



PERORALNI PREPARATI ŽELJEZA U PREVENCIJI I LIJEČENJU SIDEROPENIČNE ANEMIJE U DJEČJOJ DOBI

IVANA ĐUROVIĆ¹, ARNES REŠIĆ^{2,3}

Sideropenična anemija se javlja uslijed smanjenog unosa željeza hranom, kod poremećaja u apsorpciji željeza u probavnom traktu, zbog gubitka krvi ili zbog povećanih potreba organizma za željezom. Procjenjuje se da od sideropenične anemije pati oko 30% svjetske populacije, od čega je više od 40% predškolske djece. U prevenciji nastanka sideropenične anemije značajna je edukacija roditelja i populacije o važnosti pravilne prehrane i unosu željeza u organizam putem hrane. Najznačajnije je utvrditi uzrok anemije, a cilj liječenja je normalizacija hemoglobina, serumskog željeza te popunjavanje rezervi željeza. Liječenje sideropenične anemije se provodi peroralnim preparatima željeza koji su po svome sastavu organske ili anorganske soli željeza u dvovalentnom (fero) ili trovalentnom (feri) obliku. Ovim radom daje se sustavni pregled aktualnih smjernica, preporuka i postupaka koji se koriste u svrhu prevencije i liječenja sideropenične anemije u pedijatrijskoj populaciji. Također, u radu se daje pregled peroralnih preparata željeza koji su registrirani lijekovi, dodaci prehrani i početne dojenačke formule, zastupljeni na hrvatskom tržištu.

Ključne riječi: DJECA, PREPARATI ŽELJEZA, SIDEROPENIČNA ANEMIJA

Uvod

Anemija (grč. an-negacija i haima-krv) je jedna najčešćih bolesti ili stanja u medicini, a naziv je postavio Gabrijel Andral 1843. godine. Iako bi se prema nazivu moglo zaključiti da je to stanje beskrvnosti, to je zapravo stanje smanjenog broja eritrocita, mase eritrocita ili sadržaja hemoglobina u eritrocitima. Najčešće je posljedica drugih stanja i bolesti, pa je i kod liječenja najbitnije liječiti uzrok anemije. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, anemija je određena koncentracijom hemoglobina za djecu do 5 godina ≤ 110 g/l, od 5 do 12 godina ≤ 115 g/l, od 12 do 15 godina ≤ 120 g/l (1). Također, anemiju se može

definirati i kao smanjenu sposobnost krvi za prijenos kisika. Najčešći oblik anemije je sideropenična anemija. Sideropenična anemija ili anemija nastala uslijed nedostatka željeza u organizmu posljedica je smanjenog unosa željeza nepravilnom prehranom, poremećaja u apsorpciji željeza u probavnom traktu, gubitka krvi ili povećanih potreba organizma za željezom. Procjenjuje se da od sideropenične anemije pati oko 30% svjetske populacije, od čega je zastupljenost među predškolskom djecom više od 40%, što anemiju svrstava među značajnije javnozdravstvene probleme današnjice (2). Pod posebnim rizikom za nastanak sideropenične anemije su dojenčad i mala djeca, zbog njihovog brzog rasta i razvoja za koje je potrebno željezo. U zemljama u razvoju do nedostatka željeza u organizmu i sideropenične anemije uglavnom dolazi zbog nedostatnog unosa željeza u organizam putem hrane, zbog gubitka krvi ili zbog infestacije parazitima u probavnom sustavu. U razvijenim zemljama do toga češće dolazi zbog vegeterijanskog načina prehrane, kroničnog gubitka krvi i malapsorpcije. Mali gubitci željeza koji traju godinama

najprije uzrokuju manjak željeza, a posljedično i sideropeničnu anemiju. Zato se kaže da je razvoj sideropenične anemije postupan. Prema prevalenciji sideropenične anemije Hrvatska se ubraja u zemlje u kojima je anemija od umjerenog društvenog značaja, budući da se procjenjuje da sideropeničnu anemiju ima 23,4% predškolske djece, 28,4% trudnica i 17,5% žena reproduktivne dobi (3). Od iznimne je važnosti da majka djeteta za vrijeme trudnoće ima dovoljnu zalihu željeza kako bi dijete po rođenju imalo dovoljne količine željeza za rast i razvoj. Dijete koje se rodi sa smanjenim zalihama, prirodnim unosom hrane neće moći nadoknaditi već stečeni manjak (4).

Prerano rođena djeca i djeca niske porođajne mase nemaju dovoljne zalihe željeza potrebne za prvih 6 mjeseci života, stoga trebaju dobivati peroralnu profilaktičku nadoknadu željeza bez obzira na koji su način hranjena do navršanih 6 mjeseci života. Njihove fetalne zalihe željeza nisu dovoljno popunjene budući da se prijenos željeza iz majčine krvi u fetalnu najvećim dijelom odvija u trećem trimestru trudnoće. Nakon 6. mjeseca

života dijete zahtijeva dodatni izvor željeza; stoga je u to vrijeme potrebno uvesti dohranu i u prehranu djeteta uključiti povrće i meso.

Čimbenici rizika koji utječu na razvoj sideropenične anemije

Čimbenici rizika za razvoj sideropenične anemije u djece mogu biti niska porođajna masa, prijevremeno rođenje, blizanačka trudnoća, prehrana koja uključuje veću količinu kravljeg mlijeka, prehrana siromašna namirnicama bogatim željezom, pretilost, loš socioekonomski status obitelji (5). Od iznimne je važnosti savjetovanje roditelja o pravilnoj i raznolikoj prehrani djeteta prema njegovoj dobi (6). U prehranu djeteta potrebno je uključiti namirnice koje su bogate hemskim izvorima željeza budući da je iz njih apsorpcija željeza najveća. Također je važno osigurati dovoljan unos proteina i drugih nutrijenata koji pomažu apsorpciju željeza. Dobar izvor nehemskog željeza su namirnice biljnog porijekla, ali je uz njih potrebno unositi i vitamin C zbog bolje apsorpcije. Dnevno se prehranom unese u organizam 10-20 mg željeza, od čega se apsorbira 1-2 mg (7). Do 6. mjeseca života dijete dojenjem uglavnom dobiva dovoljne količine željeza, no nakon 6. mjeseca potrebno je započeti s redovnim unošenjem željeza kroz nutritivno bogatu dohranu. Prehrana treba sadržavati željezo u bioraspoloživom obliku u najmanje 2 dnevna obroka (odjednom se mogu apsorbirati male količine željeza). Najbolji izvori željeza u hrani su meso, jetra i plava riba, a dobri izvori su cjelovite žitarice, grahorice, lisnato povrće, jaje, orašasti podovi i sušeno voće. Veganska prehrana sadrži fitate i fosfate koji smanjuju apsorpciju željeza kao i tanati, oksalati i kalcij. Za eritropoezu su važni folna kiselina, vitamin B12, bakar i cink, a njihov manjak također može uzrokovati slabu iskoristivost željeza. Potrebno je voditi računa o izboru hrane koja se daje djetetu. Zeleno lisnato povrće je bogato željezom, ali količina povrća koja bi zadovoljila djetetove dnevne potrebe za željezom premašuje količinu povrća koju malo dijete može pojesti. Za razliku od povrća, manja količina mesa ili ribe mogu zadovoljiti djetetove dnevne potrebe za

željezom. Preporučljivo je kombinirati namirnice koje pospješuju apsorpciju željeza, npr. piti voćni sok uz mesno-povrtni obrok. Također, je preporučljivo izbjegavati kombinacije mesa ili povrća sa žitaricama ili mlijekom jer oni smanjuju apsorpciju željeza. Kravljem mlijeko nije preporučljivo koristiti do navršene 1. godine djetetova života, a nakon toga dnevni unos kravljeg mlijekane bi smio biti veći od 500 ml. Dokazano je da pojedina djeca koja piju kravljem mlijeko prije 12. mjeseca života imaju oskudno, ali trajno krvarenje iz probavnog trakta koje dovodi do gubitka željeza (5). Najbolji izbor mlijeka za dijete jest majčino mlijeko ili adaptirana mliječna formula koja nakon 6. mjeseca života mora biti obogaćena željezom. Također, kozje mlijeko nije dobar izbor jer prehrana bazirana isključivo na kozjem mlijeku može dovesti do nedostatka folne kiseline, što također može dovesti do razvoja anemije.

Prevencija sideropenične anemije

Na svjetskoj razini postoji niz mjera za prevenciju nedostatka željeza kod djece. Sedamdesetih godina 20. stoljeća uvedeno je određivanje koncentracije hemoglobina u djece starosti između 9 i 12 mjeseci kao standard za rano otkrivanje sideropenične anemije. Također se tijekom godina stavlja naglasak na važnost dojenja i obogaćivanje adaptiranih mliječnih formula željezom kao mjeru prevencije razvoja sideropenične anemije. To se smatra primarnom prevencijom, dok se sekundarnom prevencijom smatra selektivni probir kod djece za koje postoji visoki rizik razvoja sideropenične anemije (9). U Hrvatskoj nema jasnih smjernica za prevenciju sideropenične anemije nego koriste američke smjernice objavljene krajem devedesetih godina. Prevencija se ne provodi sustavno već ovisi o zainteresiranosti liječnika, opsegu posla i dostupnosti laboratorijske dijagnostike. Prema spomenutim smjernicama, preporučuje se određivanje vrijednosti hemoglobina u rizičnim skupinama djece u dobi od 9 do 12 mjeseci, tj. u dobi od 6 mjeseci ako se radi o prijevremeno rođenoj djeci i djeci rođenoj s manjom porođajnom težinom, a potom nakon 3 mjeseca, ako nisu dobivali nadomjestak

željeza ili obogaćenu formulu. Također se preporučuje određivanje hemoglobina u rizične djece u 12. mjesecu života, ako ranije nije određivan. Svoj spomenutoj djeci, kojoj se utvrdi smanjena vrijednost hemoglobina, uvodi se terapija željezom (10). Američke smjernice objavljene 2010. godine preporučuju profilaksu željezom u dozi 1 mg/kg na dan zdravoj terminski rođenoj djeci isključivo ili djelomično dojenoj počevši od 4. mjeseca života do uvođenje dohrane koja sadrži željezo. Za dojenu nedonoščad preporučuje se uvesti profilaksu željezom u dozi 2 mg/kg dnevno. Također, za djecu koja su hranjena isključivo željezom obogaćenim mliječnim formulama ne preporučuje se profilaksa željezom već prikladna dohrana u dobi od 4 do 6 mjeseci, uz izbjegavanje kravljeg mlijeka do 12. mjeseca života (10). Prema radu Kranjčec i sur. objavljenom 2015. godine u časopisu *Pediatrics Croatica*, navodi se da se novije američke smjernice u Hrvatskoj slabo koriste, a kao jedan od razloga navode i stav roditelja koji uzorkovanje krvi u zdravog djeteta smatraju nepotrebnim, a profilaktičku primjenu željeza nepotrebnim opterećenjem (9).

Klinička slika sideropenične anemije

Klinička je slika različita, ovisno o stupnju i uzroku anemije te dobi djeteta. Ona se razvija postupno, a simptomi su često nespecifični. Od karakterističnih, a opet nespecifičnih simptoma, mogu se navesti umor, glavobolja, slabost, nepodnošenje tjelesnih napora i oslabljena koncentracija. Anemija također može biti i asimptomatska. Djeca koja imaju manjak željeza u organizmu često imaju slabiji apetit, umorna su i nervozna, s lomljivom kosom i noktima, sklona su respiratornim infekcijama, zaostaju u rastu. Kao posljedica anemije mogući su također blaži zaostatak u motoričkom razvoju djece, pojava hiperaktivnosti i slabijih rezultata na testovima inteligencije. Postoje dokazi da je sideropenična anemija povezana s usporenim fizičkim rastom i neurološkim razvojem djece, s posljedičnim negativnim utjecajem na kognitivne funkcije (5). Manjak željeza također je povezan s oštećenjem stanične imunosti i smanjenom bakterioidnom

¹ZU Ljekarna Coner, Bjelovar,

Ljekarnička jedinica u Vrbovcu

²Klinika za dječje bolesti Zagreb³Sveučilišni odjel zdravstvenih studija, Sveučilište u Splitu

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Arnes Rešić, dr. med., spec. pedijatar,

uži spec. pedijatrijske kliničke farmakologije i

toksikologije

10000 Zagreb, Gramača 3 b

E-mail: aresic@kdb.hr

aktivnošću neutrofila, tj. manjak željeza kod djece dovodi do povećane sklonosti infekcijama (9).

Dijagnoza sideropenične anemije

Manjak željeza u organizmu može biti apsolutni i funkcionalni. Kod apsolutnog manjka željeza snižena je razina serumskog željeza, snižena zasićenost transferina i snižen feritin. Razina hepcidina također je niska. Feritin je ujedno i najosjetljiviji i najpouzdaniji test za otkrivanje nedostatka željeza i smanjenih zaliha željeza u organizmu. Vrijednost feritina <30 µg/l dijagnostički je pokazatelj apsolutnog manjka željeza. Upravo je apsolutni manjak željeza karakterističan za sideropeničnu anemiju. Funkcionalni manjak željeza je stanje nedovoljne apsorpcije i fiziološkog iskorištavanja željeza, a rezerve željeza su očuvane ili čak povišene (uredan ili povišen feritin). Takvo stanje se javlja kod nekih upalnih ili kroničnih bolesti (8). Od laboratorijskih parametara koje je potrebno odrediti prilikom postavljanja dijagnoze sideropenične anemije važno je spomenuti određivanje vrijednosti hemoglobina, hematokrita, srednjeg volumena eritrocita, širinu distribucije volumena eritrocita, broj retikulocita, feritina, razinu serumskog željeza, transferina, nezasićenog kapaciteta vezanja željeza, ukupnog kapaciteta vezanja željeza kao i omjera željeza i ukupnog kapaciteta vezanja željeza. Krvna slika pokazuje normalan ili snižen broj eritrocita, snižene vrijednosti hemoglobina i hematokrita. Vrijednosti željeza u serumu i feritina su smanjene, a vrijednosti transferina, ukupnog i nezasićenog, su povišene (11). Pri postavljanju dijagnoze treba imati na umu kako je feritin reaktant akutne faze te je njegova razina povećana uslijed infekcije, kronične upale ili kod malignih oboljenja. Također, nije pouzdano određivati samo razinu željeza u krvi jer ono može značajno varirati u danu; uvečer ga ima oko 25% manje nego ujutro (7). Dijagnoza anemije se, između ostalog, postavlja i prema vrijednostima hemoglobina u krvi. Prema smjernicama Europskog društva za pediatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (ESPHGAN), za dijagnozu

sideropenične anemije kod male djece preporučljivo je koristiti kombinaciju sniženog hemoglobina i feritina (12). Pri interpretaciji krvne slike kod djece treba pripaziti na osobitosti razvoja hematopoeze i normalne varijacije laboratorijskih vrijednosti tijekom djetinjstva. Od ostalih testova, u određenim slučajevima, potrebno je napraviti i serološke testove na celijakiju. U praksi se dijagnoza sideropenične anemije ne postavlja samo na temelju izoliranog nalaza snižene koncentracije serumskog željeza, nego na temelju anamneze prehrane i parametara krvne slike (13). Minimalni test probira pri sideropeničnoj anemiji kod djece jesu hemoglobin, eritrocitni korpuskularni parametri (mikrocitna anemija) te vrijednost željeza i feritina.

Liječenje sideropenične anemije

U liječenju sideropenične anemije najznačajnije je pronaći i liječiti uzrok zbog kojeg je to stanje nastalo, a ujedno je potrebno nadomjestiti željezo koje u organizmu nedostaje. Cilj liječenja anemije uzrokovane nedostatkom željeza jest normalizacija hemoglobina, serumskog željeza te popunjavanje rezervi željeza. Prvi korak u liječenju sideropenične anemije u djeteta je edukacija roditelja o važnosti prehrane i korekcija prehrane djeteta. Preparati željeza mogu se podijeliti na preparate koji sadrže ionsko željezo i na preparate koji sadrže organske komplekse željeza. Kationi željeza apsorbiraju se u gornjim dijelovima probavnog sustava, osobito feroloblik. Apsorpcija fero oblika je jednaka neovisno o tome je li željezo u obliku sulfata, fumarata, glukonata ili neke druge soli (14). Apsorpcija željeza u organizmu također ovisi i o težini sideropenije. Osobe s većim nedostatkom željeza mogu apsorbirati veću količinu željeza, uobičajeno 10-20% željeza iz primijenjenog pripravka. Velike doze željeza ne mogu dovesti do bržeg izliječenja, a mogu izazvati gastrointestinalne nuspojave. Za razliku od ionskog željeza, organski kompleksi željeza imaju bolju apsorpciju i manje nuspojave. Apsorbiraju se posebnim transportnim mehanizmima koji ne ovise o prijenosniku ionskog željeza. Iz tog je razloga moguće uzimati

manje doze elementarnog željeza nego što je to slučaj s pripravcima s ionskim željezom. Za razliku od ionskih pripravaka, ovi preparati imaju uglavnom višu cijenu. Oblik željeza koji se najčešće primjenjuje je fero-sulfat jer su ti preparati relativno jeftini. Preporučljivo ih je uzimati na prazan želudac jer se tako postiže najveća apsorpcija. U slučaju teške podnošljivosti mogu se primijeniti u više manjih doza. Fero-sukcinat, fero-glukonat, fero-laktat i fero-fumarat su jednako dobri, ali su skuplji. Za dojenčad je pri liječenju preporučena ukupna dnevna doza željeza 5 mg/kg tjelesne težine, podijeljena u 2 ili 3 dnevne doze. Za predškolsku djecu ukupna dnevna terapijska doza iznosi 30-50 mg, odnosno 3-6 mg elementarnog željeza po kilogramu tjelesne težine dnevno, a kod starije djece i odraslih osoba preporučena doza iznosi 100-200 mg elementarnog željeza dnevno. Preporuka je da se terapija započne s manjim dozama te da se doza povećava postupno tijekom nekoliko dana, kako bi se spriječile gastrointestinalne nuspojave. Pokazalo se da je klinička djelotvornost jednaka ako se terapija primjenjuje svakog dana ili se ista doza primjenjuje svakog drugog dana. Treba istaknuti da se povećanjem doze ne može povećati djelotvornosti terapije, već je potrebno terapiju provoditi dovoljno dugo vremena (5). Liječenje se smatra uspješnim ako koncentracija hemoglobina raste 1-2 g/l dnevno, tj. 20 g/l tijekom 3-4 tjedna. Prosječno liječenje traje 3-6 mjeseci. Kod djece se profilaksa peroralnim željezom preporučuje kod rizičnih skupina, poput prijevremeno rođene djece, djece rođene iz višeplođnih trudnoća, djece koja razvijaju anemiju uslijed infekcija. Profilaktička terapija željezom daje se u dozi 2 mg/kg tjelesne težine tijekom cijele prve godine života (5).

Peroralni preparati željeza

U ovom radu bit će spomenuti samo preparati koji se nalaze u oblicima koji su prilagođeni djeci, i to preparati koji u svom sastavu sadrže željezo u većinskom udjelu. Na tržištu je dostupno mnoštvo oralnih preparata željeza koji se razlikuju po farmaceutskom obliku, dozi elementarnog željeza koji sadrže,

Tablica 1.

Skupni podaci o sadržaju željeza, aktivnoj komponenti i cijeni u pojedinom pripravku registriranom kao lijek.

Komercijalni naziv pripravka	Aktivna komponenta	Sadržaj željeza (mg) u 1 ml pripravka	Sadržaj elementarnog željeza (mg) u 1 ml pripravka	Cijena pripravka (€)
Aktiferin® kapi 30 ml	Željezov (II) sulfat	47,2 mg	9,3 mg	7,53 €
Ferrum Sandoz® otopina 100 ml	Željezov (III) hidroksid	31,25 mg - 35-71 mg	10 mg	4,64 €
Ferro-Sanol® kapi 30 ml	Željezov (II) glicin sulfat	170 mg	30 mg	6,86 €

ali i obliku željeza (dvovalentno, trovalentno). Prevladavaju soli dvovalentnog željeza - željezov sulfat, željezov glukonat, željezov fumarat u odnosu na pripravke trovalentnog željeza - željezo polimaltoza kompleks. Preparati željezovog sulfata, koji je najviše zastupljen, su relativno dobre biorasploživosti (između 10 i 15%), dok je biorasploživost trovalentnog kompleksa željeza 3-4 puta manja. Razlog tome leži u slaboj topljivosti feri oblika u alkalnom mediju te činjenici da feri oblik treba biti reduciran u fero oblik da bi se mogao apsorbirati. Zbog svoje relativno dobre podnošljivosti, efikasnosti u liječenju, ali i niskoj cijeni, najčešće se koristi željezov sulfat. Za sve dvovalentne oblike željeza zajedničko je da imaju manje nuspojave ako su formulirani u obliku pripravka s postepenim otpuštanjem (15). Najčešće nuspojave vezane uz primjenu preparata željeza su mučnina, povraćanje, konstipacija, proljev, tamna stolica i metalni okus u ustima. Obojanost zuba te metalni okus u ustima najčešća je nuspojava željeza u obliku sirupa. Ako se željezo teško podnosi može se uzimati 2 sata nakon obroka, tj. uz mesni obrok. Također, smanjenjem doze ili uzimanjem 2-3 puta tjedno, mogu se smanjiti nuspojave. Uz već spomenute gastrointestinalne nuspojave koje se javljaju pri korištenju uobičajenih peroralnih pripravaka željeza, u prevenciji i liječenju sideropenične anemije potrebno je znati kako primjena preparata dvovalentnog željeza može negativno utjecati na apsorpciju drugih dvovalentnih elemenata poput cinka i bakra. Iako postoje specifični transporteri za svaki od ovih elemenata, mala promjena u zasićenosti jednog od transportera može utjecati na druge transportere, no ovaj mehanizam nije još u potpunosti razjašnjen (16). Također, veći unos že-

ljeza može narušiti stanje crijevne mikroflore jer neke potencijalno patogene bakterije mogu iskoristiti to željezo za svoj pretjerani rast. Posljednjih godina na tržište dolaze preparati željeza koji se dobivaju novim tehnologijama proizvodnje. Budući da standardni preparati željeza prate česte gastrointestinalne nuspojave koje kod nekih bolesnika dovedu do prestanka uzimanja preparata željeza i neuspjeha propisane terapije, nova generacija peroralnih pripravaka željeza razvijena je s ciljem bolje podnošljivosti i smanjenja nuspojave. Radi se o pripravcima u kojima je mikronizirani oblik željeza uklopljen u liposome, tj. veličina čestica željeza je smanjena radi povećanja topljivosti i bolje apsorpcije. Sukrosomialno® željezo razvijeno je u Italiji (Alesco srl) i predstavlja inovativni oralni nosač, tj. spremnik željeza. U tom "spremniku" nalazi se željezov (III) pirofosfat koji je zaštićen bilateralnom fosfolipidnom membranom dobivenom iz suncokretovog lecitina kao i sukresternim matriksom. Sukrester je površinski aktivna tvar (surfaktant) koji je dobiven esterifikacijom masne kiseline i saharoze. Dodatna stabilnost oblika "sukrosoma" dobivena je dodatkom drugih tvari kao što je kalcij (III) fosfat. Taj izgled "sukrosoma" omogućava mu da bude želučanootporan i da može preneti željezo kroz želudac do crijevne mukoze. Zbog toga je sukrosomialno® željezo dobro podnošljivo i visoko iskoristivo u usporedbi s konvencionalnim oralnim solima željeza (17). Apsorpcija sukrosomialnog® željeza kao vezikule odvija se u tankom crijevu paracelularnim i transcelularnim putevima. Prisutnost sukrestera omogućava sukrosomialnom® željezu gastrozistentnost, štiti trovalentni oblik željezovog pirofosfata od enzimatske redukcije i omogućava apsorpciju

cijelog kompleksa kroz crijevni epitel. Sve navedeno osigurava sukrosomialnom® željezu visoku biorasploživost i nisku gastrointestinalnu toksičnost. U usporedbi sa standardnim pripravcima željeza, sukrosomialno® željezo se apsorbira kao kompleks kroz crijevni epitel, paracelularno i transcelularno i zaobilazi stanične transportere za željezo. Dobro se podnosi i pokazuje veliku biorasploživost (18). Sukrosomialno® željezo je jedinstvene strukture kao i farmakokinetičkih i farmakodinamičkih svojstava. Ovakvi novi oblici željeza pokazuju bolju apsorpciju i biorasploživost od standardnih pripravaka budući da fosfolipidna ovojnica omogućava postupno otpuštanje uklopljenog željeza. Također, kod ovih pripravaka, puno je manje gastrointestinalnih nuspojave, jer uklopljeno željezo ne dolazi u kontakt sa sluznicom gastrointestinalnog trakta.

Peroralni preparati željeza dostupni na hrvatskom tržištu

U ovom radu su uspoređivani preparati željeza namijenjeni za primjenu kod djece od rođenja do 12. godine. Preparati koji su namijenjeni za primjenu kod odraslih osoba nisu uspoređivani u ovom radu. Uspoređivani su preparati koji u većinskom udjelu sadrže željezo, dok preparati koji sadrže željezo unutar multivitaminskog kompleksa nisu uspoređivani. Preparati su podijeljeni u dvije skupine: preparati koji su registrirani kao lijekovi i preparati koji su registrirani kao dodatci prehrani.

- Preparati registrirani kao lijekovi
- Preparati registrirani kao dodatci prehrani

Tablica 2.

Skupni podaci o sadržaju željeza, aktivnim komponentama i cijeni preparata registriranih kao dodaci prehrani.

Komercijalni naziv pripravka	Aktivna komponenta	Sadržaj željeza (mg) u 1 ml pripravka	Cijena (€)
Ferohel® otopina 180 ml	Željezov (II) bisglicinat	1 mg	9,18 €
Ferosal plus® otopina 200 ml	Željezov (II) bisglicinat	1,2 mg	9,16 €
Floradix® tonik 250 ml	Željezov (II) glukonat	0,75 mg	9,16 €
Vitapharm Ironex® otopina 250 mg	Željezov (II) glukonat	1,4 mg	15,93 €
Medex željezo® sirup 150 ml	Željezov (II) laktat	0,93 mg	11,05 €
Farmakol Feropip® sirup 150 ml	Željezov (II) fumarat	1,5 mg	10,46 €
Salvit Fervit® kapi 30 ml	Željezov (III) saharat	15 mg	9,06 €
BlueIronex sirup® 330 ml	Željezov (III) saharat	1,7 mg	25,56 €

Dojenačke mliječne formule

Najbolje mlijeko za dojenče svako je majčino mlijeko. Majčino mlijeko sadrži željezo vezano za laktoferin. Sastav majčinog mlijeka je u potpunosti prilagođen potrebama dojenčeta te se smatra da je majčino mlijeko dovoljno kao jedina hrana tijekom prvih 6 mjeseci djetetova života. Ako dojenje iz nekog razloga nije moguće, zamjenu za majčino mlijeko predstavljaju adaptirane mliječne formule na bazi kravljeg ili kozjeg mlijeka. Također postoje i dojenački pripravci na bazi soje, no prema smjernicama ESPGHAN-a takvi pripravci nisu namijenjeni za prehranu zdrave dojenčadi već samo one koja iz zdravstvenih razloga ne može koristiti kravlje mlijeko (19). Sastav takvih pripravaka je prilagođen kako bi najviše nalikovao sastavu majčinog mlijeka i dobi djeteta. Sastav mora odgovarati Pravilniku o hrani za dojenčad i malu djecu te prerađenoj hrani na bazi žitarica za dojenčad i malu djecu (20). Prema navedenom Pravilniku, početna hrana za dojenčad proizvedena od bjelančevina kravljeg mlijeka ili hidrolizata bjelančevina može sadržavati minimalno 0,07 mg, a maksimalno 0,3 mg željeza na 100 kJ gotovog pripravka. Početna hrana za dojenčad proizvedena od izolata bjelačevina soje, samih ili u mješavini s bjelačevinama kravljeg mlijeka, mora sadržavati minimalno 0,12 mg, a maksimalno 0,5 mg željeza na 100 kJ gotovog obroka (20). Osnova za proizvodnju adaptirane mliječne formule je kravlje mlijeko, no sastav mu je značajno izmijenjen u odnosu na izvorno

kravlje mlijeko. Različitim tehnološkim procesima je smanjen udio bjelančevina i mineralnih soli, a teško probavljive zasićene masne kiseline zamijenjene su biljnim uljima i nezasićenim masnim kiselinama. Također je potrebno povećati udio laktoze u kravljem mlijeku kako bi adaptirana formula bila što sličnija majčinom mlijeku. Kravlje mlijeko potrebno je obogatiti vitaminima i mineralima s naglaskom na željezo i cink. U adaptiranim mliječnim formulama koncentracija željeza obično je od 12-14 mg/l, što je više nego u majčinom mlijeku. Budući da je bioraspodjivost željeza iz adaptiranih formula znatno niža nego što je bioraspodjivost iz majčinog mlijeka, formule su pojačane višim koncentracijama željeza nego što sadrži majčino mlijeko. Djeca hranjena adaptiranim mlijekom do 6. mjeseca trebala bi biti hranjena formulom koja sadrži 4-8 mg/l željeza ili 0,6-1,2 mg/kg/dan. Djeca rođena s nižom porođajnom masom (1500-2500 grama) pri rođenju imaju nižu zalihi željeza od terminski rođene djece, imaju bržu stopu rasta, pa time i veće potrebe za željezom u prvih 6 mjeseci života. Djeca navedene skupine trebala bi dobiti 1-2 mg/kg/dan željeza od 6. tjedna do 6. mjeseca života (8). Smatra se da zdrava, terminski rođena djeca imaju dovoljne jetrene zalihe željeza i hemoglobina dostatne za prvih 6 mjeseci života. Optimalna razina željeza u adaptiranim formulama dugogodišnja je tema rasprava, tako da američke smjernice preporučuju 10 do 12 mg/l, a europske od 2 do 8,5 mg/l (8).

Dojenačke mliječne formule dostupne na hrvatskom tržištu

U kategoriju dojenčadi ubrajaju se djeca od 1. do 12. mjeseca starosti, no kad su u pitanju dojenačke formule razlikuju se početna mlijeka za dojenčad koja se koriste do 6. mjeseca života i prijelazni mliječni pripravci za dojenčad nakon navršene 6. mjeseca života, budući da se u toj dobi u prehranu uvode i kruti oblici hrane (19). U ovom su radu uspoređivane početne dojenačke formule namijenjene dojenčadi od rođenja do navršene 6 mjeseci života. Pripravci su uspoređivani samo po sadržaju željeza, a sadržaj drugih hranjivih tvari nije uspoređivan. Prema Pravilniku, sadržaj početne dojenačke formule mora zadovoljavati kriterij o sadržaju željeza od minimalno 0,2 mg do maksimalno 0,8 mg željeza na 100 ml gotovog pripravka (20). Na hrvatskom tržištu postoje također i adaptirane mliječne formule za posebnu namjenu kao što je, na primjer, formula za dojenčad s opstipacijom, regurgitacijom, kolikama i slično. U ovom radu su navedene i takve adaptirane mliječne formule, ali s osvrtom samo na sastav željeza.

Zaključak

Ovim radom podastire se pregled dostupnih lijekova i dodataka prehrani na hrvatskom tržištu kojima se može uspješno prevenirati i/ili liječiti sideropenična anemija u pedijatrijskoj populaciji, njihov sastav, farmaceutske oblike i potrebna doza. Dostupni preparati na hrvatskom tržištu registrirani kao lijekovi imaju jasno definiran udio elementarnog

Tablica 3.

Skupni podaci o početnim dojenačkim formulama dostupnim na hrvatskom tržištu.

Komercijalni naziv početne dojenačke formule	Oblik željeza	Sadržaj željeza (mg) u 100 ml gotovog obroka	Cijena pakiranja (€)
Aptamil AR® 1 400 g	Željezov (II) sulfat	0,79 mg	15,55 €
Aptamil Lactose Free® 400 g	Željezov (II) sulfat	0,71 mg	15,14 €
Aptamil Comfort® 400 g	Željezov (II) sulfat	0,73 mg	11,52 €
Aptamil Pre Pronatura Advance® 800 g	Željezov (II) sulfat	0,60 mg	21,14 €
Aptamil Pronatura Advance® 1 800 g	Željezov (II) sulfat	0,55 mg	21,14 €
Babylove® 1 500 g	Željezov - bisglicinat	0,62 mg	7,15 €
Bebimil® 1 300 g	Željezov (II) sulfat	0,50 mg	6,63 €
Hipp Bio® 1 600 g	Željezov (II) sulfat	0,60 mg	13,52 €
Hipp Bio Combiotik® 1 600 g	Željezov (II) sulfat	0,60 mg	16,04 €
Hipp Combiotik Pre® 600 g	Željezov (II) sulfat	0,50 mg	14,98 €
Hipp Anti-Reflux® 600 g	Željezov (II) sulfat	0,70 mg	16,71 €
Hipp HA 1 Combiotik® 600 g	Željezov (II) sulfat	0,70 mg	11,53 €
Hipp Comfort® 600 g	Željezov (II) sulfat	0,60 mg	15,78 €
Nan Complete Comfort® 400 g	Željezov (II) sulfat	0,69 mg	21,45 €
Nan Lactose free® 400 g	Željezov (II) sulfat	0,69 mg	14,36 €
Nan Optipro® 1 400 g ili 800 g	Željezov (II) sulfat	0,31 mg	13,45 € (400 g)/ 25,50 € (800 g)
Nan AR® 400 g	Željezov (II) sulfat	0,69 mg	16,75 €
Nan Pre® 400 g	Željezov (II) sulfat	0,76 mg	15,31 €
Nan Expert pro H.A® 400 g	Željezov (II) sulfat	0,69 mg	11,25 €
Novalac® 1 400 g ili 800 g	Željezov (II) sulfat	0,50 mg	9,25 € (400 g)/ 17,78 € (800 g)
Novalac Allernova AR® 400 g	Željezov (II) sulfat	0,80 mg	16,58 €
Novalac Plus® 400 g	Željezov - difosfat	0,50 mg	10,41 €
Novalac IT® 400 g	Željezov (II) sulfat	0,70 mg	12,76 €
Novalac AC® 400 g	Željezov (II) sulfat	0,80 mg	12,54 €
Novalac Night Formula® 400 g	Željezov (II) sulfat	0,80 mg	19,99 €
Neolaatte 1 Bio® 700 g	Željezov - laktat	0,54 mg	16,73 €

željeza po mililitru pripravka, a ono se nalazi u obliku sulfata, hidroksida, proteinsukcinilata i glicin sulfata. Peroralnih preparata registriranih kao dodatci prehrani na tržištu Republike Hrvatske ima znatno više nego preparata registriranih kao lijekovi. Veći broj pripravaka sadrži željezo u dvovalentnoj formi fumarata, laktata, glukonata i bisglicinata, kao i trovalentno mikrokapsulirano željezo. Iz podataka dobivenih uspoređivanjem sastava i udjela željeza u adaptiranim mliječnim formulama dostupnim na hrvatskom tržištu može se zaključiti da svi

pripravci namijenjeni djeci od rođenja do 6. mjeseca života sadrže željezo te da u njima prevladava željezov (II) sulfat. Zaključno, sideropenična anemija predstavlja veliki javnozdravstveni problem osobito u dječjoj populaciji te je važna uloga liječnika i ljekarnika u edukaciji roditelja o unosu željeza prehranom i suplementaciji željezom, koja je ograničena nuspojavama preparata željeza te prekratkim trajanjem terapije. Razlog loše provedbe terapije uglavnom su gastrointestinalne nuspojave standardnih oblika peroralnog željeza, dok su kod novijih peroralnih

oblika željeza te nuspojave smanjene, a njihova šira primjena ograničena još uvijek nešto višom cijenom (21).

Članak je dio završnog specijalističkog rada Ivane Đurović, studentice poslijediplomskog specijalističkog studija Klinička farmacija pod naslovom "Primjena peroralnih preparata željeza u prevenciji i liječenju sideropenične anemije u dječjoj dobi" 05.05.2022. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:793033>.

NOVČANA POTPORA/FUNDING
Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL
Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

Literatura

- Radman I. Anemije: Uvod, definicija i klinička slika. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/14117/Anemije-uvod-definicija-i-klinicka-slika.html> Pristupljeno: 7. travnja 2021.
- World Health Organization (WHO): Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. Dostupno na: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43894/9789241596657_eng.pdf?ua=1. Pristupljeno 7. travnja 2021.
- Roganović J. Prevencija sideropenije. Paediatr Croat., 2016; 60: 198-204.
- Berglund S, Westrup B, Domellöf M. Iron supplements reduce the risk of iron deficiency anemia in marginally low birth weight infants. Pediatrics. 2010; 126: 4.
- Voskresensky-Baričić T. Anemija uslijed nedostatka željeza u djece. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/142/Anemija-uslijed-nedostatka-zeljeza-u-djece.html> Pristupljeno: 7. travnja 2021.
- Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, Curtis MDE, Darmaun D, Decsi T i sur. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary for the European Society for paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition committee on nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010; 50: 85-91.
- Labar B i sur. Hematologija. Školska knjiga. 2017; str. 109-15, 141-6.
- Domellöf M, Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Fewtrell M i sur. Iron requirements of infants and toddlers. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014; 58: 119-29.
- Kranjčec I, Roganović J. Utjecaj željeza na rast i učestalost infekcija u dojenčadi. Pediatr Croat. 2015; 59: 1-6.
- Georgieff MK, Krebs NF, Cusick SE. The benefits and risks of iron supplementation in pregnancy and childhood. Annual review of nutrition. 2019; 39: 121-46.
- Rožić-Stipčić S. Anemije uzrokovane manjkom željeza u ordinaciji obiteljske medicine. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/16000/Anemije-uzrokovane-manjkom-zeljeza-u-ordinaciji-obiteljske-medicine.html> Pristupljeno: 1. srpnja 2021.
- Radman I, Vodanović M, Mandac Rogulj I, Roganović J, Petranović D, Valković T i sur. Smjernice Hrvatskog društva za hematologiju HLZ-a i KROHEM-a za zbrinjavanje anemije uzrokovane manjkom željeza. Liječ Vjesn. 2019; 141: 1-13.
- Sandoval C, Jayabose S, Eden AN. Trends in diagnosis and management of iron deficiency during infancy and early childhood. Hematol Oncol Clin North Am. 2004; 18: 1423-38.
- Aurer I. Sideropenična anemija u odraslih. Dostupno na: [275235.Aurer-sideropenina-anemija_u_odraslih.doc](https://www.live.com/275235.Aurer-sideropenina-anemija_u_odraslih.doc) (live.com) Pristupljeno: 10. srpnja 2021.
- Baker RD, Greer F. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). Pediatrics. 2010; 126: 1040-50.
- Lönnerdal B. Development of iron homeostasis in infants and young children. Am J Clin Nutr. 2017; 106: 1575-80.
- Gómez-Ramírez S, Brilli E, Tarantino G, Muñoz M. Sucrosomial® iron: A new generation iron for improving oral supplementation. Pharmaceuticals (Basel). 2018; 11 (4): 97.
- Biniwale P, Pal B, Sundari T, Mandrupkar G, Datar N, Khurana A i sur. Liposomal iron for iron deficiency anemia in women of reproductive age: review of current evidence. Open Journal of Obstetrics and gynecology. 2018; 8: 993-1005.
- Kolaček S, Baburić I, Despot R, Dujšin M, Jelić N, Hegeduš Jungwirth M i sur. Preporuke za prehranu zdrave dojenčadi: Stavovi hrvatskog društva za dječju gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu. Pediatr Croat. 2010; 54: 53-6.
- Pravilnik o hrani za dojenčad i malu djecu te preradenoj hrani na bazi žitarica za dojenčad i malu djecu. Dostupno na: https://narodnenovine.nn.hr/clanci/sluzbeni/full/2008_06_74_2463.html. Pristupljeno: 10. kolovoza 2021.
- Ivana Đurović, završni specijalistički rad posljediplomskog specijalističkog studija Klinička farmacija pod naslovom "Primjena peroralnih preparata željeza u prevenciji i liječenju sideropenične anemije u dječjoj dobi". 05.05.2022. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:793033>.

Summary

ORAL IRON SUPPLEMENTS IN PREVENTION AND TREATMENT OF SIDEROOPENIC ANEMIA IN CHILDREN

Ivana Đurović, Arnes Rešić

Sideropenic anaemia occurs due to reduced intake of dietary iron, gastrointestinal tract iron absorption disorder, blood loss or increased needs of the body for iron. It is estimated that about 30% of world population is affected by sideropenic anaemia, of which more than 40% are preschool children. In the prevention of sideropenic anaemia, it is important to educate parents and the population about the importance of proper nutrition and the intake of iron in the body through food. It is of outmost importance to determine the cause of anaemia, with treatment objective to normalize haemoglobin, serum iron and replenish iron reserves. Sideropenic anaemia is treated with oral iron supplements, organic or inorganic iron salts in divalent (fero) or trivalent (feri) form. This work provides a systematic review of current guidelines, recommendations and procedures used for the prevention and treatment of sideropenic anaemia in the paediatric population. Moreover, the paper provides an overview of oral iron preparations, which are registered medications, nutritional supplements and infant formulas represented on the Croatian market.

Keywords: CHILDREN, IRON SUPPLEMENTS, SIDEROOPENIC ANAEMIA

Primljeno/Received: 5. 3. 2023.
Prihvaćeno/Accepted: 13. 4. 2023.