava broj indikacija za njihovu primjenu. U odnosu na oralnu primjenu imaju određene prednosti, ali i nedostatke.

Kako bi se prevladali nedostaci oba načina primjene željeza potrebno je razviti nove načine primjene. U tom smjeru se istražuju nanočestice i transdermalni način primjene željeza, ali danas još nema takvih pripravaka u komercijalnoj upotrebi.

ZAKLJUČAK

Terapija manjka željeza je uglavnom dugotrajna, a pri primjeni oralnih pripravaka važna je adherencija bolesnika. Pripravci koji se danas koriste u terapiji manjka željeza imaju određena ograničenja u primjeni te nuspojave.

Najbolja terapijska opcija je osigurati polagano i produljeno oslobađanje željeza iz farmaceutskog oblika s ciljem izbjegavanja prezasićenosti transferina i kontrole zaliha željeza u sistemskoj cirkulaciji.

SUMMARY

OBJECTIVES

Iron is a key element in the functioning of all cells. The most important function is oxygen transfer to all cells. In addition it is essential for the action of some enzymes and proteins.

Iron deficiency in human organism and anemia, which is a consequence, is a major public health problem. Particularly vulnerable groups are children and women of childbearing age, especially in less developed countries.

Oral and parenteral preparations are used in the treatment of anemia. Oral forms have been present in therapy for two hundred years, but parenteral are gaining significance for the last twenty years. As such therapy has its limitations and side effects, the goal is to develop new therapeutic options that would have pharmacotherapeutic (better stability) and therapeutic (better outcome of therapy, decrease in side effects, increased adherence of the patient) benefits.

MATERIAL AND METHODS

Literature was searched by research topic, research subject, authors and magazine. It was searched from the general to specialized articles where are selected the articles relevant to the issue of this specialty work and listed the most important results and own thinking about the studied problem. The ScienceDirect and PubMed databases have been used.

RESULTS

Due to the great public health problem a series of researches on the subject matter is being conducted. New therapeutic options are being studied, comparing those already existing with the goal of finding the best patient solution.

Oral therapy has been in use for many years, and the product that first came onto the market (iron sulphate) is still in use. This fact speaks for the benefit of its security and effectiveness. Oral administration is generally considered to be an effective, safe and inexpensive iron replacement method and is therefore more commonly used then parenteral use.

Parenteral preparations are increasingly being introduced into therapy and the number of indications for their use increases. In relation to oral administration, there are certain advantages and disadvantages.

In order to overcome the disadvantages of both methods of iron application it is necessary to develop new ways of application. In this direction, nanoparticles and the transdermal route of iron are investigated, but today no such preparations are commercially available.

CONCLUSION

Iron deficiency therapy is generally long-lasting, and patient adherence is important when using oral preparations. The preparations used today in iron deficiency therapy have certain limitations in the application like side effects.

The best therapeutic option is to provide slow and sustained release of iron from a pharmaceutical form to avoid saturation of transferin and iron stock control in systemic circulation

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA....1
1.1. ULOGA ŽELJEZA U ORGANIZMU....1
1.2. METABOLIZAM ŽELJEZA U ORGANIZMU....2
1.3. ANEMIJA ZBOG MANJAKA ŽELJEZA....7
1.4. METABOLIZAM ŽELJEZA KOD KARCINOMA....10
1.5. KLINIČKA SLIKA NEDOSTATKA ŽELJEZA....11
1.6. DIJAGNOZA MANJKA ŽELJEZA....12
1.7. HRANA KAO IZVOR ŽELJEZA....12
2. CILJ ISTRAŽIVANJA....14
3. MATERIJALI I METODE- SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI....15
3.1. LIJEČENJE ANEMIJE- KLINIČKA PRIMJENA ŽELJEZA....15
3.2. ORALNI PRIPRAVCI ŽELJEZA....15
3.2.1. Usporedba oralnih pripravaka dvovalentnog i trovalentnog željeza....17
3.2.2. Usporedba oralnih pripravaka željeza na humanom *in* vitro modelu crijeva....19
3.2.3. Usporedba učinkovitosti kelata željeza s aminokiselinama i soli željeza....20
3.2.4. Adherencija za oralne pripravke željeza....21
3.2.5. Utjecaj oralnih pripravaka željeza na razvoj infekcija....22
3.3. PARENTERALNI PRIPRAVCI ŽELJEZA....24
3.3.1. Sigurnosni aspekti primjene intravenskih pripravaka željeza....31
3.3.2. Primjena intravenskih pripravaka željeza kod trudnica....32
3.3.3. Primjena intravenskih pripravaka željeza kod djece....33
3.3.4. Usporedba primjene oralnih i intravenskih pripravaka željeza u liječenju anemije kod upalnih bolesti crijeva....34
3.3.5. Utjecaj intravenskih pripravaka željeza na infekcije....35
3.4. ŠTETNI UČINCI ŽELJEZA....36
3.4.1. Akutna toksičnost željeza....36
3.4.2. Kronična toksičnost željeza....37
3.4.3. Oksidacijski i nitrozativni stres....37
3.5. HRANA OBOGAĆENA ŽELJEZOM....40
3.6. TRANSDERMALNA PRIMJENA ŽELJEZA....42
3.6.1. Isporuka željeza posredovana strujom....42
3.6.2. Transdermalni prijenos željeza uporabom topljivih mikroigala....43

3.6.3. Transdermalna primjena željezo dekstrana..... 45
3.7. NANOTEHNOLOŠKI OBLICI ŽELJEZA 45
3.7.1. Hemin uklopljen u polimerne micele 45
3.7.2. Nanočestice koje oponašaju jezgru feritina.....47
3.7.3. Lipidne i polimerne nanočestice s uklopljenim željezom 48
3.7.4. Polimerne vezikule s uklopljenim željezom.....49
4. RASPRAVA.....51
5. ZAKLJUČAK 55
6. LITERATURA.....56
7. ŽIVOTOPIS..... 62

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1. ULOGA ŽELJEZA U ORGANIZMU

Željezo je prijelazni metal. Za njegovu biološku ulogu važne su dvije glavne karakteristike- sposobnost da se javlja u nekoliko oksidacijskih stanja i da tvori čvrste komplekse. (1)

Željezo je ključan element u funkciji svih stanica i ima važnu ulogu u metabolizmu kisika, transportu elektrona u mitohondrijima, proizvodnji energije, funkciji mišića i hematopoezi. Količina željeza koja je potrebna za pojedina tkiva mijenja se tijekom razvoja. Slobodno dvovalentno željezo se brzo oksidira u trovalentni oblik, koje kad je slobodno, može potaknuti nastanak slobodnih radikala koji mogu dovesti do oštećenja tkiva. Tijelo se stoga mora zaštiti od slobodnog željeza koje je jako toksično. Zbog toga, u tijelu postoje mehanizmi koji istovremeno omogućavaju da se željezo koristi u fiziološkim procesima a da se izbjegnu štetni učinci. (1,2,3,4)

Glavna uloga željeza, u organizmu čovjeka, je da prenosi kisik. Željezo je dio hemoglobina. Hemoglobin je sastavljen od četiri polipeptidne podjedinice (globina) od kojih svaka veže prostetičnu skupinu koja sadrži hem. Hem se sastoji od tetrapirolskog porfirinskog prstena koji sadrži dvovalentno (fero, Fe^{2+}) željezo. Svaki hem može nositi jednu molekulu kisika, koja se reverzibilno veže za željezo i za histidinske ostatke u globinskom lancu. Dvovalentno željezo, koje se nalazi u eritrocitima, prolazi kroz plućne kapilare i reverzibilno veže kisik. Eritrociti donose kisik perifernim organima i tkivima gdje se kisik otpušta a u zamjenu uzima ugljični dioksid. Hemoglobin služi kao posredno skladište željeza u mišićima i pruža zalihu kisika za kratkotrajnu mišićnu aktivnost. (1,2,3,4)

Željezo je također ključan element u nekim enzimima, kao što je na primjer sustav citokroma u mitohondrijima, sudjeluje u sintezi DNA i proizvodnji ATP-a. Proteini koji sadrže željezo sudjeluju u sintezi kolagena, tirozina i katekolamina. (2,4)

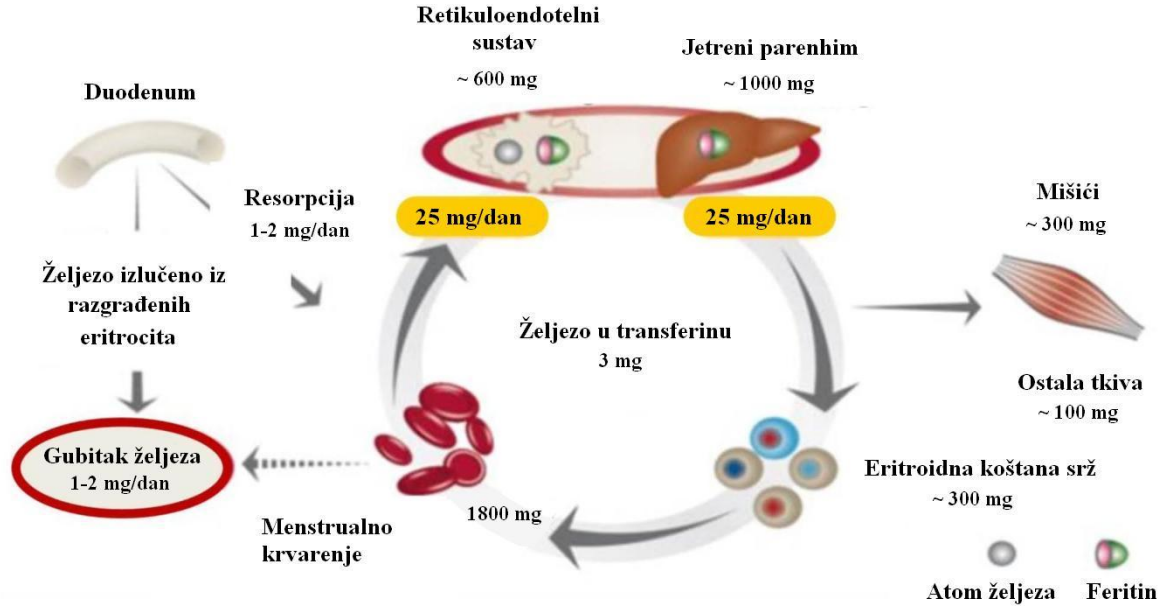
Željezo koje se apsorbira iz hrane ili oslobađa iz zaliha u organizmu, putuje plazmom vezano na protein *transferin*. Transferin je glikoprotein s dva vezna mjesta za željezo, pa ako prenosi željezo može postojati u dva oblika- sa jednim ili dva atoma željeza. Transferin služi za stabilizaciju trovalentnog (feri, Fe^{3+}) željeza, veže ga jakim afinitetom sprečavajući da slobodno željezo stvara toksične slobodne radikale. Gotovo sve željezo koje se prenosi transferinom koristi eritropoetski sustav. Klirens željeza s transferina stoga je ovisan o plazmatskoj koncentraciji željeza i aktivnosti koštane srži u proizvodnji eritrocita. Poluvrijeme otpuštanja željeza s transferina u normalnim uvjetima je 60-90 minuta. U slučaju

ubrzane eritropoeze, povećava se potreba stanica eritrocitne loze za željezom i skraćuje vrijeme prijenosa željeza iz cirkulacije. U slučaju nedostatka željeza poluvrijeme otpuštanja se skraćuje na 10-15 minuta. Kod supresije rada koštane srži događa se obrnuti proces pa se poluvrijeme vezanja za transferin može produžiti na nekoliko sati. U normalnim uvjetima vezanje i otpuštanje željeza s transferina se ponavlja 6-8 puta u danu, a količina željeza koja prođe kroz sustav transferina 20-24 mg/dan. (2)

Transferin koji prenosi željezo, na površini stanica, se veže na transferin receptor. Takvi receptori se nalaze na različitim stanicama u organizmu ali najveći broj je na stanicama eritropoetskog sustava. Transferin s dva vezna mjesta za željezo ima najveći afinitet za ovaj receptor, za razliku od apotransferina koji ima vrlo mali afinitet. Kad se spoje transferin koji prenosi željezo i transferin receptor, na površini stanice, nastaje kompleks koji ulazi u kiseli endosom gdje dolazi do oslobađanja željeza kod niske pH vrijednosti. Željezo je tada dostupno za sintezu hema a kompleks transferin-receptor se vraća na površinu stanice gdje se transferin ponovno oslobađa u cirkulaciju a receptor se zadržava na površini stanice. Višak željeza u stanicama eritrocitne loze se veže na apoferitin i zajedno tvore feritin. Izmjena željeza se događa na isti način u svim stanicama koje na površini imaju receptore za transferin. Željezo uklopljeno u hemoglobin iz koštane srži ulazi u cirkulaciju u obliku novih krvnih stanica- eritrocita. Takvo željezo se ne može koristiti u organizmu do smrti eritrocita, a prosječni životni vijek eritrocita je 120 dana. Stanice retikuloendotelnog sustava prepoznaju eritrocite na kraju životnog vijeka te eritrociti prolaze kroz proces fagocitoze gdje se željezo oslobađa na površinu eritrocita i postaje dostupno transferinu u cirkulaciji. (2,5)

1.2. METBOLIZAM ŽELJEZA U ORGANIZMU

Organizam odrasle osobe sadrži 3-5 g željeza (približno 45 mg/kg kod žena i približno 55 mg/kg kod muškaraca). Većina željeza nalazi se u hemoglobinu (60-70%). Dodatno željezo koje je potrebno za proizvodnju eritrocita mora se apsorbirati iz hrane (slika 1). Potrebe žena reproduktivne dobi za apsorpcijom željeza su veće od muškaraca- 1,4 mg prema 1 mg. Kod povećanih potreba organizma, kao što je pojačana eritropoeza, povećavaju se potrebe za željezom. Ako nisu zadovoljene potrebe koštane srži za željezom, smanjena je proizvodnja novih stanica i narušena sinteza hemoglobina. To rezultira hipoproliferativnom koštanom srži i mikrocitnom anemijom. (2,3)

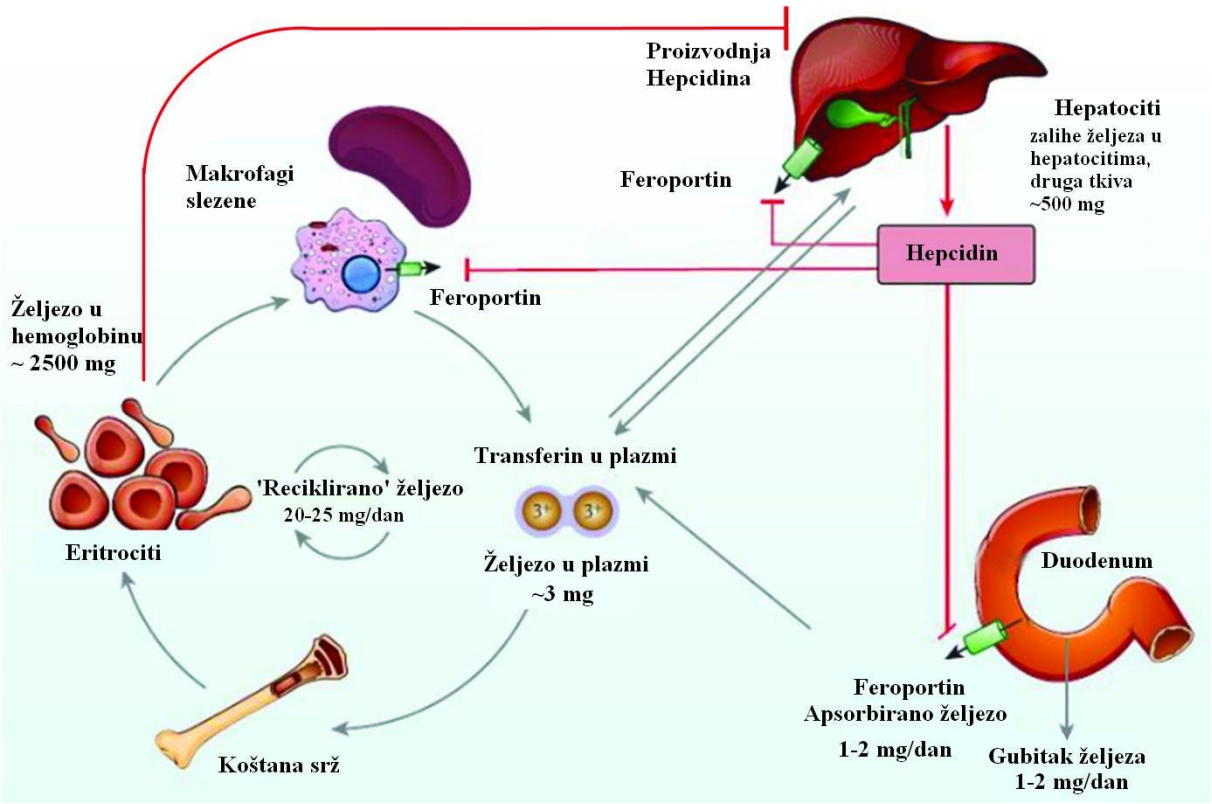


Slika 1. Shematski prikaz resorpcije i metabolizma željeza (prilagođeno prema 4)

Ravnoteža željeza u organizmu snažno je kontrolirana i organizirana na način da se željezo ponovno iskoristi u organizmu. Ne postoji kontrolirani put izlučivanja željeza i jedini način gubitka željeza je gubitak krv (krvarenje iz probavnog sustava, menstrualno krvarenje te ostali oblici krvarenja) i ljuštenje epitelnih stanica kože, crijeva i genitourinarnog trakta. Odrasli muškarci dnevno gube oko 1 mg željeza dok žene reproduktivne dobi gube gotovo dvostruko veću količinu zbog menstrualnog krvarenja, trudnoće i poroda. Nakon menstrualnog, krvarenje iz probavnog sustava je drugi glavni uzrok nedostatka željeza. Lezije u probavnom sustavu postupnim gubitkom krvi kroz dulje vremensko razdoblje dovode do nedostatka željeza. Novotvorine su glavni uzrok krvarenja, s incidencijom od 10%, kod starijih osoba s anemijom zbog manjaka željeza. Osobe koje koriste acetilsalicilnu kiselinu ili nesteroidne protuupalne lijekove također imaju povećanu incidenciju manjka željeza, a jedna studija je pokazala da svakodnevno korištenje acetilsalicilne kiseline povećava dnevni gubitak krvi sa 0,8 ml na 5,0 ml. Infekcija bakterijom *Helicobacter pylori* dovodi do gubitka željeza na dva načina. Prvi je mogućnost pojave ulceracija, a drugi aklorhidrija koja se javlja kao rezultat infekcije, koja narušava apsorpciju željeza i onemogućava pretvorbu trovalentnog u dvovalentni oblik željeza. Osobe koju boluju od upalnih bolesti crijeva imaju visoku incidenciju nedostatka željeza zbog gubitka krvi iz upaljenog crijeva, ali i stanja upale koje vodi do povišenih razina hepcidina. Sličan mehanizam nedostatka željeza prisutan je i kod celijakije. Arteriovenske malformacije u crijevima također mogu dovesti do gubitka krvi. Sve učestalije barijatrijske operacije mogu uzrokovati nedostatak željeza osobito ako dolazi do

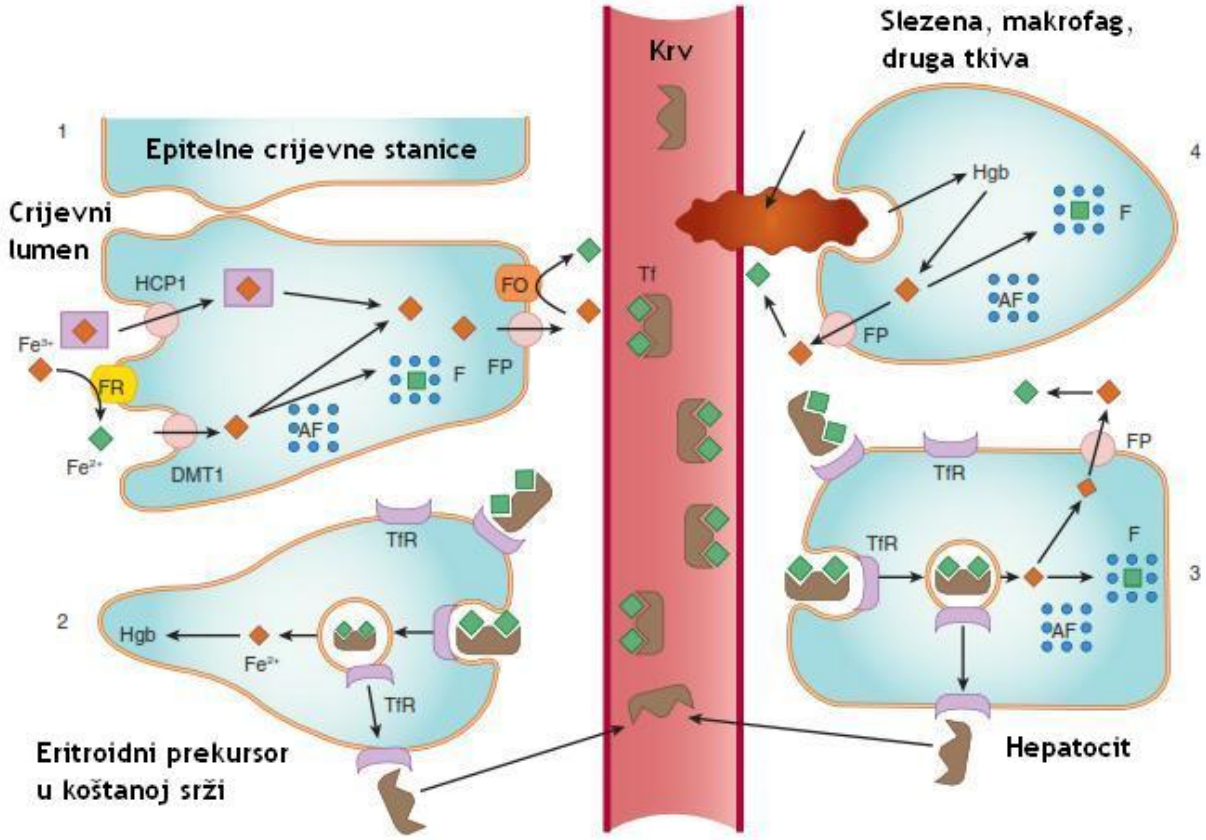
premošćivanja duodenuma. Atletičari su također izloženi riziku nedostatka željeza jer se kod njih javlja i gubitak željeza urinom. Uobičajen način na koji željezo ulazi u organizam je putem hrane ili preparata željeza koji se uzimaju oralno, ali može se unijeti i transfuzijom eritrocita ili injekcijama željeza. (2,3,6)

Prosječno, odrasla osoba uobičajenom prehranom unosi u organizam 10-15 mg elementarnog željeza na dan, od čega se 5-10% (0,5-1,0 mg/dan) apsorbira. Apsorpcija željeza je pažljivo reguliran proces koji se događa u tankom crijevu (duodenum i proksimalni jejunum). U stanjima sa smanjenim tjelesnim zalihama željeza ili povećanim potrebama za željezom, apsorpcija se povećava. Složenim sustavom transportnih i regulatornih molekula u stanici crijeva organizam prepoznaje količinu uskladištenog željeza i podešava apsorpciju u skladu s trenutačnim potrebama. Da bi se apsorbiralo, željezo mora ući u luminalne stanice a taj proces je olakšan kiselim sadržajem iz želuca. Na površini stanica, željezo se pomoću željezo-reduktaze, pretvara iz trovalentnog u dvovalentni oblik, a prolazak kroz membranu omogućava dvovalentni transporter metalnih iona 1 (engl. *divalent metal transporter* 1-DMT-1). DMT-1 nije specifičan samo za prijenos željeza već je prijenosnik i drugih metalnih kationa (cink, magnezij i bakar), a služi za apsorpciju anorganskog željeza. Kad uđe u stanicu crijeva, željezo može biti pohranjeno u obliku feritina ili se može osloboditi na bazolateralnoj membrani kako bi se moglo vezati na transferin. Prolazak željeza kroz memebranu omogućava feroportin, na čije djelovanje utječe *hepcidin*, glavni hormon za regulaciju apsorpcije i metabolizma željeza u organizmu (slika 2). Feroportin je transportni protein, vezan za membranu, koji se sintetizira u jetri, slezeni, bubrezima, srcu, crijevu i posteljici. Nalazi se na bazolateralnoj membrani endotelnih stanica te može vezati i prenositi samo dvovalentno željezo. Hepcidin se veže na feroportin, uzrokujući njegovu endocitozu i razgradnju. Gubitak feroportina na površini stanice dovodi do nakupljanja željeza u stanici te smanjuje saturaciju transferina i količinu raspoloživog željeza. Visoke razine hepcidina inhibiraju enteralnu apsorpciju željeza i oslobađanje željeza iz retikuloendotelnog sustava, dok niske razine imaju suprotan učinak. Osim željeza, sintezu hepcidina regulira i stanje upale pa se snižena razina može javiti kod hipoksije, pojačane eritropeze i nedostatka željeza. (2,3,4,5,6,7)



Slika 2. Hepcidin- glavni regulator pohrane i oslobađanja željeza (prilagođeno prema 4)

Željezo je u organizmu pohranjeno u dva oblika- topljivi *feritin* i netopljivi *hemosiderin* (slika 3). Feritin se sastoji od 24 podjedinice koje tvore omotač koji može sadržavati do 4500 molekula željeza, a nalazi se u svim stanicama. Posebno visoke koncentracije feritina sadrže mononuklearni fagociti jetre, slezene i koštane srži a također je prisutan i u plazmi. Prekursor feritina, apoferitin, je veliki protein koji preuzima fero željezo, oksidira ga i pohranjuje kao feri željezo u svoju jezgru. U tom obliku on čini feritin, primarni oblik pohrane željeza iz kojeg je ono najlakše dostupno. Životni vijek ovog proteina nakrcanog željezom je samo nekoliko dana. *Hemosiderin* je degradirani oblik feritina gdje su nakupljene željezne jezgre nekoliko feritinskih molekula nakon djelomičnog raspada vanjske proteinske ovojnice. Feritin u plazmi je u ravnoteži s pohranjenim feritinom u stanicama, pa njegova koncentracija u plazmi omogućuje procjenu ukupnih zaliha željeza u organizmu. (1)



Slika 3. Apsorpcija, transport i pohrana željeza. Epitelne stanice u crijevu aktivnim transportnim sustavima apsorbiraju željezo u hemu (H) i anorgansko željezo. Apsorbirano ili iz hema oslobođeno dvovalentno željezo (1) aktivnim transportom prelazi u krv ili se spaja s apoferitinom (AF) i pohranjuje u obliku feritina (F). U krvi transferin (Tf) prenosi željezo do eritroidnih prekursorskih stanica u koštanoj srži, gdje se rabi za sintezu hemoglobina (Hgb) (2) ili do hepatocita u kojima se pohranjuje u obliku feritina (3). Kompleks transferina i željeza veže se za transferinske receptore (TfR) na eritroidnim prekursorima ili hepatocitima i dolazi do internalizacije kompleksa ligand-receptor. Nakon što se željezo oslobodi, TfR-Tf kompleks se reciklira natrag do stanične membrane i Tf se oslobađa u krvotok. Makrofagi fagocitiraju stare eritrocite (E) te se željezo iz hemoglobina ili pohranjuje kao feritin ili se može krvlju transportirati do koštane srži ili hepatocita (4). U hepatocitima ima nekoliko mehanizama za unos i pohranu željeza u obliku feritina. DMT1- prijenosnik za dvovalentne metale (engl. *divalent metal transporter*); FP- feroportin; FR- ferireduktaza; HCP1- prijenosnik hema 1 (engl. *heme cerrier protein 1*) (prilagođeno prema 7)

Poremećaji kod kojih dolazi do preopterećenja organizma željezom su heterogena grupa nasljednih i stečenih stanja. Kronična toksičnost (preopterećenje željezom), poznata i pod nazivom *hemokromatoza*, nastaje kao posljedica odlaganja viška željeza u srcu, jetri, gušterači i drugim organima. Može uzrokovati otkazivanje organa i smrt. Nasljedna hemokromatoza je česti nasljedni metabolički poremećaj u Sjevernoj Europi. (3)

Osim sistemskih postoje i lokalne posljedice poremećaja homeostaze željeza. Neurološki poremećaj homeostaze željeza i odlaganje viška željeza u mozak, se veže za neurodegenerativne poremećaje kao na primjer Parkinsonovu bolest, Alzheimerovu bolest i Friedreichovu ataksiju. Nakupljanje željeza u mitohondrijima je karakteristično za sideroblastičnu anemiju, eritropoetsku protoporfiriju i mijelodisplastični sindrom. Poremećaj

u fiziologiji željeza posredovan proinflamatornim citokinima i hepcidinom vodi do anemije kod kroničnih bolesti povezane s različitim vrstama infekcija, hematološkim malignim oboljenjima, tumorima, autoimunim poremećajima. (3)

1.3. ANEMIJA ZBOG MANJKA ŽELJEZA

Manjak željeza je jedan od najčešćih oblika malnutricije i uzrok kronične anemije. Prema podatcima Svjetske zdravstvene organizacije gotovo 2 milijarde ljudi (> 30% svjetske populacije) ima anemiju, a približno 1 milijarda ima anemiju zbog manjka željeza. (8,9)

Postoje tri stadija manjka željeza. Prvi stadij (*prelatentni stadij*) je negativna ravnoteža željeza, odnosno stanje u kojem su potrebe za željezom veće od apsorpcije željeza iz hrane. Takvo stanje može biti posljedica različitih fizioloških mehanizama (tablica 1). Tijekom ovog razdoblja smanjuju se rezerve željeza u organizmu (u hepatocitima i makrofagima jetre, slezene i koštane srži). Dok postoje zalihe željeza koje se mogu aktivirati, željezo u serumu, ukupni kapacitet vezanja željeza (TIBC) i protoporfirin u eritrocitima ostaju u normalnim razinama. Izgled eritrocita također ostaje normalan. Ovaj stadij se prepoznaje po smanjenju količine željeza u koštanoj srži i smanjenju koncentracije feritina u serumu. (2,8)

Kad se potroše zalihe željeza, dolazi do pada vrijednosti serumskog željeza, a postupno raste TIBC i protoporfirin u eritrocitima. Zalihe željeza u koštanoj srži nestaju kada je feritin u serumu manji od 15 µg/L. Dok je serumsko željezo u normalnim granicama, nema utjecaja na sintezu hemoglobina iako se zalihe željeza smanjuju. Sinteza hemoglobina se smanjuje kad saturacija transferina pada na 15-20%. Ovo je razdoblje eritropoeze s deficitom željeza (*latentno stanje*). Postupno se smanjuje hemoglobin i hematokrit što dovodi do pojave anemije zbog manjka željeza (sideropenična anemija) kada zasićenost transferina pada na 10-15% (*klinički stadij*). (2)

Tablica 1. Uzroci nedostatka željeza (prilagođeno prema 2)

Povećane potrebe za željezom
- ubrzan rast u djetinjstvu i adolescenciji
- trudnoća
- terapija eritropoetinom
Povećan gubitak željeza
- kroničan gubitak krvi
- menstrualno krvarenje
- akutni gubitak krvi
- doniranje krvi
- flebotomija kao način liječenje policitemija vere
Smanjen unos ili apsorpcija željeza
- nepravilna prehrana
- malapsorpcija zbog bolesti (spru, Chronova bolest)
- malapsorpcija zbog operativnog zahvata (gastrektomija i neki oblici barijatrijskih operacija)
- akutno ili kronično stanje upale

Anemije su velika i raznolika skupina bolesti, neke uzrokovane primarno bolešću matičnih stanica koštane srži, neke poremećajem metaboličkih procesa u crvenoj krvnoj lozi ili poremećajem sinteze hemoglobina, a velik broj se javlja kao pratilac niza bolesti drugih organskih sustava. Dvije su klasifikacije anemija u širokoj primjeni. Jedna je vezana za patofiziološke procese pri nastanku i razvoju anemije i naziva se *patofiziološka klasifikacija* (tablica 2), odnosno uzima u obzir brzinu i način stvaranja ili razaranja eritrocita. Druga je *morfološka klasifikacija* (tablica 3) koja dijeli anemije u tri velike skupine prema veličini eritrocita (odnosno nalazu MCV- engl. *mean corpuscular volume*- srednji korpuskularni volumen eritrocita). (5)

Tablica 2. Patofiziološka klasifikacija anemija (prilagođeno prema 5)

SMANJENA PROIZVODNJA ERITROCITA	**POJAČANA RAZGRADNJA ILI GUBITAK ERITROCITA**
Hipoproliferativne	***Hemolitičke anemije (nasljedne i stečene)***
Željezom siromašna eritrocitopoeza	*Intraeritrocitni poremećaji*
- anemija zbog manjka željeza	- defekt membrane
- anemija zbog kroničnih bolesti	- deficit enzima
Manjak eritropoetina	- abnormalnosti globina- hemoglobinopatije (anemija srpastih stanica)
- anemija kod kronične bubrežne insuficijencije	- paroksizmalna noćna hemoglobinurija
- anemija endokrinih bolesti	*Ekstraeritrocitni poremećaji*
Hipoplastična anemija	- mehanički
- aplastična anemija	- kemijski i fizički
- izolirana aplazija crvene loze	- infekcije
Infiltracija stranim tkivom	- autoimune hemolitičke anemije
- anemija u leukemijama	***Akutni gubitak grvi***
- anemija u metastatskom karcinomu	***Liječenje nutricijske anemije***
- mijelofibroza	
Infektivne	
Megaloblastične (poremećaj sazrijevanja eritrocita)	
- manjak vitamina B_{12}	
- manjak folata	
Makrocitne	
- talasemije	
- neke sideroblastične anemije	
Normocitne	

Anemija zbog manjaka željeza najčešća je anemija u kliničkoj praksi. Nastaje zbog poremećaja sinteze hemoglobina uzrokovanog nedostatnom opskrbom eritrocitopoeze željezom, bilo u slučajevima pojačanog gubitka krvi ili zbog povećanih potreba organizma za željezom. Karakterističan nalaz je, uz mikrocitozu i hipokromiju eritrocita, sniženje koncentracije hemoglobina te snižene vrijednosti željeza u serumu uz smanjenu saturaciju transferina željezom. (5)

Manjak željeza je najčešći u žena u reproduktivnom razdolju i u djece. Anemija zbog manjka željeza u trudnoći se javlja zbog suboptimalne količine željeza u prehrani i nedovoljnih zaliha željeza u reproduktivnom razdoblju. Učestalost anemije zbog manjka željeza je 52% u zemljama u razvoju, dok je u razvijenim zemljama oko 25% kod trudnica koje ne uzimaju dopunu željeza i svega 5% kod trudnica koje ju uzimaju. Anemija utječe na zdravstveno stanje i majke i fetusa. Može se dovesti u vezu s učestalijim prijevremenim porođajima,

preeklampsijom i sepsom kod majke, a također može dovesti do gubitka fetusa ili čak intrauterine smrti. U muškaraca je učestalost manjaka česta u adolescenciji, razmjerno niska u mlađih muškaraca, a raste s dobi. Prevalencija je jako promjenjiva u različitim zemljama i ovisi o socioekonomskom stanju stanovništva. (5,10,11)

Tablica 3. Morfološka klasifikacija anemija (prilagođeno prema 5)

Mikrocitne MCV < 80
- manjak željeza
- anemija zbog kronične bolesti
- poremećaj globina- talasemije
- sideroblastična anemija
Makrocitne MCV >100
Megaloblastične
- manjak vitamina B_{12}
- manjak folne kiseline
Nemegaloblastične
- kronična bolest jetre
Normocitne
Retikulociti normalni ili sniženi
- aplastična anemija
- infiltracija stranim tkivom
- anemija kod kronične insuficijencije bubrega
- anemija u endokrinim bolestima
Retikulociti povišeni
- hemolitičke anemije
- akutni gubitak krvi

1.4. METABOLIZAM ŽELJEZA KOD KARCINOMA

Prevalencija anemije kod karcinoma je iznimno visoka. Istraživanje *European Cancer Anemia Survey* (ECAS), iz 2004. godine, je pokazalo kako čak 39% pacijenata s karcinomom ima i anemiju. Podatak je dobiven na početku istraživanja koje je trajalo 6 mjeseci i u tom razdoblju je primjećeno kako čak 67% pacijenata koji primaju kemoterapiju ima i anemiju. (4)

Manjak željeza može biti apsolutni ili funkcionalni. Apsolutni manjak željeza se definira kad je saturacija transferina < 20% i razina feritina u serumu < 30 ng/ml (jedinica u RH je µg/L) kod inače zdravih osoba, dok se kod pacijenata s karcinomom uzima vrijednost feritina < 100 ng/ml. Više vrijednosti feritina se uzimaju kod pacijenata s karcinomom zbog specifičnog

rasta feritina koji nije vezan za željezo, a koji se javlja kod subkliničkog ili prisutnog upalnog procesa. Funkcionalni manjak željeza se definira kad je saturacija transferina < 20% i razina feritina u serumu > 30 ng/ml kod zdravih osoba i >100 ng/ml kod pacijenata s karcinomom. Funkcionalni nedostatak željeza je jedan od glavnih razloga pojave anemije kroničnih bolesti. Kod tog oblika manjka željeza postoje dovoljne rezerve željeza u organizmu, ali ih ne mogu koristiti eritroblasti te ostali procesi ovisni o željezu. Takve procese regulira hepcidin pod utjecajem proinflamatornih citokina kao na primjer IL-6, IL-1, TNF-α i interferon-γ i protuupalni citokini kao na primjer IL-10. Hepcidin je glavni regulator u razvoju funkcionalnog manjka željeza kod kroničnih bolesti, uključujući anemiju kod karcinoma, kroničnih upalnih bolesti crijeva, reumatoidnog artritisa, infekcija i ostalih bolesti kod kojih je povišena proizvodnja upalnih citokina. Anemija kod karcinoma može nastati i pod utjecajem nekih drugih mehanizama kao na primjer akutno i/ili kronično krvarenje, hemoliza, manjak vitamina B_{12} i folne kiseline, zatajenje bubrega, metastatske promjene koštane srži i čimbenici vezani uz terapiju - mijelosupresija ili hemolitička anemija uzrokovana kemoterapijom i/ili zračenjem. (4)

Najvažnija posljedica manjka željeza je razvoj anemije ili pogoršanje već postojeće anemije. Kliničke posljedice anemije najčešće se vežu za narušenu kvalitetu života. Takvo stanje je obično praćeno smanjenjem fizičkih mogućnosti, a vrlo često i nemogućnosti za adherenciju za terapiju ili praćenjem propisanog rasporeda doziranja kemoterapije. Komplikacije su obično vezane za lošiju prognozu. (4)

1.5. KLINIČKA SLIKA NEDOSTATKA ŽELJEZA

Simptomi vezani za nedostatak željeza ovise o trajanju i stupnju anemije, a uobičajeni su umor, bljedilo, tahikardija i slabije podnošenje fizičkih napora. Nedostatak željeza bez prisutne anemije može dovesti do pojave simptoma, a među prvima se javlja umor. Nekoliko studija je pokazalo kako oralna primjena željeza kod osoba koje imaju manjak željeza, ali bez anemije, može smanjiti umor. Čest simptom je i nepodnošenje hladnoće što je posljedica smanjenog djelovanja hormona štitnjače kod nedostatka željeza. U djece se manjak željeza povezuje s nizom poremećaja u ponašanju (razdražljivost, poremećaj pažnje i gubitak interesa za okolinu) te slabijim uspjehom u školi. Kao posljedica manjka željeza mogu se javiti promjene u ponašanju kao pika (žudnja i konzumacija stvari koje nisu hrana, kao na primjer led), sindrom nemirnih nogu, disfagija, funkcionalno pogoršanje i smanjenje kognitivnih

mogućnosti, a osobito kod starijih pacijenata. Znakovi uznapredovalog nedostatka željeza u tkivima su heiloza (raspucani uglovi usana) i koilonihija (nokti u obliku žlice). (2,5,6,8)

1.6. DIJAGNOZA MANJKA ŽELJEZA

Dijagnoza manjka željeza se postavlja na temelju laboratorijskih nalaza. Razina željeza u serumu predstavlja vrijednost željeza vezanog za transferin, dok je TIBC indirektna mjera cirkulirajućeg transferina. Povišen TIBC je specifičan nalaz za nedostatka željeza, ali kako je smanjen kod upale, starenja i nedostatne prehrane, osjetljivost mu je niska. Kod razine serumskog željeza javljaju se dnevne varijacije. Saturacija transferina se izračunava iz vrijednosti serumskog željeza i TIBC, a kada vrijednost padne ispod 20% govorimo o manjku željeza. Vrijednosti veće od 50% govore o prevelikoj količini željeza vezanog za transferin koja odlazi u neeritroidna tkiva. Ako takvo stanje potraje, javlja se preopterećenost organizma željezom. U stanju ravnoteže, razine serumskog feritina najbolje koreliraju s ukupnim zalihama željeza u organizmu te je zbog toga vrijednost serumskog feritina najbolji laboratorijski parametar za procjenu zaliha željeza, ali i kod njega treba voditi računa o kliničkom stanju bolesnika (dob, stanje upale). Zlatni standard za dijagnozu je razmaz željeza koštane srži, ali to je invazivna i skupa pretraga koja se rijetko koristi. (2,5,6)

1.7. HRANA KAO IZVOR ŽELJEZA

Konzumiranje hrane bogate bioraspoloživim željezom može pomoći u liječenju manjka željeza. Količina željeza koja se svakodnevno apsorbira iz hrane je mala. Željezo je dostupno u različitim namirnicama, a posebno ga mnogo ima u mesu. U biljkama se nalazi u obliku metaloproteina, topljivog željeza ili različitih kelata željeza kao što su fitati (ireverzibilni kelati) koji smanjuju raspoloživost i apsorpciju željeza. U hrani životinjskog porijekla željezo je u obliku hema ili se nalazi u obliku feritina, hemosiderina i feri citrata i lakše se apsorbira. Željezo u obliku hema se apsorbira vrlo učinkovito, dok se anorgansko željezo apsorbira svega 1-7%. Većina anorganskog željeza u hrani je u trovalentnom obliku. Ono je, osim u vrlo kiseloj sredini, netopljivo i biološki neupotrebljivo. Dvovalentno željezo je topljivo u fiziološkim uvjetima sve dok se ne oksidira u trovalentni oblik. Bez obzira na ukupnu količinu željeza u hrani, važan čimbenik za apsorpciju je bioraspoloživost željeza pri čemu sastojci iz hrane imaju jak utjecaj (tablica 4). Količina željeza koja bi se trebala unijeti hranom za

održavanje normalne razine hemoglobina otprilike je deset puta veća od one koja se mora apsorbirati. (5,6)

Osobe koje u hrani uzimaju više mesa (izvor hema i promotor apsorpcije željeza) apsorbiraju više željeza, nego osobe čija se prehrana sastoji pretežno od žitarica i povrća. Pri terapiji željezom preporučuje se uzimanje vitamina C. Na apsorpciju povoljno utječe kisela sredina želuca, a bitno je i stanje crijevne sluznice. Nepovoljan utjecaj ima smanjenje površine crijeva, oštećenje stanica crijevne sluznice te motilitet crijeva. Na nju utječe i već postojeće željezo u stanicama crijevne sluznice (tzv. stanični blok za željezo). (5)

Tablica 4. Čimbenici koji utječu na apsorpciju željeza (prilagođeno prema 5)

Povoljan učinak
- Fe^{2+}, Fe u obliku hema
- nizak pH želuca
- meso (peptidi + Fe^{2+})
- askorbati, citrati, druge organske kiseline, aminokiseline (reduciranje Fe^{3+} u Fe^{2}+, vjerojatno i stvaranje reverzibilnih kelata Fe topljivih i u manje kiseloj sredini)
Nepovoljan učinak
- Fe^{3+}
- visok pH u želucu, aklorhidrija
- oštećenje crijevne sluznice
- fitati, oksalati, karbonati, fosfati i tanati (netopljivi, ireverzibilni kelati Fe)
- H_2 antagonisti, inhibitori protonske pumpe, antacidi
- proteini - sojin protein, kazein
- magnezij, kadmij, kobalt - kompeticija s Fe

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj specijalističkog rada je analizirati suvremene farmaceutske oblike željeza za oralnu i parenteralnu primjenu, a koji su namijenjeni liječenju anemija. Specijalističkim radom bit će analizirani oblici željeza koji su raspoloživi za terapijsku primjenu na području EU, ali i oblici koji su u fazi istraživanja i razvoja.

Hipoteza: Korištenje suvremenih oblika željeza osigurava farmaceutsko-tehnološke (poboljšanje stabilnosti) i terapijske (poboljšanje ishoda terapije, smanjenje nuspojava, smanjenje učestalosti doziranja, povećanje suradljivosti bolesnika) prednosti.

3. MATERIJALI I METODE - SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

3.1. LIJEČENJE ANEMIJA - KLINIČKA PRIMJENA ŽELJEZA

Kod manjka željeza, prioritet je odrediti uzrok. Ako je moguće, preporuka za liječenje manjka željeza je kauzalno liječenje; primjerice, primjena inhibitora protonske pumpe kod ulkusa, gastritisa i ezofagitisa, eradikacija *H. pylori*, prehrana bez glutena kod celijakije, resekcija tumora ili polipa, liječenje upalnih bolesti crijeva. Uzrok i težina anemije određuju način liječenja. Terapijski cilj liječenja anemije zbog manjka željeza primarno je popuniti zalihe željeza, ali i izbjeći transfuziju eritrocita i poboljšati kvalitetu života. (2,4,5)

Jedina klinička indikacija za primjenu pripravaka željeza je liječenje i prevencija sideropenične anemije. Željezo se može primijeniti oralno i parenteralno. Peroralna primjena je najprimjerenija zbog jednostavnosti i učinkovitosti, dok je intravenska primjena zahtjevnija uz povećanu učestalosti lokalnih i sistemskih nuspojava. Intramuskularna primjena se više ne primjenjuje jer je bolna i vezana uz moguće lokalne komplikacije. U većini slučajeva u kojima je apsorpcija željeza iz probavnog sustava očuvana, oralni pripravci omogućuju korekciju anemija podjednako brzo i u podjednakom opsegu kao i parenteralni pripravci. Iznimka su bolesnici s uznapredovalim kroničnim zatajenjem bubrega na hemodijalizi koji se liječe eritropoetinom; u njih su potrebe za željezom izrazito velike i prednost imaju parenteralni pripravci. (2,5,7,8)

3.2. ORALNI PRIPRAVCI ŽELJEZA

Na tržištu postoji niz pripravaka oralnog željeza koji su jednostavni za primjenu i jeftini. Uputno je koristiti samo pripravke fero soli jer se takav oblik željeza dobro apsorbira. *Fero sulfat*, *fero glukonat*, *fero fumarat*, *feri proteinsukcinilat* i *feri hidroksid s polimaltozom* (*dekstriferon*), djelotvorni su i jeftini pripravci preporučljivi za veliku većinu bolesnika. Različite soli željeza sadrže različite količine elementarnog željeza (tablica 5). (5,6)

Tablica 5. Oralni pripravci željeza odobreni za primjenu u Hrvatskoj (podatci preuzeti iz 12,13,14,15)

Pripravak	Sadržaj elementarnog željeza (mg željeza/mg tablete ili ml sirupa)	Farmaceutski oblik
željezov (II) fumarat	115 mg/350 mg	tvrde kapsule
željezov (III) proteinsukcinilat	40 mg/15 ml	oralna otopina
dekstriferon (kompleks željezovog (III) hidroksida s polimaltozom	100 mg što odgovara 312,5-357,14 mg kompleksa	tablete za žvakanje
dekstriferon (kompleks željezovog (III) hidroksida s polimaltozom	50 mg/5 ml (što odgovara 156,25-168,55 mg kompleksa)	oralna otopina

U osobe s manjkom željeza na dan se u hemoglobin može ugraditi oko 50-100 mg željeza, a oko 25% primijenjene doze fero soli se apsorbira. Radi brze korekcije manjka, potrebno je uzimati 200-400 mg elementarnog željeza na dan. U bolesnika koji ne podnose tako visoke dnevne doze one mogu biti i manje, što će rezultirati sporijom, ali još uvijek potpunom nadoknadom manjka. Učinak liječenja (rast koncentracije hemoglobina) vidi se već za tri do četiri tjedna. Liječenje oralnim pripravcima željeza treba trajati 3-6 mjeseci nakon uklanjanja uzroka gubitka željeza. Na taj se način korigira anemija i pune zalihe željeza u organizmu. Najčešći razlozi za slabe rezultate peroralne terapije su: pogrešna dijagnoza, druga supostojeća bolest, neredovito uzimanje lijeka, neodgovarajući lijek ili nedovoljna doza, daljnji stalni gubitak željeza krvarenjem i malapsorpcija željeza (tablica 6). (5)

Tablica 6. Nedostaci oralne terapije željezom (prilagođeno prema 16)

Nuspojave probavnog sustava
Smanjena adherencija
Nedovoljno dugo trajanje terapije
Ograničena duodenalna apsorpcija zbog pridružene patologije probavnog sustava (upalna bolest crijeva ili bilo koji drugi razlog kronične upale, maligne bolesti)
Dugotrajna terapija- 1-2 mjeseca da se riješi anemija i 3-6 mjeseci da se napune rezerve željeza

Konzumacija proteina iz mesnih izvora (govedina, svinjetina i riba) uz pripravke željeza može povećati apsorpciju željeza. Vitamin C može poboljšati apsorpciju željeza na nekoliko načina.

Kao reducens, vitamin C pomože u održavanju željeza u bolje topljivom fero obliku. Željezo i vitamin C tvore topljive komplekse. Istodobna primjena kalcija i vlakana može smanjiti apsorpciju željeza, što je moguće prevladati konzumacijom vitamina C. Preporučena doza vitamina C uz željezo je 500 mg. Potentni inhibitor apsorpcije željeza je čaj koji može smanjiti apsorpciju do 90%. Kava također utječe na apsorpciju željeza, ali u manjem opsegu nego čaj (približno dvije trećine utjecaja čaja). (5,6)

Uobičajene nuspojave tijekom liječenja oralnim pripravcima željeza zahvaćaju probavni sustav - mučnina, nelagoda u epigastriju, grčevita bol u abdomenu, opstipacija ili pak proljev, tamno ili crno obojena stolica, koje se mogu javiti kod čak 30-50% pacijenata. Endoskopija kod pacijenata koji koriste pripravke željeza često pokazuje eroziju jednjaka i gastritis. Nuspojave su tipično ovisne o dozi i može ih se ublažiti ili izbjeći primjenom manjih doza, uzimanjem tableta neposredno nakon ili uz obrok ili čak pokušati promijeniti režim doziranja na svaki drugi dan. Neki bolesnici imaju blaže probavne smetnje s jednom soli u odnosu na drugu pa promjena pripravaka također može koristiti. Stolica bolesnika liječenih oralnim željezom crne je boje. To samo po sebi nema nikakva praktičnog značaja, ali može otežati dijagnozu i dalje prisutnog gubitka krvi iz probavnog sustava. (5,6,7)

Oralne pripravke željeza se ne bi smjelo uzimati s inhibitorima lučenja želučane kiseline (blokatori H_2-receptora, inhibitori protonske pumpe) ili s antacidima jer će u tom slučaju apsorpcija željeza biti znatno smanjena. (5)

3.2.1. Usporedba oralnih pripravaka dvovalentnog i trovalentnog željeza

Danas je dostupan velik broj dvovalentnih i trovalentnih oralnih pripravaka željeza koji se razlikuju u bioraspoloživosti, učinku, nuspojavama i cijeni. Dvovalentne soli željeza kao željezov sulfat, željezov glukonat ili željezov fumarat, češće su korištene u kliničkoj primjeni. Bioraspoloživost pripravaka željezova sulfata je obično dobra (između 10 i 15%), dok je kod trovalentnog oblika 3-4 puta manja. Razlog tomu je loša topljivost trovalentnog željeza u alkalnom mediju i činjenici da se mora reducirati u dvovalentni oblik (tablica 7). (17)

Tablica 7. Razlike između dvovalentnih i trovalentnih oralnih pripravaka željeza (prilagođeno prema 17)

Pripravak željeza	Karakteristike
Dvovalentno željezo (Fe^{2+}) željezov fumarat željezov glukonat željezov sulfat željezov glicin sulfat	više nuspojava ako nije u farmaceutskom obliku s produljenim oslobađanjem
Trovalentno željezo (Fe^{3+}) željezo proteinsukcinilat željezo polimaltoza kompleks	slabija apsorpcija viša cijena veći broj doza

Novi oblici željeza su razvijeni s ciljem bolje podnošljivosti i poboljšane bioraspoloživosti. Među tim pripravcima, najčešće propisivan i istraživan je lijek koji sadrži željezov sulfat s produljenim oslobađanem. U toj formulaciji polimerni kompleks okružuje Fe^{2+} ione tvoreći matriks koji kontrolira raspoloživost iona željeza u pojedinom dijelu probavnog sustava u skladu s mogućnošću apsorpcije. Nakon njegove apsorpcije, maksimalna razina željeza u krvi je nakon 7 sati i ostaje povišena kroz 24 sata. Kada je uspoređivana bioraspoloživost tog pripravka s brzo oslobađajućim željezo askorbatom, nije nađena nikakva razlika u apsorpciji takva dva pripravka. Osim toga, nakon dva mjeseca korištenja, koncentracija hemoglobina je gotovo jednako porasla u obje skupine. (17)

Za trovalentni oblik željeza u kompleksu sa šećerom smatra se da pruža bolju stabilnost ionima željeza i bolji prijenos kroz sluznicu crijeva u fiziološkim uvjetima u usporedbi s konvencionalnim pripravcima. Neki autori navode kako je raspoloživost željeza iz kompleksa s polimaltozom za sintezu hemoglobina jednaka kao i željezova sulfata, dok drugi navode slabu učinkovitost željeza u tom obliku. Drugo je istraživanje (u trajanju od 52 tjedna) pokazalo loš odgovor na pripravak željezove polimaltoze, dok je u puno kraćem vremenu (13 tjedana) pokazan terapijski odgovor na pripravak željezova fumarata. Slične podatke objavili su Ruiz-Argüelles i suradnici; u istraživanju na 240 pacijenata liječenih pripravkom željeza s polimaltozom u indikaciji anemije manjka željeza, njih 31% nije pokazalo terapijski odgovor. (17,18)

Crijevna apsorpcija kompleksa trovalentnog željeza korištenog prije obroka je niska u usporedbi sa željezo askorbatom. Uz primjenu nakon obroka, apsorpcija dvovalentnog pripravka nije se promijenila, dok se povećala u slučaju trovalentnog oblika. Međutim, kada se promatra dnevni rast koncentracije hemoglobina nakon jednakih terapijskih doza (100 mg

elementarnog željeza) tijekom 28 dana, veći je rast zabilježen za dvovalentne pripravke. Slične rezultate, uspoređujući rast koncentracije hemoglobina, objavili su Nielsen i suradnici u istraživanju s dvovalentnim i trovalentnim željezom. Ista je skupina, koristeći željezov sulfat produljenog oslobađanja, pokazala povećanje koncentracije hemoglobina u pacijenata s kroničnom anemijom zbog manjka željeza. (17,19,20)

Druga istraživanja, koja su pokazala slabiji učinak kompleksa željeza s polimaltozom u odnosu na željezo sulfat, provedena su na skupinama koje inače imaju viši rizik za anemiju - djeca, trudnice i starije osobe. Dva velika randomizirana istraživanja provedena na djeci pokazala su bolji učinak željezova sulfata u odnosu na željezovu polimaltozu. Kod trudnica su dobiveni dvoznačni rezultati. Kod starijih je također pokazan slabiji učinak kompleksa željeza s polimaltozom. (17,20,21)

Rezultati ispitivanja podnošljivosti različitih formulacija pokazuju najbolju podnošljivost pripravka željezova sulfata s produljenim oslobađanjem. (17)

3.2.2. Usporedba oralnih pripravaka željeza na humanom *in vitro* modelu crijeva

U Velikoj Britaniji provedeno je istraživanje kojim je uspoređivan *in vitro* profil oslobađanja i apsorpcija oralnih pripravaka željeza na humanom staničnom modelu crijeva. Za istraživanje je razvijen dvostupanjski protokol oslobađanje- apsorpcija čiji je cilj oponašanje temperature, pH vrijednosti, aciditeta i mehaničkih uvjeta želuca. Kao *in vitro* model korištena je Caco-2 stanična linija. Takva stanična linija ima morfološke karakteristike zrelih enterocita i ekspresiju većine receptora uključenih u apsorpciju željeza. (22)

Istraživanje je obuhvatilo najčešće korištene čvrste i tekuće oblike željeza u receptnom i bezreceptnom statusu. Rezultati su istraživanja pokazali velike varijacije u profilu oslobađanja željeza iz različitih čvrstih pripravaka. U slučaju oblika brzog oslobađanja željeza, može doći do nuspojava zbog brzog lokaliziranog nakupljanja slobodnog željeza i posljedično kemijske iritacije sluznice probavnog sustava. Kako bi se to umanjilo, izrađene su tablete s produljenim oslobađanjem željeza. Smatra se kako će se željezo u takvoj formulaciji bolje podnositi, a bez lokalnog nakupljanja i nuspojava. (22)

Fiziološki proces želučanog pražnjenja ograničava vrijeme koje tablete i drugi čvrsti oblici imaju na raspolaganju do potpunog oslobađanja djelatne tvari. Vrijeme želučanog pražnjenja kod odraslih iznosi 3-6 sati, pa ako u tom vremenu ne dođe do potpunog oslobađanja željeza iz oblika, dio lijeka odlazi u debelo crijevo te se izlučuje iz organizma. (22)

Među čvrstim oblicima, željezo se najbolje apsorbiralo iz tablete željezova sulfata, dok su pripravci s produljenim oslobađanjem pokazali slabu apsorpciju. Klasične tablete osiguravaju

brzo oslobađanje željeza, dok su tablete s produljenim oslobađanjem željeza relativno složeniji oblici s više pomoćnih tvari. Pojedine pomoćne tvari upravo se dodaju kako bi se poboljšala apsorpcija djelatne tvari. Međutim, pojedine pomoćne tvari mogu biti ograničavajući čimbenik apsorpcije zbog zadržavanja djelatne tvar u matriksu tablete. Tekući pripravci željeza korišteni u ispitivanju također sadrže pomoćne tvari koje se dodaju s ciljem poboljšanja okusa i izgleda pripravka. Za neke od tih tvari poznato je da inhibiraju apsorpciju željeza. U jednom od pripravaka nalaze se voćni sokovi koji mogu inhibirati apsorpciju željeza zbog visokog sadržaja polifenola. (22)

Kao mjera apsorpcije željeza mjeren je unutarstanični feritin. Metoda je vrlo osjetljiva, dobro je opisana i pokazuje dobru korelaciju s apsorpcijom željeza. Caco-2 stanice sintetiziraju feritin kao odgovor na unutarstaničnu koncentraciju željeza i koncentraciju željeza u okolnom mediju. Uzimajući u obzir sve rezultate pokazana je velika varijacija u vremenu oslobađanja i apsorpcije željeza iz oralnih pripravaka, pri čemu fizičke značajke i farmaceutski oblik željeza imaju ključnu ulogu. (22)

3.2.3. Usporedba učinkovitosti kelata željeza s aminokiselinama i soli željeza

Randomiziranim kontroliranim (prospektivnim kohortnim dvostruko slijepim) istraživanjem uspoređivan je učinak i podnošljivost soli željeza (željezov fumarat) i kelata željeza u skupini trudnica s anemijom zbog manjka željeza. U istraživanju je sudjelovalo 150 trudnica koje su randomizirane u dvije skupine. Jedna skupina je primala željezov fumarat, dok je druga skupina primala kelat željeza. Istraživanje je trajalo 12 tjedana. Kao parametri praćenja mjereni su hemoglobin, značajke eritrocita (MCV, MCH i MCHC), serumsko željezo i serumski feritin, i to na početku te nakon 4, 8 i 12 tjedana liječenja. Obje grupe su ispitane o nuspojavama. (10)

Soli željeza imaju promjenjivi stupanj apsorpcije, a nuspojave probavnog sustava javljaju se u približno 50% bolesnika. Nasuprot tome, kelati željeza imaju brži učinak i manje nuspojava probavnog sustava. Nakon 12 tjedana liječenja pokazalo se kako nema značajne razlike u vrijednosti hemoglobina, značajki eritrocita, željeza i feritina u serumu između ispitivanih skupina. Rast koncentracije hemoglobina je ipak bio značajno brži u skupini liječenoj kompleksom željeza. Učestalost nuspojava (konstipacija i abdominalne kolike) bila je značajno veća u skupini liječenoj željezovim fumaratom. Pojavnost ostalih nuspojava (mučnina, povraćanje i proljev) bila je slična u obje skupine. (10)

Zaključak je kako su oba pripravka željeza jednako vrijedna u liječenju anemije kod trudnica, ali kelat željeza ipak ima prednost jer se bolje podnosi i ima bolji učinak na vrijednost

hemoglobina. To je osobito važno ako se anemija otkrije kasnije u trudnoći kada je potreban brži učinak lijeka. (10)

Podnošljivost je važan čimbenik u izboru pripravka željeza. U slučajevima kada se lijek ne podnosi pacijenti prekidaju terapiju čime se produljuje trajanje anemije. Anorganske soli željeza uzrokuju smetnje u probavnom sustavu kao što su abdominalne kolike, mučnina, povraćanje, proljev i/ili konstipacija. Kada se soli željeza ioniziraju, dio se kationa željeza (približno 1/5) veže na negativno nabijenu površinu crijevnih resica gdje uzrokuju iritaciju. Kelati željeza se odmah apsorbiraju pa je manja mogućnost nastanka nuspojava probavnog sustava. Kako je željezo kelirano s nenabijenim aminokiselinama, kelati se apsorbiraju nepromijenjeni kroz sluznicu crijeva, imaju visoku bioraspoloživost i ne izazivaju puno nuspojava probavnog sustava jer crijevne resice imaju receptore i afinitet za apsorpciju gotovo 95% aminokiselina. (10)

3.2.4. Adherencija za oralne pripravke željeza

Adherencija pri oralnoj terapiji željezom je barijera u liječenju anemije zbog manjka željeza zbog nuspojava probavnog sustava (mučnina, abdominalne kolike, proljev, konstipacija). Ako se željezo primjenjuje uz obrok djelotvornost može biti smanjena zbog smanjenja apsorpcije željeza za 40%. (23)

Istraživanje provedeno na 96 žena generativne dobi, koje su liječene zbog anemije uzrokovane manjkom željeza, potvrdilo je da su nuspojave probavnog sustava razlog slabije adherencije za oralne pripravke željeza. Studija je bila presječna. Korišten je željezov sulfat u dozi 200 mg/dan, podijeljeno u dvije dnevne doze prije obroka. Otkriveno je da 40,6% pacijentica nije redovito uzimalo terapiju ili terapiju nije uzimalo dovoljno dugo. Većina pacijentica koje su prekinule terapiju navode kao razlog nuspojave probavnog sustava (37,1%). Od ostalih razloga najčešći je povećanje tjelesne težine, dok ostale navode nedovoljnu informiranost o potrebnoj duljini terapije ili nužnost nastavka terapije nakon poboljšanja simptoma. Pojavu nuspojava u bolesnika treba shvatiti ozbiljno jer već pojava blagih nuspojava može utjecati na adherenciju. Iako se pripravci željeza najbolje apsorbiraju kad se uzimaju prije obroka, mogu se uzeti nakon obroka kako bi se smanjile nuspojave probavnog sustava. Mišljenje kako su nuspojave vezane uz dozu nije potvrđen meta-analizom koja je obuhvatila 43 studije. Istraživanjem je također potvrđena slaba adherencija za pripravke željeza u skupini trudnica (7 studija s ukupno 1028 bolesnica) zbog nuspojava probavnog sustava. (24,25)

Dokazi koji bi potvrdili kako prelazak na drugi oralni pripravak željeza može smanjiti nuspojave su slabi. Iako meta-analizom nije potvrđeno, smanjenje doze katkad može povoljno utjecati na učestalost i izraženost nuspojava probavnog sustava. Smanjenje doze može biti jednako učinkovito u liječenju i popunjavanju zaliha željeza, a kao što su pokazala dva istraživanja provedena na pacijentima starijim od 80 godina ili trudnicama. Za potvrdu takvih rezultata nedostaju meta-analize. (24,26,27)

Pripravci željeza produljenog oslobađanja nisu pokazali terapijsko poboljšanje u odnosu na standardne oblike, a druga istraživanja nisu pokazala bolju podnošljivost. (25,28)

Bolesnicima koji se brinu zbog povećanja tjelesne težine tijekom liječenja oralnim pripravcima željeza, treba savjetovati da povećaju tjelesnu aktivnost nakon što se poboljšaju hematološki parametri i da ne konzumiraju visoko kaloričnu hranu. (24)

3.2.5. Utjecaj oralnih pripravaka željeza na razvoj infekcija

Prevalencija manjka željeza u majki i male djece često prelazi 50% u slabije razvijenim zemljama. Svjetska zdravstvena organizacija predlaže nadopunu željeza u trudnica i djece u slabije razvijenim zemljama gdje je prevalencija manjka željeza > 40%. Kako bi se prevladala slaba apsorpcija, obično se koriste pripravci s visoko topljivim oblicima željeza (željezov sulfat ili fumarat) i to u razmjerno visokim, nefiziološkim bolus dozama. Još prije desetak godina primjećeno je kako takav način nadomještanja željeza može dovesti do pojave ozbiljnih neželjenih događaja (hospitalizacija i smrt). Prvo je primjećena povezanost s većim morbiditetom i mortalitetom kod malarije, a kasnije se pokazao porast drugih infekcija u skupinama koje su primjenjivale željezo. Nije poznat točan mehanizam i koji mikroorganizmi mogu uzrokovati takve pojave. Međutim, poznato je da se željezo nalazi u središtu nadmetanja domaćin-patogen za nutritivne izvore. Mehanizmi obrane domaćina, koji nastoje uskratiti željezo patogenima, među najboljim su urođenim načinima obrane protiv infekcija, ali većina bakterijskih vrsta je razvila protuobrambene mehanizme za uzimanje željeza domaćinu. Takvi bakterijski mehanizmi uključuju receptore koji se vežu na transferin ili hemoglobin i niskomolekularne siderofore koji uzimaju željezo iz proteina domaćina ili iz niskomolekularnih kompleksa željeza. Pad serumske koncentracije željeza i narušena eritropoeza su poznati mehanizmi obrane u organizmu tijekom upale. Željezo mogu koristiti virusi, bakterije i paraziti za umnožavanje te se na taj način može pogoršati upalna bolest. (29,30)

Povećana pojavnost malarije, respiracijskih infekcija, teških proljeva i bolesti s vrućicom nepoznatog porijekla, koja je primjećena kod primjene željeza kod djece u Aziji i Africi,

potaknula je nova istraživanja. Ispitana je *ex vivo* karakteristika rasta određenih bakterija u serumu odraslih osoba. Uzorci su skupljeni prije i 4 sata nakon oralne primjene željeza u dozi 2 mg/kg u obliku željezova sulfata. *Escherichia coli, Yersinia enterocolitica* i *Salmonella enterica* serotip Typhimurium (gram-negativne bakterije) i *Staphylococcus epidermidis* (gram-pozitivna bakterija) pokazale su znatan rast u serumu prikupljenom nakon primjene pripravka željeza. Faktor rasta je bio u snažnoj korelaciji sa saturacijom transferina. Rast bakterije *Staphylococcus aureus*, koja preferira hemsko željezo, nije se promijenio. Podatci su pokazali kako već mala količina oralnog pripravka željeza visoke topljivosti, koji se najčešće koristi u slabije razvijenim zemljama, može potaknutu bakterijemiju ubrzavajući ranu fazu rasta bakterija prije uključivanja obrane imunosnog sustava. (29)

Otkriće hepcidina, kao glavnog regulatora metabolizma željeza, promijenilo je način shvaćanja metabolizma željeza i suplementaciju željezom. Hepcidin aktivno regulira apsorpciju željeza posebno tijekom upale. Dvostruka regulacija hepcidina, željezom i infekcijom, naglašava važnost potecijalnog negativnog učinka egzogenog željeza. Porast hepcidina u upalnim procesima ima potencijalno evolucijski značaj u smanjenju daljnje apsorpcije željeza iz crijeva kako bi se smanjila količina cirkulirajućeg željeza koje je potencijalna hrana za mikroorganizme. (29)

Željezo koje se apsorbira iz hrane, ili kad se željezov sulfat uzima uz hranu, oslobađa se znatno sporije te uzrokuje manja odstupanja u saturaciji transferina i količini željeza koje nije vezano za transferin. Takvi uvjeti su nepovoljniji za rast bakterija. U dijelovima svijeta gdje je slabo zastupljena ili preskupa hrana bogata željezom, suplementacija sa sporo oslobađajućim nanotehnološkim oblikom željeza (koja osigurava uvjete jednake željezu iz hrane) može biti siguran odabir te može dodatno smanjiti učinke neapsorbiranog željeza na mikrobiotu crijeva. (29)

Ljudsko crijevo je prirodno stanište velike i dinamične bakterijske zajednice. Glavne funkcije crijevne mikroflore uključuju utjecaj na epitel crijeva i imuni odgovor te zaštitu domaćina od kolonizacije patogenim mikroorganizmima. Višak željeza u crijevima može rezultirati povećanim rastom patogenih bakterija na štetu mikrobiote domaćina te na taj način povećati mogućnost nastanka infekcija. Kortman i suradnici su ispitali takvu pretpostavku. Niz bakterija je uzgajan u uvjetima sa smanjenom koncentracijom željeza te u uvjetima visoke koncentracije željezo citrata kako bi se otkrio utjecaj na rast bakterija, prianjanje na epitel, invaziju, translokaciju i oštećenje epitela *in vitro*. Translokacija i ispitivanje otpornosti epitela provedeno je na Caco-2 staničnoj liniji. Primjećeno je kako je rast *Salmonella typhimurium* i drugih patogena prisutnih u crijevima, povećan kod povećane koncentracije željeza. Također

je bilo povećano prianjanje navedenih bakterijskih vrsta na stanice epitela, ali isto nije bilo u slučaju nepatogene bakterije *Lactobacillus plantarum*. Prianjanje patogenih bakterija na stijenku crijeva značajno je u razvoju infekcije. Oštećenje je epitela također povećano u prisutnosti patogenih bakterija koje su rasle u uvjetima povišene koncentracije željeza. Istraživanjem je potvrđen konsenzus kako oralna suplementacija željezom nije potpuno bez rizika jer, osim što može potaknuti rast patogena, željezo može potaknuti virulenciju patogena prisutnih u crijevima. (31)

3.3. PARENTERALNI PRIPRAVCI ŽELJEZA

Posljednjih godina sve više raste broj indikacija za primjenu parenteralnog željeza. Parenteralne pripravke treba koristiti u bolesnika koji ne podnose ili ne mogu apsorbirati oralno željezo, odnosno u bolesnika s teškom sideropeničnom anemijom kroničnog tijeka koju nije moguće korigirati oralnim pripravcima. To uključuje bolesnike s uznapredovalim kroničnim zatajenjem bubrega na hemodijalizi i terapiji eritropoetinom, bolesnike nakon gastrektomije ili resekcije tankog crijeva, bolesnike s upalnim bolestima tankog crijeva koje zahvaćaju i njegov proksimalni dio i oboljele od malapsorpcijskog sindroma druge etiologije. Smatra se da je takav tip terapije pogodan i za bolesnike koji nisu adherentni za oralnu terapiju željezom (tablice 8 i 9). (6,7,32)

Nekoliko je razloga za uporabu intravenskog željeza u bolesnika s upalnim bolestima crijeva. Mnogi bolesnici imaju trajni gubitak krvi koji nadmašuje terapijske mogućnosti oralne primjene željaza, a uz već postojeće smetnje probavnog sustava, oralni se pripravci željeza slabo podnose. Oralno željezo može uzrokovati gastritis što može pogoršati postojeću bolest crijeva i promijeniti crijevnu mikrobiotu. Odgovor hepcidina kod anemičnih pacijenata s upalom (primjerice, upalna bolest crijeva) može inhibirati apsorpciju oralnog željeza. Osim toga, hepcidin utječe na homeostazu željeza u pacijenata s upalom (primjerice, suprimirano recikliranje željeza iz retikuloendotelnog sustava), a to posljedično može ograničiti suplementaciju oralnim i intravenskim željezom te može poslužiti za objašnjenje zašto takvi bolesnici imaju deficit željeza unatoč različitoj terapiji. (6,32)

Tablica 8. Karakteristike oralnih i intravenskih pripravaka željeza. (prilagođeno prema 33)

Karakteristike	Oralni pripravci željeza	intravenski pripravci željeza
Crijevna apsorpcija	- narušena uz istovremenu primjenu hrane (ovisi o pripravku) - narušena uz istovremenu primjenu lijekova (na primjer lijekovi koji smanjuju kiselost u probavnom sustavu) - usporena zbog povišenih vrijednosti hepcidina	- parenteralna primjena
Bioraspoloživost željeza	- može biti nedovoljna tijekom terapije faktorima koji stimuliraju eritropoezu	- uglavnom visoka
Sigurnost primjene	- česte nuspojave u probavnom sustavu (na primjer konstipacija, dispepsija, nadimanje, mučnina, proljev, žgaravica), a najčešće se javljaju kod primjene željezo sulfata	- dobar sigurnosni profil - rizik od rijetkih anafilaktičkih reakcija kod primjene pripravaka koji sadrže dekstran - rizik od rijetkih reakcija preosjetljivosti
Oksidativni stres	- može doći do zasićenosti transportnog sustava željeza, ako se brzo oslobodi, što može dovesti do oksidativnog stresa	- primjećen samo kod pripravaka manje stabilnosti koji mogu osloboditi slabije vezano željezo
Suradljivost	- slabija zbog više dnevnih doza i nuspojava u probavnom sustavu	- primjena od strane zdravstvenih radnika
Pogodnost	- primjena kod kuće	- primjena u zdravstvenoj ustanovi
Trošak	- niska cijena	- skuplje po pojedinačnoj dozi ali je potreban manji broj doza

Manjak željeza važan je klinički problem u kroničnoj bolesti bubrega, koji proizlazi iz više čimbenika izravno ili neizravno vezanih uz narušenu funkciju bubrega. Unos željeza prehranom može biti nedovoljan zbog lošijeg apetita ili posebnog režima prehrane s niskim udjelom proteina. Potencijalno se može pogoršati i kroničnim gubitkom krvi u probavnom sustavu izazvanog poremećenom funkcijom trombocita uslijed kronične bolesti bubrega. Kronična upala koja se često javlja potiče pojačanu sintezu hepcidina, a što negativno utječe na apsorpciju željeza. U bolesnika na hemodijalizi, redoviti gubitak krvi dodatno pojačava navedeni problem. Manjak je željeza posebno izražen u bolesnika koji primaju faktore za stimulaciju eritropoeze, a zbog povećanih potreba za željezom. (33)

Većina pacijenata sa srčanim zatajenjem u razvijenim zemljama, unatoč dovoljnom unosu željeza hranom, razvije manjak željeza. Poremećaj je homeostaze željeza u takvih pacijenata

složen i nije u potpunosti razjašnjen. Manjak željeza korelira sa smanjenim kapacitetom vježbanja i kvalitetom života, a ujedno je i pokazatelj lošijeg ishoda bolesti. Pokazalo se kako primjena intravenskih pripravaka željeza olakšava simptome zatajenja srca i poboljšava kapacitet vježbanja te kvalitetu života u bolesnika s kroničnim zatajenjem srca sa smanjenom ejekcijskom frakcijom i manjkom željeza. (34)

Tablica 9. Indikacije za primjenu intravenskih pripravaka željeza (prilagođeno prema 16)

Nakon gastrektomije/barijatrijske operacije
Anemija kod kronične bolesti bubrega
Crijevni malapsorpcijski sindromi
Anemija vezana za upalne bolesti
Upalne bolesti crijeva
Anemija kod karcinoma
Nepodnošenje oralnog željeza ili nesuradljivost za oralni način uzimanja
Željezo-refraktorna anemija manjka željeza
Nasljedna hemoragična teleangiektazija (Osler-Weber-Rendu-ova bolest) i angiodisplazija zbog drugog razloga (u slučajevima kad se oralno željezo ne podnosi ili nije dovoljno za liječenje)

Izazov u primjeni pareneteralnog željeza jest činjenica da je slobodno anorgansko željezo u feri obliku toksično s ozbiljnim i o dozi ovisnim štetnim učincima, a što bitno ograničava doze koje se mogu primijeniti. (7)

Reakcije na mjestu primjene lijeka (primjerice, obojenje, ekstravazacija, bol) mogu se pojaviti kod svih intravenskih pripravaka željeza. Takve reakcije su prijavljene u nešto manjem broju kod primjene željezove karboksimaltoze u kliničkim ispitivanjima. Obojenje područja može biti dugotrajno (nekoliko mjeseci) i može biti kozmetički problem. Incidencija pojave obojenja na mjestu injekcije, nakon primjene željezove karboksimaltoze, može se smanjiti uvođenjem u praksu ispiranje infuzijskog katetera fiziološkom otopinom prije izvlačenja igle kako bi se spriječilo istjecanje lijeka u potkožno tkivo. (16)

Dostupni intravenski pripravci željeza razlikuju se u biokemijskim karakteristikama, nuspojavama, doziranju. Pripravci parenteralnog željeza su *željezo dekstran*, *željezo glukonat*, *željezo saharoza*, *željezo karboksimaltoza*, *željezo izomaltozid* i *ferumoksitol* (tablica 10). Kako je slobodno željezo toksično, svi pripravci sadrže ugljikohidrate koji vežu elementarno željezo i sprečavaju neželjene reakcije. Postoje dva oblika intravenskog željeza. Jedan je

željezo koje se daje kao pojedinačna doza, a drugi su soli željeza (željezo glukonat i željezo saharoza) koje se primijenjuju kroz više doza za potpunu nadoknadu. Iz pripravaka u kojima se trovalentno željezo nalazi u obliku koloida, s jezgrom koju čini željezo oksihidroksid i sa ugljikohidratnim omotačem, bioaktivno se željezo produljeno oslobađa. (7)

Tablica 10. Intravenski pripravci željeza (prilagođeno prema 6)

Pripravak	**Uobičajena pojedinačna doza**
niskomolekularni željezo dekstran	1000 mg
feri glukonat	125 mg
željezova saharoza	300 mg
ferumoksitol	510 mg
željezova karboksimaltoza	1000 mg

Biološke razlike koje su uočene u sigurnosti primjene i djelotvornosti intravenskih pripravaka željeza proizlaze iz njihovih različitih fizičko-kemijskim značajki. Sve formulacije željeza pogodne za intravensku primjenu su koloidne suspenzije nanočestica željezo oksida. Veličina čestica iznosi od 5 do 40 nm. Nanočestice se sastoje od polinuklearne jezgre željezo oksihidroksida/oksida obložene ugljikohidratnom ovojnicom koja stabilizira jezgru i štiti nanočestice od daljnje polimerizacije. Takvi se kompleksi ponašaju kao prolijek jer željezo treba biti oslobođeno iz jezgre. (35,36)

Općenito se takvi kompleksi željeza mogu podijeliti na labilne i stabilne (razlika u kinetici; na primjer koliko brzo ligandi mogu utjecati na oslobađanje željeza) te slabe i jake (razlike u termodinamici; na primjer koliko jako su vezani ligandi i željezo te koliko je zbog toga potrebno energije da se otpusti ligand sa željeza). Postoje četiri tipa intravenskih pripravaka željeza. *Tip I* (primjerice, pripravci željezo dekstrana i željezo karboksimaltoza) jaki su i stabilni kompleksi, imaju veliku molekulsku masu i homogenost strukture. Takvi se kompleksi dobro podnose i u visokim dozama. *Tip II* (primjerice, željezo saharoza) polustabilan je i umjereno jak kompleks iz kojega se oslobađaju veće količine slabo vezanog željeza u krvotok. Takvi se kompleksi primjenjuju u manjim dozama te kroz dulje vrijeme u odnosu na tip I. *Tip III* i *tip IV* su labilni i slabi kompleksi čija primjena mora biti pod strogim nadzorom. (36)

Veličina čestica jezgre ima utjecaj na labilnost željeza; što je manja veličina veći je omjer površina/volumen te je zbog toga veća labilnost vezanog željeza. Naboj željeza također utječe

na labilnost. Dvovalentno željezo je kinetički reaktivnije nego trovalentno što znači da se Fe^{2+} lakše oslobađa s površine nanočestica i lakše reagira s okolnim česticama. (35)

Za izračun ukupnog manjka željeza često se koristi *Ganzonijeva jednadžba*:

Ukupna doza željeza [mg željeza] = tjelesna težina [(A)] [kg] x (ciljani Hb – izmjereni Hb)[(B)] [g/dl] x 2,4[(C)] + željezo za popunjavanje rezervi željeza u organizmu [(D)] [mg željeza]

Hb hemoglobin
(A) preporučuje se upotrijebiti bolesnikovu idealnu težinu ili težinu prije trudnoće
(B) za pretvorbu Hb [mM] u Hb [g/dl] treba pomnožiti Hb [mM] s faktorom 1,61145
(C) faktor 2,4 = 0,0034 x 0,007 x 10000
0,0034- količina željeza u hemoglobinu je 0,34%
0,07- volumen krvi je 70 ml/kg tjelesne težine ≈ 7% tjelesne težine
10 000- faktor konverzije 1 g/dl = 10000 mg/l
(D) za osobu s tjelesnom težinom iznad 35 kg zalihe željeza iznose 500 mg ili više (37)

Takva jednadžba ipak nije uvijek u kliničkoj primjeni jer je mnogi smatraju nepraktičnom djelomično i iz razloga što proizvođači preporučuju drugačije režime doziranja. U kliničkoj praksi doze se puno učinkovitije određuju prema odobrenim sažecima opisa svojstava lijeka. Također postoje preporuke za primjena 1000 mg kao doza nadopune. Bolesnici s ozbiljnijim anemijama zbog manjka željeza imaju manjak koji premašuje 1 g, pa je preporuka kontrolirati feritin 2-4 tjedna nakon infuzije željeza. Ako u tom razdoblju feritin ne poraste iznad 50 ng/dl, treba primjeniti još jednu dozu. Nakon što bolesnik primi intravenski pripravak željeza, potrebno je dugoročno praćenje. Feritin se treba kontrolirati svaka 3-4 mjeseca i ako se snizi ispod 50 ng/dl, treba ponoviti primjenu željeza. (6,8,32)

Istraživanje Kocha i suradnika navodi kako ukupna kumulativna doza intravenskog željeza od 1000 mg moguće nije dostatna za nadopunu željeza u većine bolesnika s anemijom zbog manjka željeza i kako je doza od 1500 mg bliža stvarnom manjku kod takvih bolesnika. Dodatno, 1500 mg željeza rezultira bržim i snažnijim porastom hemoglobina, što omogućava većem broju bolesnika da postignu ciljane vrijednosti hemoglobina i omogućava dulje vrijeme između ponovne primjene intravenskog željeza nego što je to slučaj kod doze od 1000 mg. Analiza i pregled literature, u tom radu, navodi kako je doza od 1500 mg intravenskog željeza prikladnija kod mnogih bolesnika s anemijom zbog manjka željeza nego doza od 1000 mg koja se uobičajeno koristi. U tom području su potrebne dodatne studije kod različitih tipova bolesnika u svrhu potvrde takvih navoda. (32)

Željezo dekstran stabilan je kompleks feri oksihidroksida i polimera dekstrana koji sadržava 50 mg elementarnog željeza/ml otopine. Može se primijeniti dubokom intramuskularnom ili sporom intravenskom injekcijom, no prevladava intravenski način primjene. Intravenskom

primjenom se isporučuje cjelokupna doza željeza izravno u krvotok, a izbjegavaju se bol i obojenost tkiva na mjestu primjene što se događa razmjerno često pri intramuskularnoj primjeni. Nuspojave intravenskog željezo dekstrana uključuju glavobolju, omaglicu, vrućicu, bolove u zglobovima, mučninu i povraćanje, bolove u leđima, crvenilo lica, urtikariju, bronhospazam i, vrlo rijetko, anafilaktičnu reakciju i smrt. S obzirom na rizik od reakcija preosjetljivosti, prije svake primjene željezo dekstrana preporučuje se najprije primijeniti malu „testnu“ dozu, a za tu vrijednost se kasnije smanji primjenjena doza. Ako se lijek primjenjuje kao spora infuzija, javljaju se rani znaci alergijske reakcije kao kod primjene testne doze. Bolesnici s jasnom anamnezom alergija i bolesnici koji su prethodno već primali željezo dekstran imaju veći rizik pojave reakcija preosjetljivosti. Danas na tržištu postoje samo pripravci s dekstranom male molekulske mase, dok su visokomolekulski dekstrani povučeni zbog većeg rizika od anafilaksije. U slučaju prve pojave blagih reakcija preosjetljivosti uputno je prekinuti infuzijsku primjenu. Kada se simptomi povuku nastavlja se sporija infuzija. U slučaju ozbiljnijih reakcija preosjetljivosti nadoknađuje se tekućina i provodi liječenje kortikosteroidima. Primjena difenhidramina se mora izbjegavati jer može pogoršati stanje. (6)

Željezova saharaoza je jedan od najčešće primjenjivanih pripravaka, a čini ju polinuklearni kompleks željezova (III) hidroksida obložen nekovalentno povezanim molekulama saharoze. Struktura polinuklearnog kompleksa željeza slična je strukturi kompleksa feritina. Namjena kompleksa je da na kontrolirani način u organizmu osigura iskoristivo željezo za prijenos (tj. transferin) i proteine za pohranu (tj. feritin). Nakon intravenske primjene, polinuklearno željezo iz kompleksa preuzima uglavnom retikuloendotelni sustav u jetri, slezeni i koštanoj srži. U drugom koraku, željezo se upotrebljava za sintezu hemoglobina, mioglobina i enzima koji sadrže željezo ili se pohranjuje prvenstveno u jetri u obliku feritina. Može se primjeniti maksimalna pojedinačna doza od 200 mg kao spora intravenska injekcija uz minimalno trajanje 10 minuta ili kao infuzija gdje je maksimalna doza 500 mg (za osobe čija je tjelesna težina > 70 kg) ili 7 mg željeza/kg tjelesne težine (za osobe čija je tjelesna težina ≤ 70 kg) primijenjena minimalno kroz 3,5 sata. Spora intravenska injekcija se može primijeniti najviše 3 puta na tjedan, a infuzija jedanput na tjedan. Primjena lijeka moguća je i u vensku liniju dijalizatora. Nuspojave su vrlo rijetke, ukupno oko 38 na milijun primijenjenih doza i 0,6 na milijun životno ugrožavajućih. Najčešće prijavljene nuspojave su: disgeuzija, hipotenzija, hipertenzija, mučnina, reakcije na mjestu primjene injekcije/infuzije (bol, nadraženost,

ekstravazacija, promjena boje, hematom, pruritis). Rizik od reakcija preosjetljivosti je manji nego što je kod primjene željezo dekstrana velike molekularne mase. (7,8,38)

Željezova karboksimaltoza, novija formulacija, kompleks je koji sadrži jezgru željezova hidroksida stabiliziranu ugljikohidratnim omotačem. Spoj je osmišljen tako da na kontrolirani način osigura iskoristivo željezo za stanice retikuloendotelnog sustava i proteine koji vrše prijenos i skladištenje željeza (transferin i feritin), a s minimalnim rizikom oslobađanja velike količine željeza u serum. (16)

Lijek se primjenjuje samo intravenski- injekcija, infuzija ili tijekom hemodijalize. Maksimalna pojedinačna doza je 1000 mg ili 15 mg željeza/kg tjelesne težine (za primjenu intravenskom injekcijom) ili 20 mg željeza/kg tjelesne težine (za primjenu intravenskom infuzijom), primijenjena kao infuzija kroz minimalno 15 minuta i najviše jedanput na tjedan. Lijek ima vrlo nizak imunogeni potencijal i zbog toga nema predispozicije za visok rizik anafilaktičkih reakcija. Kod primjene nije potrebna testna doza. (16,39)

Većina studija je pokazala da liječenje željezovom karboksimaltozom daje brži odgovor nego željezov sulfat. Željezova karboksimaltoza pokazala se znatno učinkovitija od željezova sulfata, temeljeno na rastu koncentracije hemoglobina u bolesnika s kroničnom bolešću bubrega koji nisu ili jesu na dijalizi, u žena s obilnim menstrualnim krvarenjem, nakon poroda, te u bolesnika s karcinomom kolona. Primjećeno je kako su se kvaliteta života bolesnika s kroničnim zatajenjem srca te simptomi i podnošenje fizičkih napora popravili nakon primjene lijeka. Najčešće prijavljena nuspojava je mučnina. (8,16,39,40,41)

Željezov (III) izomaltozid je također novija formulacija parenteralnog željeza. To je koloid u kojem je željezo čvrsto vezano u sferoidne čestice željezo-ugljikohidrat. Čestice su građene od jezgre koju čini trovalentno željezo i ugljikohidratni omotač kojeg čini izomaltozid, a koji okružuje i stabilizira jezgru. Struktura nalikuje feritinu. Način primjene jednak je kao i kod željezove karboksimaltoze. Najveća pojedinačna doza intravenske bolus injekcije je 500 mg primjenjena do 3 puta tjedno. Kada se koristi kao intravenska infuzija, ukupna doza potrebnog željeza može se primjeniti kao jednokratna infuzija do 20 mg željeza/kg tjelesne težine, a ako ukupna doza prelazi 20 mg željeza/kg tjelesne težine tada se doza mora podijeliti u dvije primjene. (8,37)

Ferumoksitol je koloidni kompleks željeza i ugljikohidrata. Uključuje čestice željezovog oksida koje imaju jezgru od željezovog oksida te ovojnicu od poliglukoza-sorbitola i karboksimetil etera. Ovojnica izolira bioaktivno željezo od komponenti plazme, dok kompleks željeza i ugljikohidrata ne uđe u makrofage retikuloendotelnog sustava jetre, slezene i koštane srži. Lijek se smije primjeniti samo kao intravenska infuzija. (42)

Preporuka je da se svakog bolesnika, koji prima intravenski pripravak željeza, treba nadzirati najmanje 30 minuta od primanja injekcije s ciljem opažanja nuspojava. Testna doza je obavezna samo kod primjene željezo dekstrana. (37,38,39)

U bolesnika koji kronično primaju parenteralno željezo treba redovito kontrolirati razine zaliha željeza kako bi se izbjeglo preopterećenje željezom. Za razliku od oralnih pripravaka, gdje su na snazi regulacijski mehanizmi koji nadziru apsorpciju željeza iz crijeva, parenteralnim pripravcima može se isporučiti doza veća od one koja se može sigurno pohraniti u tjelesnim zalihama željeza. Stupanj popunjenosti zaliha može se procijeniti na temelju serumskih koncentracija feritina i stupnja zasićenosti transferina što se određuje kao omjer ukupne serumske koncentracije željeza i ukupnog kapaciteta vezanja željeza (TIBC). (7)

Intravenski pripravci željeza trebaju se primjenjivati s oprezom jer mogu potaknuti stvaranje reaktivnih vrsta kisika (engl. *reactive oxygen species*; ROS). Željezo katalizira pretvorbu endogenog vodikovog peroksida u hidroksi radikal ($OH^{\cdot}$), koji je najviše rektivnan i citotoksičan od svih poznatih slobodnih radikala. (8)

3.3.1. Sigurnosni aspekti primjene intravenskih prepravaka željeza

Anemija zbog manjka željeza javlja se uz niz drugih bolesti; primjerice kronično zatajenje bubrega, kronično zatajenje srca i karcinom. Anemija je loš prognostički faktor kod pacijenata s tumorima ili srčanim zatajenjem. U takvih bolesnika, ali i onih s upalnim bolestima crijeva i trudnica, intravensko željezo je pokazalo bolji učinak. Ipak postoji zabrinutost zbog sigurnosti primjene intravenskog željeza i to najviše zbog anafilaktičkog šoka. Kod novijih pripravaka ona nije toliko učestala kao kod starijeg pripravka, željezo dekstran visoke molekularne mase. (43)

Drugi predmet zabrinutosti je mogućnost da intravensko željezo izazove oštećenje endotela te potakne nastanak ateroskleroze preko oksidativnog stresa. Podatci su uglavnom dobiveni iz laboratorijskih istraživanja, *in vitro* i *in vivo*. Klinički značaj takvih saznanja još nije poznat. Ono što još zabrinjava je mogućnost da intravensko željezo može potaknuti nastanak infekcija služeći kao izvor željeza za patogene bakterije. Eksperimentalni podatci ukazuju da liječenje željezom može smanjiti kemotaksiju, fagocitozu te na taj način ograničiti mogućnost kontrole infekcije. (43)

Meta-analiza sigurnosti intravenskih pripravaka željeza provedena je na 103 randomizirana klinička ispitivanja, objavljena u razdoblju od 1966. godine do 2013. godine. Studijom je bilo ukupno obuhvaćeno 10390 pacijenata liječenih željezom, a rezultati su uspoređivani s

pacijentima liječenim oralnim prepravcima željeza, placebom, bez terapije i intramuskularnom primjenom željeza. Zaključak je da primjena intravenski pripravaka željeza nije povezana s porastom ozbiljnih nuspojava (štetnih događaja). Kada su pojedinačno promatrani komorbiditeti, pokazalo se kako je čak došlo do smanjene pojavnosti ozbiljnih nuspojava u skupini bolesnika s kroničnim zatajenjem srca. Neki oblici intravenskog željeza su dodatno pokazali manje ozbiljnih nuspojava. Nuspojave probavnog sustava su smanjene, a rizik prekida terapije je niži kod intravenskih pripravaka željeza. Pokazalo se kako nema povećanog rizika od pojave infekcija, a smatra se da je to rezultat male količine slobodnog željeza u slučaju novih oblika intravenskog željeza. Autori smatraju kako i dalje postoji otpor da se intravensko željezo uvrsti u standardno liječenje manjka željeza i drugih poremećaja eritropoeze uzrokovanih manjkom željeza te kako ga treba razmotriti kao alternativu transfuziji eritrocita. (43)

3.3.2. Primjena intravenskih pripravaka željeza kod trudnica

Trudnoća je, nakon menoragije, glavni uzrok pojave anemije u žena. U trudnoći je potrebno više željeza zbog rasta ploda, razvoja posteljice i volumena eritrocita majke. Smatra se kako je prevalencija anemije u trudnoći od 5,7% u razvijenim zemljama do čak 75% u zemljama u razvoju. (44,45)

Prema smjernicama različitih društava, željezova karboksimaltoza, može se koristiti u terapiji anamije zbog manjka željeza trudnica. Froessler i suradnici su manjim prospektivnim opservacijskim istraživanjem pokazali kako je željezova karboksimaltotza sigurna i učinkovita terapija u korekciji anemije zbog manjka željeza u trudnica. U istraživanju nije prijavljena nijedna ozbiljna nuspojava. Prednost takvog pripravka željeza je mogućnost primjene većih doza što je jednostavnije za pacijentice. Također je primjećeno kako je moguće brzo poboljšati koncentraciju hemoglobina što je bitno kada se anemija otkrije kasnije u trudnoći. (44,46)

Sindrom nemirnih nogu (engl. *restless legs syndrom*; RLS) je karakteriziran potrebom za pomicanjem nogu koji se pogoršava u mirovanju, uglavnom navečer ili noću, a poboljšava kod kretanja. Većina bolesnika također ima pojavu periodičkog pokretanja udova tijekom sna, nesanicu i znatno smanjenu kvalitetu života. (44)

Polovicom prošlog stoljeća primjećeno je kako je trudnoća faktor rizika za razvoj RLS. Otada je nekoliko epidemioloških studija pokazalo isto. Vrhunac pojavnosti je u trećem tromjesečju. Smatra se kako se RLS javlja u 10-30% trudnica s najvećim učinkom na kvalitetu sna i opće stanje. Iako simptomi obično nestaju nakon poroda, žene koje su iskusile RLS tijekom

trudnoće, imaju kasnije u životu 3-4 puta veću mogućnost za pojavu RLS. Točan mehanizam nastanka RLS u trudnoći nije poznat, ali se smatra da je povezan s genetskim, metaboličkim i hormonskim čimbenicima kao što su manjak željeza i povišene vrijednosti estradiola. Željezo je kofaktor u sintezi dopamina te zbog toga, sinteza dopamina, može biti smanjena kod niske razine željeza. (44)

Prema Europskim smjernicama, prva linija liječenja RLS su dopaminski agonisti čija se uporaba ne preporučuje u trudnoći zbog mogućeg štetnog utjecaja na plod. Ne postoji odobrena terapija za RLS u trudnoći. Pripravci željeza su potencijalni lijekovi za liječenje RLS u trudnica, a jedan od njih je i željezova karboksimaltoza. (44)

Istraživanjem na malom broju žena (19) pokušalo se utvrditi je li željezova karboksimaltoza učinkovit i siguran lijek za primjenu tijekom trećeg tromjesječja trudnoće u trudnica s RLS i manjkom željeza. Rezultati su pokazali kako je liječenje takve indikacije u trudnoći sigurno i potencijalno učinkovito u poboljšanju umjerenih do teških simptoma RLS u trudnica s manjkom željeza ili anemijom. U obzir treba uzeti i potencijalni placebo učinak. U budućnosti su potrebne studije s većim uzorkom i kontrolnom skupinom ispitanica. (44)

3.3.3. Primjena intravenskih pripravaka željeza kod djece

Anemija zbog manjka željeza je osobito česta kod male djece, adolescentica, pacijenata s upalnim bolestima crijeva i kroničnog zatajenja bubrega. Kod male djece se anemija najčešće javlja zbog slabog uzimanja željeza putem hrane, koje je rezultat produljenog dojenja i/ili konzumacije velike količine kravljeg mlijeka. Kod adolescentica se anemija najčešće javlja zbog redovitog menstrualnog krvarenja i/ili česte pojave disfunkcionalnog krvarenja iz maternice, uz slabu konzumaciju željaza u hrani što ne može pratiti zahtjeve organizma u fazi rasta. Dodatni problem kod adolescentica predstavlja pretilost. Anemija zbog manjka željeza u djece povezana je s neurokognitivnim oštećenjem pa se kod adolescentica javljaju umor i slaba koncentracija. (47,48)

U liječenju anemije u djece najčešće se koriste oralni pripravci željeza. Intravenski pripravci željeza se rijetko koriste u liječenju anemije zbog manjka željeza u djece, iako potpuno zaobilazi crijevni put apsorpcije hepcidin-feroportin. Zbog zabrinutosti oko sigurnosti primjene, visoke cijene i potrebe za primjenom lijeka izvan odobrenog indikacijskog područja, primjena intravenskog željeza je najčešće ograničena na upalne bolesti crijeva i kroničnu bolest bubrega (tablica 11). (47,48)

Retrospektivnim kohortnim istraživanjem na 72 djece je ispitana učinkovitost i pojava nuspojava kod primjene željezove karboksimaltoze kao kratkotrajne intravenske infuzije. U

istraživanje su bila uključena djeca sa različitim dijagnozama. Pokazalo se kako je lijek siguran i učinkovit za primjenu kod djece koja nisu dobro reagirala na oralnu terapiju željezom. Gotovo svi ispitanici (98%) su pokazali poboljšanje hematoloških parametara, a samo 16% ih je iskusilo neku nuspojavu. Sve nuspojave su bile blage i prolaznog karaktera. (48)

Tablica 11. Indikacije za uporabu intravenskih pripravaka željeza u djece (prilagođeno prema 47)

Nemogućnost gutanja oralnog željeza
Neuspjeh oralne terapije željezom slaba suradljivost pacijenta (na primjer zbog lošeg okusa) nuspojave (uglavnom probavnog sustava) potreba za dugotrajnom terapijom
Neodgovarajuća apsorpcija željeza u probavnom sustavu (na primjer zbog neliječene celijakije, upalne bolesti crijeva i slično)
Stalan gubitak krvi iz probavnog sustava
Potreba za brzom korekcijom anemije (na primjer prije elektivnog kirurškog zahvata)
Funkcionalni manjak željeza odnosno nedovoljan unos željeza u eritroidni prekursor unatoč dovoljnim tjelesnim zalihama (na primjer reumatoidni artritis, kronična bolest bubrega)

3.3.4. Usporedba primjene oralnih i intravenskih pripravaka željeza u liječenju anemije kod upalnih bolesti crijeva

Anemija je najčešća komplikacija upalnih bolesti crijeva (engl. *inflamatory bowel disease*; IBD) izvan probavnog sustava te obično pogoršava tijek bolesti i kod ulceroznog kolitisa i Chronove bolesti. Javlja se kod otprilike 20% bolesnika te uglavnom predstavlja kombinaciju anemije manjka željeza i anemije kronične bolesti. Ostali, manje česti, uzroci su manjak vitamina B_{12} i folne kiseline te štetni učinci lijekova. (49)

Nadopuna željeza se savjetuje svim bolesnicima s IBD, kad je prisutna anemija zbog manjka željeza. (49)

U metaanalizi 5 studija kojima je bilo obuhvaćeno 694 bolesnika s IBD uspoređivana je učinkovitost oralnog i intravenskog željeza. Intravenski pripravci željeza su se pokazali učinkovitiji od oralnih. Prekid terapije zbog nuspojava ili nepodnošenja također je manji kod intravenskih pripravaka željeza. Ozbiljne nuspojave su bile češće prijavljivane u pacijenata

koji su primali intravensko željezo, ali se pokazalo kako nisu povezani s primjenjenim lijekom. (49)

3.3.5. Utjecaj intravenskih pripravaka željeza na infekcije

Anemija zbog kronične bolesti ili anemija kod upale je druga najčešća anemija. Takva vrsta anemije može se javiti kod prethodno zdravih osoba ili dodatno kod već postojeće anemije zbog manjka željeza kao odgovor na povišene razine citokina i upalu. Upalni citokin interleukin-6 povećava ekspresiju hepcidina, a kao odgovor hepcidin se veže na feroportin 1 te uzrokuje njegovu razgradnju. Posljedica toga je željezo zarobljeno u stanicama za pohranu i nemogućnost apsorpcije željeza u crijevima. Zbog toga dolazi do pada serumske koncentracije željeza. (30)

Kod bolesnika koji imaju anemiju zbog upale, liječenje primarne bolesti je prioritet. Kao što je već i navedeno, uporaba oralnog željeza u stanjima upale predstavlja problem jer se oralno primjenjeno željezo ne može apsorbirati ili osloboditi iz zaliha željeza. Primjena intravenskog željeza kod bolesnika koji imaju anemiju zbog upale je u fazi kliničkih istraživanja. Ako labilno vezano željezo može povećati upalni odgovor, postavlja se pitanje kako farmaceutski oblici koji sadrže komplekse velikih molekula mogu utjecati na razvoj infekcije i stanja upale. (30)

Lofruthe i suradnici su ispitali učinkovitost intravenskog pripravka željeza, željezove karboksimaltoze u liječenju anemije zbog upale i promjeni upalne reakcije na modelu miševa. Anemija zbog upale je bila uzrokovan bakterijom *Brucella abortus*. Provedena su dva ispitivanja U prvom je kratko nakon unošenja bakterije (2 sata) primjenjen intravenski pripravak željeza. U drugom su ispitivanju bile dvije grupe miševa (kod jedne je izazvana anemija zbog manjka željeza prehranom sa smanjenim udjelom željeza) kojima je također primjenjena *B. abortus,* a 14 dana nakon toga i intravensko željezo. Nakon primjene željezove karboksimaltoze došlo je do rasta koncentracije željeza u serumu te nije došlo do povećanja upalnog odgovora. Rezultati ispitivanja na animalnom modelu miša pokazuju kako taj pripravak može biti terapijska opcija u budućnosti. (30)

Istraživanje na glodavcima je korisno za bolje razumijevanje patofiziologije željeza i infekcije, za promatranje statusa željeza u prehrani, homeostaze željeza i učinka na hematopoezu. Ograničenje takvog istraživanja je nemogućnost izravne ekstrapolacije rezultata istraživanja s animalnog modela na čovjeka. Uz to bakterija *B. abortus*, koja je korištena u istraživanju, uništena je toplinom te se takva ne može replicirati. Stoga bi idući korak trebale

biti studije sa živim bakterijama. Na temelju takvog istraživanja se ne može zaključiti kako se intravensko željezo može koristiti u pacijenata s upalom ili infekcijom. (30)

3.4. ŠTETNI UČINCI ŽELJEZA

Željezo se može prekomjerno nakupljati zbog mutacije HFE gena koji regulira apsorpciju nakon oralne primjene ili u slučaju intravenske primjene u količinama koje nadmašuju kapacitet eliminacije organizma. Prekomjerno nakupljanje željeza u parenhimskom tkivu uzrokuje oštećenje, odnosno disfunkciju organa u konačnici. Šećerna bolest uslijed oštećenja gušterače i ciroza jetre primjeri su bolesti koje nastaju kao posljedica prekomjernog nakupljanja željeza. (50)

Sindromi nakupljanja željeza mogu biti genetski ili stečeni. Hemokromatoza je rezultat mutacije HFE gena koja uzrokuje prekomjernu apsorpciju željeza. Preopterećenje željezom se također može javiti u pacijenata kojima su potrebne česte transfuzije eritrocita zbog nasljednih ili stečenih poremećaja; primjerice, anemija srpastih stanica, talasemija ili mijelodisplastični sindrom. (50,51)

Poremećaji koji mogu rezultirati nakupljanjem željeza događaju se na dva mjesta u organizmu. Jedan oblik je narušena regulacija hepcidinom kontolirane apsorpcije u probavnom sustavu koja dovodi do povećanja koncentracije željeza u serumu. Takvo stanje često može biti rezultat mutacije gena; primjerice, naslijedna hemokromatoza. Drugi oblik je preopterećenost željezom u terapiji transfuzije eritrocita gdje se hemoglobinsko željezo iz eritrocita unešenih transfuzijom, dominantno nakuplja u retikuloendotelnom sustavu. (51)

Željezo primjenjeno transfuzijom zaobilazi put apsorpcije u crijevima kojeg regulira hepcidin. Povećana koncentracija željeza u krvi koja nastaje zbog kroničnih transfuzija eritrocita, prelazi kapacitet vezanja transferina i drugih proteina što rezultira povećanjem udjela slobodnog željeza koje nije vezano za transferin. Nakupljanje željeza u jetri, srcu, središnjem živčanom sustavu i endokrinim organima može dovesti do oštećenja organa. Osobito željezo koje nije vezano za transferin potiče nastanak slobodnih radikala, a dokazano je kako može dovesti do oštećenja organa na staničnoj razini. (51)

3.4.1. Akutna toksičnost željeza

Akutna toksičnost željeza opažena je gotovo isključivo u male djece koja slučajno popiju tablete željeza. Odrasli mogu konzumirati velike doze oralnog željeza bez ozbiljnih

posljedica, ali u djece već i doze od 10-ak tableta bilo kojeg od dostupnih oralnih pripravaka željeza mogu biti letalne. U djece koja se otruju željezom pojavljuje se nekrotizirajući gastroeneteritis s povraćanjem, abdominalnim bolovima, krvavim proljevom, letargijom, dispnejom i šokom. Nakon toga može uslijediti poboljšanje stanja, ali zatim nastupe teška metabolička acidoza, koma i smrt. U takvim je slučajevima potrebno hitno liječenje. Ispiranje cijeloga crijeva ima svrhu odstraniti sav neapsorbirani sadržaj željeza. Deferoksamin kao potentni kelator željeza služi za vezanje željeza u sistemskoj cirkulaciji i poticanje njegova izlučivanja mokraćom i stolicom. Nužno je i adekvatno suportivno liječenje krvarenja iz probavnog sustava, metaboličke acidoze i šoka. (7)

3.4.2. Kronična toksičnost željeza

Kronična toksičnost željeza se najčešće opaža u bolesnika s nasljednom hemokromatozom te u bolesnika koji dobivaju brojne transfuzije eritrocita tijekom duljeg razdoblja. Kronično opterećenje željezom u odsutnosti anemije najučinkovitije se liječi flebotomijom. Kelacija željeza parenteralnom primijenom deferoksamina manje je djelotvorna, rizičnija, skuplja i kompliciranija, ali to je jedini izbor za liječenje preopterećenja željezom koje se ne može korigirati flebotomijom. Kelator željeza za oralnu primjenu *deferasiroks* također je odobren za liječenje hemokromatoze. (7)

3.4.3. Oksidacijski i nitrozativni stres

Fiziološki važne reaktivne vrste kisika i reaktivne vrste dušika (engl. *reactive nitrogen species*; RNS) uključuju superoksid ($O_2^{\cdot -}$), dušikov monoksid (dušikov oksid; $NO^{\cdot}$), hidroksil radikal ($HO^{\cdot}$), trioksidkarbonat ($^{\cdot}1^{-}$)($CO_3^{\cdot -}$), dušikov dioksid ($NO_2^{\cdot}$), hidrogen peroksid (H_2O_2), peroksinitrit ($ONOO^-$) i oksidoklorat (1^-)(OCl^-, hipoklorit). Koncentraciju tih tvari u uskom rasponu održava ravnoteža između stvaranja i odstranjivanja uz pomoć enzimskih antioksidansa; primjerice, superoksid dismutaze (SOD), glutation peroksidaze (GPx) i katalaze ili neenzimskih antioksidansa; primjerice, askorbinske kiseline (vitamin C), α-tokoferola (vitamin E), glutationa (GSH), urata, karotenoida, cisteina, bilirubina i flavonoida. Željezo ima središnju ulogu u stvaranju i uništavanju takvih vrsta; katalizira Fentonovu reakciju kojom može nastati $HO^{\cdot}$, ima velik utjecaj na nastanak $NO^{\cdot}$ te sveprisutan antioksidacijski enzim katalaza sadrži hem. Zbog toga poremećaj homeostaze željeza na različite načine može uzrokovati oksidacijski/nitrozativni stres. U terapiji željezom (oralna ili intravenska) može nastupiti oksidacijski stres, a u nekim stanjima u kojima je potrebno

primijeniti terapiju željezom (primjerice, u hemodijalizi, upalnim bolestima crijeva, karcinomima i trudnoći) već je prisutno stanje oksidacijskog stresa. (52)

Znatne razlike u fizičko-kemijskim značajkama oralnih i intravenskih pripravaka željeza rezultiraju različitom farmakodinamikom i farmakokinetikom željeza. Sklonost oralnih pripravaka željeza za uzrokovanjem oksidacijskog stresa ovisi o kinetici prijenosa željeza kroz sluznicu crijeva, raspodjeli željeza u tkivu i obimu prijenosa željeza iz lumena crijeva u krv. Soli željeza koje se brzo apsorbiraju rezultiraju visokom koncentracijom željeza u serumu i zasićenjem transferina, odnosno povećanim udjelom slobodnog željeza koje može potaknuti oksidacijski stres. S druge strane, željezo kompleksirano polimaltozom uglavnom se postupno apsorbira uslijed čega je udjel slobodnog željeza u sistemskoj cirkulaciji zanemariv. (52)

Mogućnost da će intravenski pripravak željeza izazvati nastanak oksidacijskog/nitrozativnog stresa ovisi o nizu čimbenika koji uključuju stabilnost kompleksa, ugljikohidratni dio i veličinu čestica te medicinsko stanje zbog kojeg se bolesnik liječi. Labilniji i slabiji kompleksi sadrže veće količine labilno vezanog željeza koje potencijalno mogu povećati udjel slobodnog željeza u sistemskoj cirkulaciji, odnosno uzrokovati oksidacijski stres. Kako bi se to izbjeglo takve pripravke željeza treba primjenjivati u malim pojedinačnim dozama i kroz dulje vremensko razdoblje. Nasuprot tome, stabilniji kompleksi imaju manje labilno vezanog željeza zbog čega je manja vjerojatnost pojave željeza koje nije vezano za transferin čak i u slučajevima primjene visokih pojedinačnih doza. Novije studije pokazuju da primjena stabilnih i velikih kompleksa željezo-ugljikohidrat može dovesti do oksidacijskog i nitrozativnog stresa, iako su mehanizmi njihovog nastanka uglavnom nepoznati. Od velikog je značaja razumijevanje potencijalnih mehanizma kojima različiti kompleksi željeza mogu utjecati na nastanak oksidansa s ciljem dodatnog unaprijeđenja djelotvornosti i sigurnosti primjene pripravaka željeza. (52)

Anemija zbog manjka željeza utječe na mnoge esencijalne enzime koji sadrže željezo te može na nekoliko načina uzrokovati oksidacijski stres. Otkriveno je kako je aktivnost antioksidacijskih enzima eritrocita (superoksid dismutaze i katalaze) te razina glutation peroksidaze znatno snižena u bolesnika s anemijom. Nalazi se znatno poboljšavaju nakon terapije željezom. Također je primjećeno kako terapija željezom rezultira smanjenjem oksidacijske aktivnosti i povećanjem ukupnog antioksidacijskog kapaciteta. Anemija zbog manjka željeza utječe i na pojačano stvaranje reaktivnih dušikovih vrsta. (52)

Soli Fe^{2+} (primjerice, sulfat, fumarat i glicinat) često se povezuju uz klinički značajne nuspojave probavnog sustava koje su najvjerojatnije izazvane oksidacijskim stresom u crijevu učinkom željeza. (52)

Malo je poznato o potencijalu željeza u poticanju stvaranja RNS te nitrozativnog stresa, ali kako je metabolizam željeza i RNS usko vezan može se očekivati kako će oralna terapija željezom izazvati pojavu nitrozaktivnog stresa. (52)

$O_2^{\cdot -}$ i $NO^{\cdot}$ se enzimski proizvode u malim količinama u normalnom staničnom matabolizmu, i zajedno s H_2O_2, koji nastaje dismutacijom $O_2^{\cdot -}$, takve vrste imaju značajnu ulogu u staničnoj signalizaciji i metabolizmu. U stanju upale, zbog oksidacijskog naleta aktiviranih neutrofila i makrofaga, mogu se drastično povećati koncentracije $NO^{\cdot}$ i $O_2^{\cdot -}$, a što može dalje potaknuti nastanak još reaktivnijih vrsta kao na primjer $ONOO^-$. U takvim je uvjetima antioksidacijski zaštitni kapacitet preopterećen i nastupa biološko oštećenje lipida, proteina i DNA, odnosno stanje oksidacijskog ili nitrozativnog stresa. (52)

Nastanak $O_2^{\cdot -}$ i $NO^{\cdot}$ može čak i u normalnim uvjetima nadjačati antioksidacijski kapacitet, što rezultira oksidacijskim stresom. Kod čovjeka se, oksidacijski i/ili nitrozativni stres veže uz mnoge bolesti i stanja kao na primjer karcinom, dijabetes, Parkinsonova bolest, Alzheierova bolest, ateroskleroza, zatajenje srca, infarkt miokarda ili shizofrenija. Biološko starenje se također dovodi u vezu s nakupljanjem oksidiranih biomolekula u mnogim tkivima (tablica 12).

Tablica 12. Potencijalni oksidacijski učinci željeza (prilagođeno prema 33)

Cilj	Učinak	Potencijalne posljedice
Lipidi	Katalizira oksidacijsku razgradnju lipida, što rezultira lančanom rekcijom lipidne peroksidacije u staničnim membranama, fibroblastima i makrofagima. Mitohondriji su posebno osjetljivi na lipidnu peroksidaciju.	Može doći od promjena u propusnosti stanične membrane do lize stanice. Oksidacija lipoproteina male gustoće može potaknuti aterosklerozu.
DNA	Oštećenje sastavnih dijelova DNA je ovisno o dozi, a moguće dodatno izazvano askorbinskom kiselinom.	Oštećenje baza, šećera, oštećenje veza.
Imunološki sustav	Mehanizam slabo poznat, ali neki oralni pripravci mogu utjecati na različite stanice imunosnog sustava.	Slab imuni odgovor može potencijalno dovesti do jače infekcije.
Želučana sluznica	Oštećenje želučanog epitela	Ulceracije i erozije želuca vode do nuspojava.

Jedna od glavnih značajki željeza, i za ulogu u organizmu i za toksičnost, je mogućnost da sudjeluje u redoks ciklusu u fiziološkim uvjetima. Željezo je također esencijalni element brojnih enzima. Veže ga se i za učinkovit imunosni odgovor protiv različitih patogena. Ali

zbog mogućnosti sudjelovanja u redoks ciklusu, može potaknuti stvaranje $HO^{\cdot}$ ili reaktivnog više oksidiranog stanja željeza (Fentonovom reakcijom). Kako bi se izbjegla toksičnost, željezo uvijek mora biti vezano u neaktivnom neredoks obliku, kao što je na primjer u transferinu i feritinu. (52)

Međudjelovanje željeza s H_2O_2 i $O_2^{\cdot -}$ je složen proces jer takve vrste imaju važnu ulogu u metabolizmu željeza. Kompleksna interakcija također postoji između metabolizma željeza, $NO^{\cdot}$ i u manjoj mjeri $ONOO^-$. $NO^{\cdot}$ ima veliki afinitet za Fe^{2+} i zbog toga reagira s proteinima koji sadrže željezo i utječe na njihovu aktivnost. Stanični sadržaj željeza utječe na aktivaciju makrofaga i funkcije inhibirajući aktivnost stimulirajućeg signala citokina i izravno utječe na ekspresiju sinteze inducibilnog dušikova oksida i potičući ekspresiju protuupalnog citokina interleukin-10. Iz svega navedenog može se zaključiti kako previše ili premalo željeza može biti štetno. (52)

Postoji niz dokaza koji opisuju ulogu ROS i RNS u različitim fiziološkim i patološkim uvjetima. Fizičko-kemijska svojstva i reaktivnost $O_2^{\cdot -}$, H_2O_2 i $HO^{\cdot}$ su vrlo različita. $O_2^{\cdot -}$ vrste brzo reagiraju međusobno te s $NO^{\cdot}$ i SOD, a ne reagiraju u znatnoj mjeri s aminokiselinama. U većini slučajeva $O_2^{\cdot -}$ se ponaša kao slabi reduktant. H_2O_2 može biti stabilan mjesecima, a važne su samo njegove reakcije s jezgrom metala i deprotoniranim ostacima cisteina. $HO^{\cdot}$ reagira sa svim biomolekulama.

Različitim *in vivo* mehanizmima nastaju rektivne vrste kisika i dušika. Mogu nastati pod utjecajem enzima i u neenzimskim reakcijama. Jedna od glavnih značajki $NO^{\cdot}$ je visok afinitet vezanja za hemsko i nehemsko željezo. (52)

3.5. HRANA OBOGAĆENA ŽELJEZOM

Fortifikacija hrane mikronutrijentima je prepoznata kao važan zdravstveni program prevencije i liječenja deficita mikronutrijenata u mnogim zemljama. (53)

Karbonilni prah željeza (engl. *carbonyl iron powder*) je nova tvar koja se koristi kao dodatak željeza. Karbonilni prah željeza sadrži elementarno željezo s > 98% sadržaja željeza. Glavna fizička karakteristika su čestice veličine 5 μm koje su znatno manje nego druge čestice elementarnog željeza (10-100 μm). Odobren je kao mineral u dodacima prehrani jer se smatra sigurnim za suplementaciju željezom jer letalna doza iznosi > 5 g Fe/kg (u usporedbi s 1,3 g Fe/kg za FeNa-EDTA, 2,8 g Fe/kg željezo bisglicinata i 1,1 mg Fe/kg za $FeSO_4$). (9)

Istraživanjem se pokušalo utvrditi može li se karbonilni prah željeza koristiti kao dopuna željeza. Karbonilni prah željeza primjenjivan je muškim štakorima s anemijom zbog manjka željeza kako bi se otkrio utjecaj na hemoglobin i druge biokemijske parametre krvi. Željezov sulfat se koristio kao pozitivna kontrola. Također je ispitana sigurnost primjene karbonilnog praha željeza u ispitivanju 90-dnevne subkronične toksičnosti. Rezultati su pokazali kako primjena takvog pripravka u dozi 2,96 mg/kg podiže vrijednost hemoglobina kroz 8 dana. Hematološki i biokemijski parametri se nisu značajno razlikovali kod kontrolne i liječene skupine. Nisu nađene morfološke promjene na organima uključujući jetru, bubrege, slezenu, testise, želudac i crijevo. Zaključak istraživanja je kako bi se karbonilni prah željeza mogao koristiti kao sigurno sredstvo za nadopunu željeza te da ima terapijski potencijal za liječenje anemije zbog manjka željeza. (9)

Manjak željeza je veliki javnozdravstveni problem u području subsaharske Afrike. Riža je u tom području osnovna hrana. Zbog toga je odabrana za istraživanje kojim se željelo otkriti može li riža obogaćena željezom biti učinkovita u prevenciji/liječenju anemije zbog manjka željeza u tom području. (53)

Pokazalo se kako je nadopuna željeza kroz hranu bolje prihvaćena u slabije razvijenim zemljama u odnosu na različite farmaceutske pripravke. Hrana obogaćena željezom je jeftinija i njezina primjena rezultira boljom sradljivošću u odnosu na primjenu lijekova. Sadržaj željeza u riži je nizak pa riža nije dobar izvor željeza. Fortifikacijom se povećava sadržaj željeza u riži bez da se mijenja boja ili okus, a uz to ne dolazi do značajnog povećanja cijene riže. Postupak obogaćivanja riže željezom je vrlo zahtjevan jer se željezo lako ispire s površine tijekom pranja riže, a djelomično se gubi i tijekom kuhanja. Stoga su napravljena obogaćena zrna riže koja su otporna na ispiranje i obložena koncentriranim nutrijentom (na primjer željezom). Takva zrna riže se mogu dodati u običnu rižu da se dobije obogaćena riža bez da se mijenja okus, dok je istodobno zadržan visok sadržaj nutrijenata nakon ispiranja. Način kuhanja može imati značajan utjecaj na nutritivnu vrijednost kuhane riže. Postoji nekoliko načina kuhanja riže, a svaki ima drugačiji utjecaj na zadržavanje nutrijenata u riži. Losso i suradnici su proveli istraživanje koje je imalo dva cilja: procijeniti utjecaj ispiranja i kuhanja riže obogaćene željezom na zadržavanje željeza u riži i njegovu bioraspoloživost te procijeniti utjecaj korištenja riže obogaćene željezom u žena s anemijom zbog manjka željeza. Utvrđeno je kako neki načini kuhanja riže mogu utjecati na sadržaj željeza u riži, ali da ispiranje nema veliki utjecaj pa se takva riža može koristiti u prehrani u područjima gdje veliki broj ljudi pati od manjka željeza (primjerice, subsaharska Afrika i jugoistočna Azija). Također je pokazano kako riža obogaćena željezom podiže koncentraciju hemoglobina i

hematokrit u usporedbi s običnom rižom. U ispitivanju nisu zabilježene nuspojave pa se može zaključiti kako je riža obogaćena željezom sigurna za upotrebu te se može koristiti u liječenju anemije zbog manjka željeza kod žena. (53)

Sigurnost i učinkovitost riže obogaćene željezom, pokazana opisanim istraživanjem, opravdava uvođenje takvog načina suplementacije željezom u zemlje s visokom prevalencijom manjka željeza i čija se prehrana temelji na riži. Jeftina i sigurna metoda uvođenja nadopune željeza u hranu trebala bi pomoći u podizanju kvalitete života žena s manjkom željeza smanjujući umor koji često prati anemiju. Takvo obogaćivanje riže bi također trebalo smanjiti incidenciju preranog poroda, niske porođajne težine djece i poboljšati razvoj mozga, a čime je moguće unaprijediti kvalitetu života kroz dugi niz godina. (53)

3.6. TRANSDERMALNA PRIMJENA ŽELJEZA

Današnja konvencionalna terapija oralnim i intravenskim pripravcima željeza ima svoja ograničenja i brojne nuspojave. Alternativni i siguran način primjene željeza, koji bi mogao prevladati probleme postojeće terapije, dobrodošao je za sve pacijente s manjkom željeza. Transdermalna primjena željeza je neinvazivan način primjene željeza koji je u fazi istraživanja s potencijalom osiguravanja dobre suradljivosti pacijenta. Željezo pirofosfat, koji je korišten kao izvor željeza u transdermalnim oblicima, kombinacija je trovalentnog oblika željeza i soli pirofosfata s visokom konstantom stabilnosti, odnosno niskim stupnjem disocijacije za stvaranje slobodnog željeza. Biofizičke tehnike kao na promjer ionoforeza, elektroporacija i mikroporacija ispitane su za primjenu željezo pirofosfata, a *in vivo* istraživanja su provedena na animalnom modelu štakora s anemijom. Količine željeza koje su potrebne u terapiji mogu biti isporučene kombinacijom takvih tehnika. (54,55)

Transdermalni način primjene željeza smatra se sigurnim i učinkovitim putem primjene željeza zbog mogućnosti postupnog i kontroliranog oslobađanja željeza i njegovog prijenosa preko kože u sistemsku cirkulaciju. Na taj način je smanjena mogućnost pojave prezasićenja transferina u sistemskoj cirkulaciji. (54)

3.6.1. Isporuka željeza posredovana strujom

Transdermalni prijenos željezova pirofosfata ionoforezom ispitivan je na koži štakora, ali je ukupna pasivno apsorbirana količina željeza bila mala. Razlog loše apsorpcije željezova pirofosfata može biti velika molekularna masa i hidrofilnost. (54)

Ionoforeza je tehnika aktivnog prijenosa, koja može poboljšati isporuku nabijenih molekula kroz kožu, elektroosmozom i elektroforezom. Tehnika je korištena kako bi se ispitao prijenos željezo pirofosfata i primjenjena je konstantna električna struja koristeći elektrode različitog polariteta. Anodna ionoforeza nije poboljšala prijenos željezova pirofosfata, dok je katodna ionoforeza značajno poboljšala transdermalni prijenos. Predvidljivost ionoforeze *in vitro* je procijenjena primjenom struje različite jakosti kroz različita vremenska razdoblja. Postavljena je korelacija između jakosti struje i količine isporučenog željezova pirofosfata. (54)

Mogućnost prijenosa željeza transdermalnim putem ispitana je na koži štakora kojima su praćeni biokemijski parametri u krvi. Željezov pirofosfat je primjenjen ionoforezom. Pokazao se značajan porast željeza u serumu i postotak zasićenosti transferina. Određene su i količine željezo pirofosfata u koži na mjestu difuzije i dalje od mjesta primjene te se došlo do spoznaje kako u koži nije nastao depo željeza. (54)

Elektroporacija je metoda primjene u kojoj se koriste kratkotrajni pulsevi električne energije visokog napona s ciljem oblikovanja vodenih kanalića u koži. U ispitivanju transdermalne primjene željezova pirofosfata opažen je značajan prijenos tvari kroz kožu pri visokim frekvencijama pulsa. Katodna ionoforeza stalnog napona također je ispitana za prijenos željezova pirofosfata te se pokazalo značajno poboljšanje u prolasku željezova pirofosfata pri različitim naponima električne struje. (54)

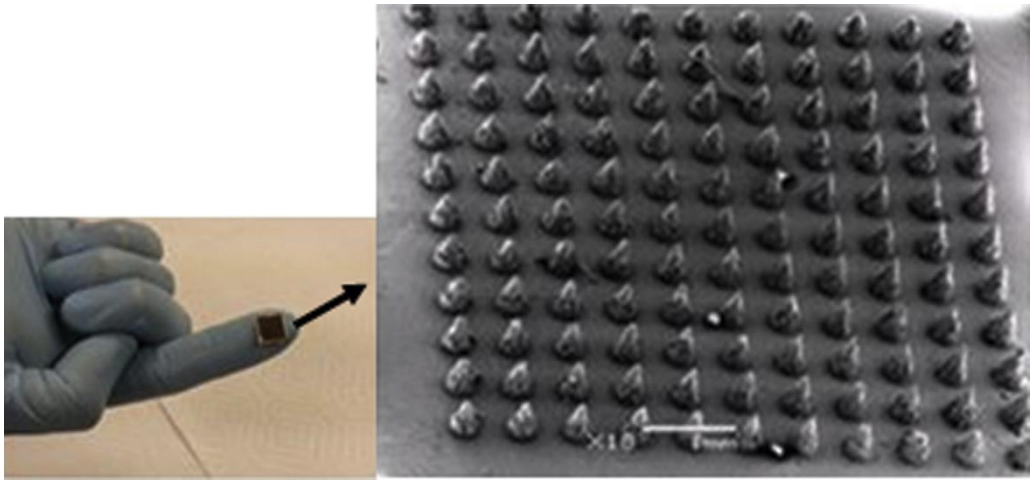
Ionoforeza je tehnika koja osigurava bolji transdermalni prijenos željezova pirofosfata kroz kožu. Stoga je u istraživanju na animalnom modelu kože štakora korištena u kombinaciji s mikroporacijom kako bi se poboljšao prijenos željezova pirofosfata. (54)

3.6.2. Transdermalni prijenos željeza uporabom topljivih mikroigala

Tehnologija topljivih mikroigala je obećavajuće područje namijenjeno poboljšanju apsorpcije lijeka kroz kožu. Takav sustav sadrži mnoštvo mikroigala izrađenih od topljivih polimera s uklopljenom djelatnom tvari. Djelatna tvar se oslobađa u tekućine kožnog tkiva nakon penetracije mikroigala. Razvojem topljivih mikroigala s uklopljenim željezom moguće je očekivati brojne terapijske prednosti u odnosu na oralne i intravenske načine primjene željeza. (56)

Sustav topljivih mikroigala s uklopljenim željezovim pirofosfatom u obliku naljepka razvijen je za transdermalni prijenos željeza u indikaciji umjerene do teške anemije. Potrebe za većim dozama mogle bi se zadovoljiti većom površinom naljepka, povećavajući količinu željeza u mikroiglama ili povećavajući učestalost primjene. U istraživanju je korišten sustav mikroigala s ciljem ispitivanja dermalne kinetike željezova pirofosfata na animalnom modelu kože

štakora. Sigurnost upotrebljenog spoja željeza ispitana je na staničnoj liniji humanih fibroblasta kože. (56)



Slika 4. Područje s mikroiglama na prstu- povećenje 18 puta (prilagođeno prema 56)

Ovisnost koncentracije željezova pirofosfata u koži prema vremenu slijedi uobičajen profil apsorpcije i eliminacije jednak niskomolekulskim djelatnim tvarima. Polagan porast koncentracije željezova pirofosfata u kožnim tekućinama pokazuje da se željezo iz sustava mikroigala sporo oslobađa tijekom 3-4 sata. (56)

Nekoliko istraživanja pokušalo je odrediti kinetiku i mehanizam eliminacije željeza iz tkiva kože. Predložen je sljedeći mehanizam. Željezo koje se unese u kožu veže se za slobodna mjesta na molekulama transferina u kožnoj tekućini. Vezanje može biti trenutno i potpuno, a ovisi o količini transferina i obimu njegovog zasićenja. Slobodno željezo može se eliminirati sustavnom cirkulacijom, a obim eliminacije prvenstveno ovisi o protoku krvi. Željezo koje uđe u sistemsku cirkulaciju prolazi kroz niz biokemijskih procesa. Željezo u koži koje je vezano za transferin prolazi kroz dva glavna puta izlučivanja. Većina željeza vezanog za transferin u koži odlazi u limfni sustav, a mali dio odlazi u stanice kože. Dio tog željeza također može ući u sistemsku cirkulaciju. Željezo koje uđe u stanice kože služi kao rezerva, a male frakcije se mogu otpuštati natrag u ekstracelularni prostor. (56)

Ispitivanje sigurnosti primjene pokazao je da je željezov pirofosfat siguran izvor željeza za transdermalnu primjenu. Željezov pirofosfat čak i u visokim koncentracijama ne potiče stvaranje ROS odnosno ne dovodi do nastanka oksidacijskog stresa. Zaključak istraživanja je kako su najveće prednosti primjene željeza pomoću mikroigala osiguravanje samoprimjene i izbjegavanje nuspojava probavnog sustava. (56)

3.6.3. Transdermalna primjena željezo dekstrana

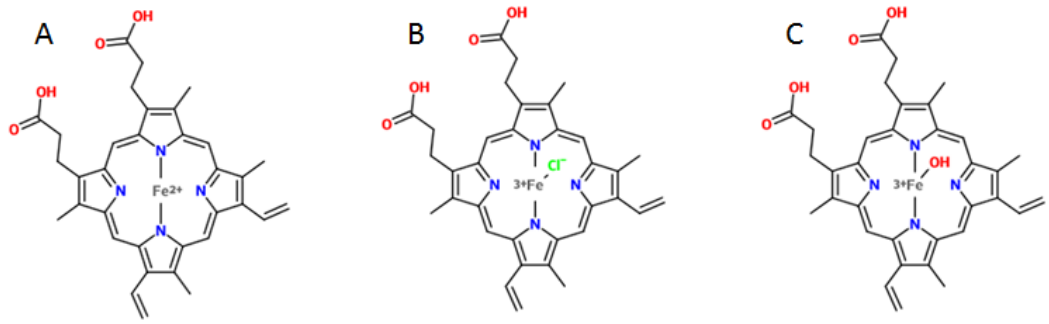
Najbolja terapijska opcija je osigurati polaganu i produljenu primjenu željeza s ciljem izbjegavanja prezasićenosti transferina i kontrole zaliha željeza u sistemskoj cirkulaciji. Transdermalna primjena je primjerena za produljenu primjenu lijeka, a koja oponaša sporu intravensku infuziju. Takav način primjene ima ograničenja u smislu velike molekulske mase i hidrofilnosti molekule. Kemijski pojačivači imaju ograničenu sposobnost poboljšavanja transdermalnog prijenosa molekula velike molekulske mase. Mikroigle olakšavaju prijenos makromolekula i koloida kroz kožu jer stvaraju otvore mikrometarskih dimenzija za prijenos molekula djelatne tvari kroz rožnati sloj kože. Cilj takve tehnike je povećanje propusnosti epidermisa kože, ali bez utjecaja na dermis kože kako ne bi izazvale bol pri primjeni. (55)

Juluri i suradnici su istražili mogućnost transdermalne primjene željezo dekstrana uklopljenog u mikroigle. Korišten je animalni model štakora s anemijom kojima su praćeni hematološki parametri. U ispitivanju je opaženo poboljšanje svih hematoloških parametara. Zaključak je kako primjena željezo dekstrana u obliku transdermalnih flastera može prevladati ograničenja parenteralne primjene željezo dekstrana te se smatra kako bi takav suvremeni farmaceutski oblik željeza mogao poboljšati suradljivost pacijenata zbog minimalno invazivnog načina primjene i manje nuspojava. (55)

3.7. NANOTEHNOLOŠKI OBLICI ŽELJEZA

3.7.1. Hemin uklopljen u polimerne micele

Za nehemsko željezo se zna kako se prenosi kroz staničnu membranu enterocita putem DMT1, ali mehanizam apsorpcije za hemsko željezo još nije u potpunosti poznat. Uglavnom se smatra kako se hem veže za membranu enterocita u duodenumu, a zatim se prenosi u citoplazmu putem različitih transportera kao nehemsko željezo. Pretpostavka kako je hem prepoznat od strane hem-transportera otvara nove mogućnosti u istraživanju pripravaka za nadopunu željeza koji sadrže strukture slične hemu; primjerice željezov protoporfirin IX klorid (hemin). Hemin za razliku od hema sadrži klorid kao ligand vezan za željezo. Hemin je netopljiv pri neutralnom pH, a topljiv u otopini natrijevog hidroksida jer dolazi do zamjene klorida hidroksilnom skupinom čime nastaje hematin (slika 5). (57)



Slika . 5. Molekularna struktura (A) hem, (B) hemin i (C) hematin (prilagođeno prema 59)

Izazovi u razvoju novih oralnih pripravaka željeza su poboljšanje stabilnosti, bioraspoloživosti i topljivosti. U istraživanju hemina za oralnu primjenu prvi izazov je bio topljivost u vodenom mediju pri fiziološkom pH uz dodatni uvjet da odgovarajući oblik mora biti otporan na uvjete probavnog sustava. (57)

Sustavi za isporuku lijeka nano veličine su posebno pokazali mogućnost uklapanja nekoliko hidrofobnih tvari istodobno povećavajući apsorpciju primjenjene djelatne tvari uz zaštitu od razgradnje pri prolazu kroz probavni sustav. Postoji niz nanočestica baziranih na liposomima te prirodnim i sintetskim polimerima koji se istražuju za uklapanje hidrofobnih lijekova. (59)

Span i suradnici proveli su istraživanje hemina uklopljenog u mPEG-*b*-p(HPMAm-Lac$_2$) (metoksi-poli (etilen glikol)-b-poli [N-(2-hidroksipropil) metakrilamid-dilaktat] micele metodom brzog zagrijavanja. Takav kopolimer može u određenim uvjetima tvoriti micele građene od hidrofobne jezgre s uklopljenom hidrofobnom djelatnom tvari i hidrofilnog omotača. Na taj način čestice djelatne tvari mogu dispergirati u vodenoj sredini. Istraživanjem se željelo pokazati kako se tako oblikovane micele s uklopljenim hidrofobnim heminom mogu koristiti kao potencijalni oralni pripravci željeza. Ispitana je učinkovitost i kapacitet micela za uklapanje hemina te veličina micela. Također je ispitana stabilnost micela pri različitim pH vrijednostima i fizičko stanje hemina u micelama. Caco-2 stanice su inkubirane s micelama kako bi se procijenila permeabilnost željeza iz micela u usporedbi s često korištenim željezo sulfatom. Istraživanje je pokazalo kako se hemin može uspješno uklopiti u micele mPEG-*b*-p(HPMAm-Lac$_2$) tvoreći čestice prosječne veličine 100 nm koje se mogu dispergirati u vodi. Takve čestice su se pokazale stabilnost do 3 sata pri pH 2 i 17 sati pri pH 7,4. Inkubacija s Caco-2 stanicama je pokazala 10 puta veće stvaranje feritina u odnosu na standardni pripravak željezova sulfata (57).

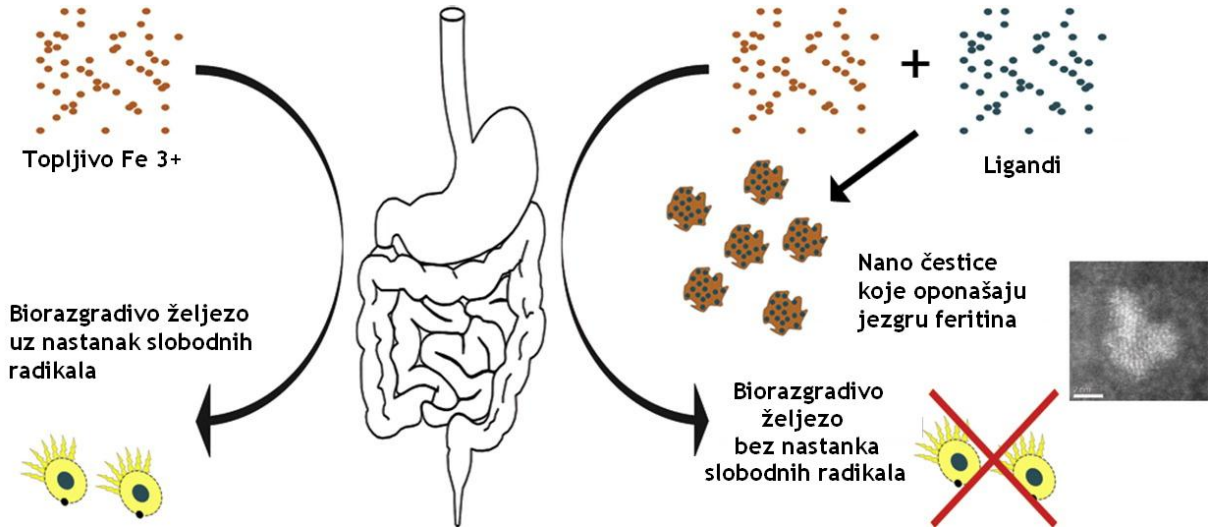
3.7.2. Nanočestice koje oponašaju jezgru feritina

Smatra se kako su neki oblici trovalentnog željeza sigurniji te kako se bolje podnose i slabije apsorbiraju u crijevu u odnosu na dvovalentno željezo. Stvaranje kelata može prevladati pitanje bioraspoloživosti trovalentnog željeza primjenjenog oralnim putem, premda je kod takvih pripravaka na modelu štakora primjećen veći rizik od razvoja karcinom kolona. (58)

Studije su pokazale kako se trovalentno željezo dobro apsorbira iz feritina, skladišnog oblika željeza koje se može pronaći u mesu i hrani biljnog porijekla. Željezov hidrit (engl. ferrihydrit) je nanočestica polioksihidroksida trovalentnog željeza precizne atomske strukture i promjera veličine približno 2-5 nm. Površina jezgre u feritinu, koja nalikuje željezo hidritu, izgleda amorfno u odnosu na sintetski željezo hidrit, a što se veže uz interakcije između proteinske ovojnice feritina i površine ferihidrita i može uključivati površinski sloj bogat fosfatima. (58)

Powell i suradnici su proveli istraživanje čiji cilj nije bio oponašanje izgleda i molekulske strukture jezgre feritina, nego karakteristika koje omogućavaju biodostupnost željeza nakon oralne primjene; prvenstveno dispergiranje nanočestica i otapanje potaknuto kiselom sredinom. (58)

Jezgra feritina (Fe(III) oksihidroksid) veličine 2-5 nm ima manje uređenu strukturu i biodostupnost u usporedbi s sintetskim analogom, željezo hidritom. Powell i suradnici su proveli istraživanje u kojem su sintetizirali nanodisperzno željezo hidrit modificiran tartaratom uz povećanje veličine čestica. Analiza je pokazala kako uključivanje tartarata može usporiti rast i kristalizaciju, a poboljšati stabilnost polimerne strukture. Na animalnom modelu miša je pokazano kako je apsorpcija u probavnom sustavu neovisna o pretvorbi trovalentnog u dvovalentno željezo. Istodobno, apsorpcija je bila jednaka apsorpciji željezo sulfata. Takav sustav može osigurati apsorpciju trovalentnog željeza i potencijalno pružiti jeftinu nadopunu željeza bez nuspojava (58)



Slika 6. Nanočestice koje oponašaju jezgru feritina i nihova sudbina u organizmu (prilagoženo prema 58)

3.7.3. Lipidne i polimerne nanočestice s uklopljenim željezom

Iako je željezov sulfat uveden u uporabu još u 19. stoljeću i danas ostaje jedan od najkorištenijih pripravaka željeza. Razlog širokoj uporabi je cijena. Već je navedeno kako je željezov sulfat reaktivan i izaziva nuspojave u probavnom sustavu što vodi slaboj suradljivosti i stoga ozbiljno narušava ishode liječenja anemije zbog manjka željeza. Zbog takvih razloga razvijaju se novi farmaceutski oblici za oralnu primjenu željeza koji se osnivaju na željezu uklopljenom u lipidne nanočestice. Moguće prednosti takvih sustava su zaštita sadržaja jezgre od interakcija s drugim komponentama i zaštita sluznice crijeva od izravnog učinka slobodnog željeza. (59,60)

Čvrste lipidne nanočestice su prvi put opisane 1995. godine. Takve čestice zadržavaju prednosti tradicionalnih formulacija temeljenih na liposomima kao što su na primjer visoka apsorpcija, a ujedno rješavaju probleme stabilnosti liposoma. Čvrste lipidne nanočestice su ispitivane za parenteralnu, topikalnu i oralnu primjenu. (59)

Zariwala i suradnici su ispitali potencijal čvrstih lipidnih nanočestica u oralnoj primjeni željeza. Cilj istraživanja je bio razvoj čvrstih lipidnih nanočestica koje sadrže hidrofilnu molekulu željezova sulfata te ispitativanje prijenosa željeza uklopljenog u lipidne nanočestice u *in vitro* uvjetima koristeći Caco-2 staničnu liniju. Marker prijenosa željeza je unutarstanični nastanak feritina. Također je ispitan utjecaj mukoadhezivnog polisaharida kitozana na fizičko-kemijska svojstva i prijenos željeza uklopljenog u lipidne nanočestice obložene kitozanom. Istraživanje je pokazalo kako sadržaj željeza u nanočesticama te površinski naboj ima veliki utjecaj na fizičko-kemijske karakteristike i *in vitro* prijenos željeza. Rezultati su pokazali kako je veći prijenos željeza u Caco-2 stanice iz nanočestica u odnosu na neuklopljeni željezov

sulfat. Dodatak kitozana je osigurao pozitivan naboj na površinu čestica što je dodatno povećalo unutarstanični prijenos željeza iz čvrstih lipidnih nanočestica. U istraživanju je razvijen sustav za nadopunu željeza za oralnu primjenu s uklopljenim željezom i visokim obimom unutarstaničnog prijenosa *in vitro*. Čvrste lipidne nanočestice s uklopljenim željezom pružaju različite mogućnosti primjene; primjerice, u suhom praškastom obliku ili u obliku tablete. (59)

Katuwavila i suradnici su ispitali alginatne nanočestice kao potencijalni sustav za oralnu primjenu željeza. Cilj istraživanja je bio razvoj alginatnih nanočestica za uklapanje željezo sulfata i procjena kinetike oslobađanja željeza pri različitim pH vrijednostima kako bi se ocijenio njihov potencijal kao nosača dvovalentnog željeza. (61)

Alginatne nanočestice su sustav koji je siguran za oralnu primjenu. Alginatna kiselina i natrij alginat su najviše korišteni biomaterijali koji imaju svojstvo prianjanja za sluznicu. Jedna od velikih prednosti oralne uporabe alginata je činjenica da su pri želučanim uvjetim čvrste strukture koja štiti uklopljenu djelatnu tvar u jezgri. Osim toga alginatne čestice se razgrađuju pri neutralnom pH što je prednost u isporuci željeza jer se apsorpcija željeza uglavnom događa u duodenumu pri pH 7,0-8,5. (61)

Rezultati su pokazali kako su alginatne nanočestice s uklopljenim željezo suflatom obećavajući terapijski nanosustav za daljnje istraživanje jer se 70% dvovalentnog željeza oslobodilo pri pH vrijednosti 6 i manje od 20% pri pH vrijednosti 2 što je i bio jedan od ciljeva istraživanja. (61)

3.7.4. Polimerne vezikule s uklopljenim željezom

Fortifikacija hrane je prepoznata kao isplativa i prikladna metoda u borbi protiv manjka željeza. Glavni zahtjev za željezo koje se koristi u fortifikaciji hrane je da ima dovoljno veliku bioraspoloživost bez utjecaja na okus hrane u koju se dodaje (primjerice brašno, žitne pahuljice, žitarice, sol, mlijeko i mliječni proizvodi). Takvi zahtjevi su se pokazali velikim izazovom jer su neke soli željeza (primjerice željezov sulfat) jako reaktivne s pojedinim sastojcima hrane. (62)

Askorbinska kiselina se često dodaje u hranu obogaćenu željezom jer potiče apsorpciju nehemskog željeza, a uz to se pokazalo da povećava apsorpciju svih dosada poznatih pripravaka za obogaćivanje hrane željezom. Smatra se kako je to rezultat redukcije trovalentnog u dvovalentno željezo i/ili mogućnosti stvaranja kelata dvovalentnog željeza tvoreći topljivi kompleks željezova askorbata koji je otporan na inhibitore apsorpcije željeza. Međutim, askorbinska kiselina je jako nestabilna i brzo se razgrađuje na zraku, vlazi, svjetlu i

toplini. Takve osobine značajno smanjuju mogućnost primjene askorbinske kiseline u poboljšanju apsorpcije u hrani obogaćenoj željezom, a pogotovo u brašnu i žitaricama koji se vrlo često obogaćuju. Kako bi se umanjili takvi nedostaci, sintetizirani su različiti derivati askorbinske kiseline uz zadržavanje antioksidacijskih značajki i poboljšane termičke stabilnosti i otpornosti na oksidaciju. Askorbil-palmitat, ester palmitinske kiseline, lipofilan je te se primjenjuje kao stabilan oblik askorbinske kiseline. Zbog hidrofobnog karaktera, askorbil palmitatu je potreban ambifilan derivat polietilen glikola i 1,2- distearoil-glicero-3-fosfatidiletanolamin (DSPE-PEG) kako bi spontano nastale vezikule u vodenom mediju. Tako nastali nanonosači pružaju odlične temelje za ugradnju aktivnih tvari. Dodatni razlog za primjenu takvih specifičnih nanonosača je poboljšana apsorpcija željeza. (62)

Na temelju takvih saznanja provrdeno je istraživanje čiji je cilj bio razvoj nanonosača, askorbil palmitat/DSPE-PEG za uklapanje hidrofilnog željezo sulfata za oralnu primjenu. Tim istraživanjem je po prvi put predstavljena formulacija, karakterizacija i procjena *in vitro* apsorpcije željeza iz takvih nanočestica. Također su napravljene i askorbil palmitat/DSPE-PEG nanočestice obložene kitozanom. Primjećen je relativno visok sadržaj željeza u nanonosačima. Apsorpcija željeza iz nanočestica je bila znatno veće nego iz pripravka željezo sulfata što bi dalo naslutiti kako prisutnost askorbata pojačava apsorpciju željeza. Dodatno oblaganje nanonosača kitozanom je poboljšalo unutarstanični prijenos željeza u Caco-2 stanice. Zaključak je kako takva vrsta nosača ima potencijalnu primjenu u smislu suvremenog farmaceutskog oblika za oralnu primjenu željeza. (62)

4. RASPRAVA

Četvrtina svjetske populacije ima neki oblik anemije, a najčešće se javlja anemija zbog manjaka željeza. Prevencija i liječenje manjka željeza je jedan od glavnih ciljeva u zdravstvu, a pogotovo u populaciji djece, žena te u slabije razvijenim zemljama.

Sve osobe koje imaju anemiju zbog manjka željeza te većinu osoba s manjkom željeza ali bez prisutne anemije treba liječiti bez obzira na simptome. Kod svih bolesnika prioritet je otkriti uzrok manjka željeza te ga liječiti. To je osobito važno kod muškaraca i žena, koje nisu generativne dobi, jer je kod njih pojava manjka željeza najčešće vezana za gubitak krvi. Uzrok i težina anemije određuju način liječenja.

Manjak željeza ili anemija zbog manjka željeza je veliki zdravstveni problem jer je željezo ključan element u funkciji svih stanica. Glavna uloga u organizmu je prijenos kisika, a osim toga ključan je element nekih enzima i proteina te sudjeluje u sintezi DNA, proizvodnji ATP-a te u nizu drugih procesa u organizmu.

Pripravci željeza, danas dostupni na tržištu, primjenjuju se oralnim i parenteralnim putem. Oralna terapija je u upotrebi već dvjestotinjak godina, a prvi pripravak koji je uveden u terapiju, željezov sulfat, je i dalje u uporabi. Sigurnost, jednostavnost primjene i učinkovitost su razlozi zbog kojih se i danas koristi. Oralni pripravci su jeftini, sigurni i učinkoviti kod osoba koje nemaju prisutnih drugih komorbiditeta, prisutnih znakova krvarenja i/ili značajnijih nuspojava probavnog sustava. Najveći nedostatak oralnih pripravaka željeza su nuspojave probavnog sustava (mučnina, nelagoda u epigastriju, proljev ili opstipacija, tamno ili crno obojena stolica). Incidencija nuspojava probavnog sustava može biti čak 70%, a to može značajno smanjiti adherenciju bolesnika zbog čega može izostati terapijski odgovor. Osim nuspojava, razlog zbog kojeg se prekida terapija su i poboljšanje simptoma, a neki bolesnici navode kako nisu informirani o trajanju same terapije. Terapija bi trebala trajati 3-6 mjeseci nakon uklanjanja uzroka manjka željeza kako bi se popunile zalihe u organizmu. Kod terapije anemije je prisutan problem, kao i kod drugih dugotrajnijih terapija, da se adherencija smanjuje s vremenom, a pogotovo ako dođe do poboljšanja simptoma. Neki autori navode kako se nuspojave probavnog sustava mogu smanjiti uzimanjem nižih doza pripravaka željeza, ali za potvrdu takvih tvrdnji nedostaju velike metaanalize. Drugi predlažu primjenu lijeka uz obrok, ali problem takve primjene je značajno smanjenje apsorpcije, čak do 40%. Smanjena apsorpcija se može očekivati i uz primjenu nekih lijekova kao na primjer inhibitori protonske pumpe, blokatori H_2-receptora, antacidi, tetraciklini, ali i uz čaj i kavu. Bolesnike,

koji koriste pripravke željeza, stoga treba savjetovati o pravilnoj upotrebi tih lijekova. Uz pripravke željeza treba savjetovati i primjenu vitamina C.

Nuspojave se potencijalno mogu smanjiti i zamjenom jednog pripravka drugim. Na tržištu postoje pripravci dvovalentnog i trovalentnog željeza koji se razlikuju u bioraspoloživosti, učinku, nuspojavama i cijeni. Bioraspoloživost dvovalentnih soli željeza (željezov sulfat, željezov fumarat) je dobra, ali za pripravke trovalentnog željeza može biti čak 3-4 puta manja zbog slabije apsorpcije. Istraživanja pokazuju različite rezultate, ali uglavnom bolje djelovanje imaju pripravci dvovalentnog željeza. Pripravci trovalentnog željeza također imaju i višu cijenu.

Prevalencija manjka željeza je visoka u slabo razvijenim zemljama (Azija i Afrika), a osobito među ženama generativne dobi i djecom. U tim krajevima se uglavnom primjenjuju jeftiniji preparati (na primjer željezov sulfat). Još prije desetak godina je primjećeno kako je suplementacija željezom povezana s većom učestalošću i lošijim ishodima kod infektivnih bolesti. Sam mehanizam ove pojave nije u potpunosti razjašnjen, ali se smatra kako je željezo važan element za rast i razvoj patogena. Također je pokazano kako takvi pripravci mogu imati i potencijalno štetan učinak na mikrobiotu crijeva. Danas se zna da mikrobiota ima niz funkcija u održavanju zdravlja. Suplementacija željezom stoga nije potpuno bez rizika.

Sve više u upotrebu ulaze i parenteralni oblici željeza te se širi broj indikacija. To je preferirani oblik željeza kod pacijenata koji ne zadovoljavaju kriterije za oralnu uporabu (uznapredovalo kronično zatajenje bubrega, upalne bolesti crijeva, nakon gastrektomije ili resekcije tankog crijeva, neadherencija za oralnu terapiju). Intravenski oblik željeza se najčešće koristi kod bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega, a upravo je to skupina bolesnika u kojoj je proveden najveći broj istraživanja. Takav oblik nadopune željeza je kod bubrežnih bolesnika uveden još prije dvadesetak godina kada je primjećeno da oralni pripravci željeza ne mogu zadovoljiti velike zahtjeve za željezom uslijed terapije eritropetinom, a zbog brže korekcije anemije smanjena je i uporaba eritropoetina. Takav oblik terapije je prvenstveno bio namjenjen bolesnicima na dijalizi, no danas je u upotrebi i kod bolesnika koji nisu na dijalizi. Otkriće hepcidina, prije 15-tak godina, je pridonjelo objašnjenju zašto bolesnici u stanju upale lošije reagiraju na oralnu terapiju te dodatno opravdalo uporabu intravenskog željeza.

Danas na tržištu imamo nekoliko pripravaka željeza za parenteralnu primjenu i svi se primjenjuju intravenski. Starija generacija pripravaka koja se bazirala na dekstranu visoke molekulske mase danas se ne koristi. Razlog su bile teške nuspojave (anafilaktičke reakcije) pa čak i sa smrtnim ishodima. Danas registrirani pripravci imaju puno manje nuspojava i

uglavnom ne izazivaju anafilaktičke reakcije, ali ipak imaju neke zahtjeve kod primjene kao na primjer da se bolesnika prati 30 minuta nakon primjene doze te da se lijek smije primjeniti samo u zdravstvenim ustanovama gdje je osigurano osoblje i oprema za brzu reakciju u slučaju anafilaktičke reakcije. Takvi zahtjevi donekle ograničavaju primjenu tih pripravaka, ali jedna od prednosti u odnosu na oralne pripravke je mogućnost brze nadopune željeza. Među tim pripravcima također postoje razlike pa je kod nekih dovoljna jedna do dvije doze, a kod nekih je potrebno više doza za korekciju manjka željeza.

Jedna od novijih indikacija za primjenu intravenskog željeza je kronično zatajenje srca. Razlog pojave anemije kod takvih bolesnika nije u potpunosti poznat, ali sve je više istraživanja koja pokazuju potencijalne benefite za bolesnike. Takav oblik terapije ne korigira samo anemiju, već podiže kvalitetu života i olakšava simptome osnovne bolesti.

Primjena intravenskih pripravaka željeza kod trudnica i djece, dvije skupine kod kojih se najčešće javlja anemija zbog manjka željeza, dosta je ograničena jer kod ovih skupina nedostaju i istraživanja.

Lokalne reakcije na mjestu primjene mogu se pojaviti kod svih pripravaka intravenskog željeza, a dodatni izazov u primjeni je i činjenica da velike doze željeza mogu biti toksične.

Biološke razlike intravenskih pripravaka željeza potječu od različitih fizičko-kemijskih svojstava.

Kada se promatra utjecaj intravenskih pripravaka željeza na razvoj infekcija nije primjećena veća pojavnost i lošiji ishodi. Neka od istraživanja su provedena na životinjskom modelu pa je u ovom području potrebno više istraživanja kako bi se takve tvrdnje potvrdile i na ljudima.

Željezo se može prekomjerno nakupljati u organizmu, a takve pojave mogu biti nasljedne i stečene. Tako nakupljeno željezo može dovesti do oštećenje organa. Također višak željeza može dovesti do oksidativnog stresa te oštećenja u organizmu.

Željezo u hrani može postojati u dva oblika- anorgansko (u biljnim izvorima) i hemsko (hrana životinjskog porijekla). Hemsko željezo se puno lakše apsorbira. Željezo iz hrane biljnog porijekla je slabije iskoristivo u organizmu. Kod populacije, kao na primjer stanovnici subsaharske Afrike, čija se prehrana uglavnom bazira na žitaricama češće se javlja manjak željezana. Kod takve populacije se pokazalo da je najbolje uvesti nadopunu željezom kroz hranu jer je takav način bolje prihvaćen od kapi ili tableta. Provodi se niz istraživanja kako bi se pronašla odgovarajuća formulacija željeza koja mora zadovoljiti niz kriterija kao na primjer da ne mijenja okus hrane, da nema velikih gubitaka kod termičke obrade hrane.

Kako današnja terapija i primjena konvencionalnih pripravaka željeza ima svoja ograničenja i nuspojave provode se istraživanja s ciljem pronalaska novih tvari odnosno oblika željeza i novih puteva primjene.

Transdermalni način primjene je jedna takva metoda koja ima za cilj oponašati sporu intravensku infuziju. Ovo nije invazivna terapija i nema složenu primjenu. Zbog polaganog i kontroliranog otpuštanja željeza kroz kožu smanjena je mogućnost pojave prezasićenja transferina. Jedan od problem kod takve metode je pronalazak odgovarajuće formulacije željeza.

Nanočestice i nanonosači se također ispituju kao potencijalni novi načini primjene željeza. Iako postoje obećavajući rezultati nema komercijalno razvijenih pripravaka.

5. ZAKLJUČAK

Željezo u organizmu ima niz bioloških funkcija, a glavna je prijenos kisika. Osim toga ključan je element u nizu enzima i proteina. Za njegovu biološku aktivnost bitne su dvije karakteristike, a to su da se javlja u dva oksidacijska oblika te da tvori čvrste komplekse.

Anemija zbog manjka željeza predstavlja veliki javnozdravstveni problem, a osobito u zemljama u razvoju. Najugroženije populacije su djeca i žene generativne dobi. Manjak željeza je u početnoj fazi latentan i bolesnici obično ne primjete znakove. Kako manjak željeza napreduje sve se više mogu primjetiti simptomi manjka koji u konačnici dovodi do anemije zbog manjka željeza. Simptomi bolesti mogu znatno narušiti kvalitetu života pojedinaca. Tako na primjer kod trudnica ne utječu samo na majku već i na plod, a kod djece se mogu javiti poremećaji u ponašanju te slabiji uspjeh u školi.

Željezo se danas u terapiji koristi u obliku oralnih i parenteralnih pripravaka. U obje skupine postoji po nekoliko pripravaka dostupnih na tržištu. Kada se usporede obje skupine može se naći prednosti i ograničenja primjene kod svake. Dodatno ako se promatraju istraživanja provedena u obje skupine pripravaka može se naći značajne razlike između pojedinih pripravaka, a koje se odnose na primjer na pojavnost nuspojava, cijenu, apsorpciju, bioraspoloživost. Kako bi se odabrala odgovarajuća terapija za svakog bolesnika potreban je individualan pristup, a dodatno kod bolesnika na oralnoj terapiji treba raditi na povećanju adherencije.

Kako je manjak željeza i anemija zbog manjka željeza veliki zdravstveni problem a (oralna) terapija često dugotrajna, pokušavaju se pronaći nove terapijske mogućnosti. Jedna od njih je obogaćivanje hrane koje je pogodno za nadopunu kod velikog broja ljudi uz nisku cijenu. Trandermalni sustavi su ispitivani s ciljem razvoja terapije koja će oponašati sporu intravensku infuziju, ali uz mogućnost samoprimjene uz istovremeno smanjenje nuspojava probavnog sustava. Danas niti jedan transdermalni pripravak željeza nije odobren za primjenu. Dodatno se istražuju i nanočestice i nanosustavi za prijenos željeza, ali niti ova istraživanja nisu dovela do šire komercijalne primjene.

Najbolja terapijska opcija je osigurati polagano i produljeno oslobađanje željeza iz farmaceutskog oblika s ciljem izbjegavanja prezasićenosti transferina i kontrole zaliha željeza u sistemskoj cirkulaciji.

6. LITERATURA

1. Rang HP, Ritter RM, Flower RJ, Henderson G. Rang & Dale`s Pharmacology. 8th edition. London: Elsevier Ltd; 2016. Str. 307-311
2. Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J. Harrison`s principles of internal medicine. 19th edition. New York: McGraw-Hill Education; 2015. Str. 625-629
3. Tandara L, Salamunic I. Iron metabolism: currentfacts and future directions. Biochemia medica 2012;22(3):311-328
4. Ludwig H, Evstatiev R, Kornek G, Aapro M, Bauernhofer T, Buxhofer-Ausch V. i sur. Iron metabolism and iron supplementation in cancer patients. Wien Klin Wochenschr.2015. 127:907-919
5. Vrhovac B i sur. Interna medicina. IV izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak, 2008. Str. 931-936
6. DeLouhhery TG. Iron Deficiency Anemia. Med Clin North Am. 2017 Mar;101(2):319-332
7. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic & Clinical Pharmacology. 12th edition. New York: McGraw-Hill Education; 2012. Str. 581-586
8. Polin V, Coriat R, Perkins G, Dhooge M, Abitbol V, Leblanc S i sur. Iron deficiency: From diagnosis to treatment. Digestive and Liver Disease. 2013 Oct;45(10):803-809
9. Zhu Q, i sur.. Effects of carbonyl iron powder on iron deficiency anemia and its subchronic toxicity. J Food Drug Anal. 2016 Oct;24(4):746-753
10. Abdel Moety GAF, Ali AM, Fouad R, Ramadan W, Belal DS, Haggag HM. Amino acid chelated iron versus an iron salt in the treatment of iron deficiency anemia with pregnancy: A randomized controlled study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017; 210: 242-246
11. Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2017
12. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Lijekovi. HEFEROL 300 mg tvrde kapsule. Dostupno na: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Heferol-350-mg-tvrde-kapsule/11703/ , datum pristupa: 30.11.2017.

13. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Lijekovi. LEGOFER 40 mg/15 ml oralna otopina. Dostupno na: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Legofer-40-mg-15-ml-oralna-otopina/12008/ , datum pristupa: 30.11.2017.
14. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Lijekovi. FERRUM SANDOZ 100 mg tablete za žvakanje. Dostupno na: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Ferrum-Sandoz-100-mg-tablete-za-zvakanje/12086/ , datum pristupa: 30.11.2017.
15. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Lijekovi. FERRUM SANDOZ 50 mg/5 ml oralna otopina. Dostupno na: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Ferrum-Sandoz-50-mg-5-ml-oralna-otopina/12087/ , datum pristupa: 30.11.2017.
16. Friedrisch JR, Cancado RD. Intravenous ferric carboxymaltose for the treatment of iron deficiency anemia. Rev Bras Hematol Hemoter.2015;37:400-405
17. Santiago P. Ferrous versus ferric oral iron formulations for the treatment of iron deficiency: a clinical overview. ScientificWorldJournal. 2012;2012:846824
18. Ruiz-Argüelles GJ, Díaz-Hernández A, Manzano C, Ruiz-Delgado GJ. Ineffectiveness of oral iron hydroxide polymaltose in iron-deficiency anemia. Hematology. 2007 Jun;12(3):255-256
19. Nielsen P, Gabbe EE, Fischer R, Heinrich HC. Bioavailability of iron from oral ferric polymaltose in humans. Arzneimittel-Forschung/Drug Research. 1994;44(6):743–748
20. Nielsen P, Kongi R, Fischer R. Efficacy of a prolonged-release iron preparation in iron deficiency anaemia. In Proceedings of the 16th Wonca European Conference, 2010.
21. Bopche AV, Dwivedi R, Mishra R, Patel GS. Ferrous sulfate versus iron polymaltose complex for treatment of iron deficiency anemia in children. Indian Pediatr. 2009 Oct;46(10):883-5
22. Zariwala MG, Somavarapu S, Farnaud S, Renshaw D. Comparation study of oral iron preparations using a human intestinal model. Sci Pharm. 2013 Jun 21;81(4):1123-1139
23. Short MW, Domagalski JE. Iron deficiency anemia: evaluation and management. Am Fam Physician. 2013 Jan 15;87(2):98-104
24. Gereklioglu C, Asma S, Korur A, Erdogan F, Kut A. Medication adherence to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia. Pak J Med Sci. 2016;32(3):604-607
25. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DIA, Powell JJ. Ferrous Sulfate Supplementation Causes Significant Gastrointestinal Side-Effects in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE. 2015;10(2): e0117383

26. Rimon E, Kagansky N, Kagansky M, Mechnick L, Mashiah T, Namir M, et al. Are we giving too much iron? Lowdose iron therapy is effective in octogenarians. Am J Med. 2005;118:1142-1147
27. Makarides M, Crowther CA, Gibson RS, Skeaff CM. Efficacy and tolerability of low-dose iron supplements during pregnancy: a randomised controlled trial. Am J Clin Nutr. 2003;78:145-153
28. Cancelo-Hidalgo MJ, Castelo-Branco C, Palacios S, HayaPalazuelos J, Ciria-Recasens M, Manasanch J, et al. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. Curr Med Res Opin. 2013;29:291-303
29. E. Cross JH, Bradbury RS, Fulford AJ, Jallow AT, Wegmüller R, Prentice AM i sur. Oral iron acutely elevates bacterial growth in human serum. Sci Rep. 2015; 5: 16670
30. Lofruthe N, Gallitz I, Traeger L, Bäumer N, Schulze I, Kuhlmann T, i sur. Intravenous Iron Carboxymaltose as a Potential Therapeutic in Anemia of Inflammation. PLoS ONE. 2016
31. Kortman GAM, Boleij A, Swinkels DW, Tjalsma H. Iron Availability Increases the Pathogenic Potential of *Salmonella Typhimurium* and Other Enteric Pathogens at the Intestinal Epithelial Interface. PLoS ONE. 2012;7(1): e29968
32. Koch TA, Myers J, Goodnough LT. Intravenous Iron Therapy in Patients with Iron Deficiency Anemia: Dosing Considerations. Anemia. 2015;2015:763576
33. Macdougall IC, Geisser P. Use of intravenous iron supplementation in chronic kidney disease: an update. Iran J Kidney Dis. 2013 Jan;7(1):9-22
34. X2. Drozd M, Jankowska EA, Banasiak W, Ponikowski P. Iron Therapy in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency: Review of Iron Preparations for Practitioners. Am J Cardiovasc Drugs. 2017 Jun;17(3):183-201
35. Gupta A, Pratt RD, Crumbliss AL. Ferrous iron content of intravenous iron formulations. Biometals. 2016 Jun;29(3):411-415
36. Geisser P, Burckhardt S. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of iron preparations. Pharmaceutics. 2011;3:12-33
37. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Lijekovi. MONOFER 100 mg/ml otopina za injekciju/infuziju. Dostupno na: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Monofer-100-mg-ml-otopina-za-injekciju-infuziju/11187/, datum pristupa: 30.11.2017.
38. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Lijekovi. VENOFER 20 mg/ml otopina za injekciju/infuziju. Dostupno na: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-

lijekova/Venofer-20-mg-ml-otopina-za-injekciju-infuziju/13284/, datum pristupa: 30.11.2017.

39. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Lijekovi. FERINJECT 50 mg/ml otopina za injekciju ili infuziju. Dostupno na: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Ferinject-50-mg-ml-otopina-za-injekciju-ili-infuziju/10898/ , datum pristupa: 30.11.2017.
40. Kuster M, Meli DN. Treatment of iron deficiency with intravenous ferric carboxymaltose in general practice: a retrospective database study. J Clin Med Res. 2015 Jan;7(1):37-40
41. Ansarinejad N, Abbasi B, Sadat Rasul M S, Fardad F, Ramim T. i sur. The Effectiveness of Ferric Carboxymaltose on the Improvement of Chronic Iron Deficiency Anemia in Patients With Colon Cancer: A Controlled Randomized Clinical Trial. J Obstet Gynecol Cancer Res. 2016 ;1(2):e8006
42. European Medicines Agency (EMA): RIENSO. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002215/human_med_001569.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, datum pristupa: 30.11.2017.
43. Avni T, Bieber A, Grossman A, Green H, Leibovici L, Gafter-Gvili A. The Safety of Intravenous Iron Preparations: Systematic Review and Meta-analysis. Mayo Clin Proc.. 2015 Jan;90(1):12-23
44. Schneider J, Krafft A, Manconi M, Hubner A, Baumann C, Werth E, Gyr T, Bassetti C. Open-label study of the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in pregnant women with restless legs syndrome. Sleep Med. 2015;16:1342-1347
45. Shi Q, Leng W, Wazir R, Li J, Yao Q, Mi C, Yang J, Xing A. Intravenous Iron Sucrose versus Oral Iron in the Treatment of Pregnancy with Iron Deficiency Anaemia: A Systematic Review. Gynecol Obstet Invest. 2015;80(3):170-178
46. Froessler B, Collingwood J, Hodyl NA, Dekker G. Intravenous ferric carboxymaltose for anaemia in pregnancy. BMC Pregnancy Childbirth. 2014 Mar 25;14:115
47. Mantadakis E. Advances in Pediatric Intravenous Iron Therapy. Pediatr Blood Cancer. 2016 Jan;63(1):11-16
48. Powers JM, Shamoun M, McCavit TL, Adix L, Buchanan GR. Intravenous Ferric Carboxymaltose in Children with Iron Deficiency Anemia Who Respond Poorly to Oral Iron. J Pediatr. 2017;180: 212-216
49. Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, Lytras T, Tsantes A, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Intravenous Versus Oral Iron for the Treatment of Anemia in Inflammatory Bowel

Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Medicine (Baltimore). 2016 Jan;95(2):e2308

50. Lands R, Isang E. Secondary Hemochromatosis due to Chronic Oral Iron Supplementation. Case Rep Hematol. 2017; 2017: 2494167
51. Shah NR. Advances in iron chelation therapy: transitioning to a new oral formulation. Drugs in Context. 2017; 6: 212502
52. Koskenkorva-Frank TS, Weiss G, Koppenol WH, Burckhardt S. The complex interplay of iron metabolism, reactive oxygen species, and reactive nitrogen species: Insights into the potential of various iron therapies to induce oxidative and nitrosative stress. Free Radical Bio Med. 2013;65:1174-1194
53. Losso JN, Karki N, Muyonga J, Wu J, Fusilier K, Jacob G i sur. Iron retention in iron-fortified rice and use of iron-fortified rice to treat women with iron deficiency: A pilot study. BBA Clinical. 2017;8:78-83
54. Modepalli N, Shivakumar HN, Hiremath N, Murthy SN. Biophysical techniques for transdermal delivery of iron. J Drug Deliv Sci Tec. 2014;24:289-29
55. Juluri A, Modepalli N, Jo S, Repka MA, Shivakumar HN, Murthy SN. Minimally invasive transdermal delivery of iron-dextran. J Pharm Sci. 2013;102:987-993
56. Modepalli N, Shivakumar HN, McCrudden MTC, Donnelly RF, Banga A, Murthy N. Transdermal Delivery of Iron Using Soluble Microneedles: Dermal Kinetics and Safety. J Pharm Sci. 2016;105:1196-1200
57. Span K, Verhoef JJ, Hunt H, van Nostrum CF, Brinks V, Schellekens H, Hennink WE. A novel oral iron-complex formulation: Encapsulation of hemin in polymeric micelles and its in vitro absorption. Eur J Pharm Biopharm. 2016;108:226-234
58. Powell JJ, Bruggraber SFA, Faria N, Poots LK, Hondow N, Pennycook TJ, Latunde-Dada GO, Simpson RJ i sur. A nano-disperse ferritin-core mimetic that efficiently corrects anemia without luminal iron redox activity. Nanomed-Nanotechnol. 2014;10:529-1538
59. Zariwala MG, Elsaid N, Jackson TL, Lopez FC, Farnaud S, Somavarapu S, Renshaw D. A novel approach to oral iron delivery using ferrous sulphate loaded solid lipid nanoparticles. Int J Pharm. 2013;456;400-407
60. Auerbach M, Macdougall IC. Oral iron therapy: after three centuries, it is time for a change. Am J Kidney Dis. 2016;68(5):665-666

61. Katuwavila NP, Perera ADLC, Dahanayake D, Karunaratne V, Amaratunga GAJ, Karunaratne DN. Alginate nanoparticles protect ferrous from oxidation: Potential iron delivery system. Int J Pharm. 2016;513:404-409
62. Zariwala MG, Farnaud S, Merchant Z, Somavarapu S, Renshaw D. Ascorbyl palmitate/DSPE-PEG nanocarriers for oral iron delivery: Preparation, characterisation and in vitro evaluation. Colloid Surface B. 2014;115:86-92