

Żelazo w tabletkach o polimerowej formule vs żelazo o natychmiastowym uwalnianiu

dr n. med. Magdalena Rudnicka

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

WSTĘP

Żelazo (Fe), dzięki zdolności występowania na różnych stopniach utlenienia, jest wykorzystywane przez komórki w reakcjach oksydoredukcyjnych. Stanowiąc ko-faktor wielu enzymów i barwników, uczestniczy w ważnych procesach metabolicznych, m.in. w oddychaniu komórkowym, replikacji DNA, transporcie tlenu czy metabolizmie ksenobiotyków [1]. Charakterystyczne dla tego pierwiastka jest to, że nie istnieje fizjologiczny mechanizm jego wydalania z organizmu. W związku z tym nadmiar jonów żelaza jest tak samo niebezpieczny dla homeostazy ustroju jak ich niedobór. Żelazo jest toksyczne dla komórek, ponieważ może wywoływać stres oksydacyjny, generując powstawanie wolnych rodników, w tym najbardziej reaktywnego rodnika hydroksylowego. Ponieważ jelito cienkie stanowi wiodące miejsce wchłaniania i regulacji poziomu żelaza, to również reakcje, w których powstają wolne rodniki, wpływają przede wszystkim na tę część przewodu pokarmowego [2]. Z drugiej strony niewystarczająca ilość tego pierwiastka w stosunku do zapotrzebowania ustroju może prowadzić do niedokrwistości z niedoboru żelaza (NNŻ), która jest najpowszechniejszym typem anemii (do 80% przypadków). NNŻ występuje u ok. 25% kobiet i ok. 20% mężczyzn na świecie [3]. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, World Health Organization) definiuje niedokrwistość jako stężenie hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy, ustalonej dla poszczególnych populacji [4]. Etiologia NNŻ może obejmować zmniejszone spożycie lub wchła-

nianie żelaza, zwiększone zapotrzebowanie na ten pierwiastek w okresie dojrzewania i ciąży, operacje bariatryczne, dużą utratę krwi podczas menstruacji, przewlekłą utratę krwi z przewodu pokarmowego, polipy lub nowotwory [5]. Według wytycznych Brytyjskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego (BTG) leczeniem z wyboru NNŻ jest doustna terapia żelazem w postaci soli: siarczanu, fumaranu lub glukonianu żelaza (II) przez 3–6 miesięcy. Dawka powinna się mieścić w zakresie 50–100 mg żelaza elementarnego na dobę [4].

W Polsce dostępne są bardzo różne preparaty zawierające żelazo, od produktów leczniczych z zarejestrowanym wskazaniem leczenia NNŻ, po liczne suplementy diety, których skład jest poza kontrolą, a bezpieczeństwo stosowania nie było weryfikowane w wiarygodnych badaniach klinicznych. Ale nawet dostępne leki różnią się między sobą skutecznością i profilem bezpieczeństwa, na co mają wpływ stopień utlenienia żelaza w danym produkcie leczniczym oraz jego postać. Aktualne dane wskazują, że formy siarczanu żelaza (II) o przedłużonym uwalnianiu stanowią standard leczenia niedoboru żelaza [6]. W badaniach klinicznych wykazano lepszy profil bezpieczeństwa produktu o przedłużonym uwalnianiu – Tardyferonu® w porównaniu z postaciami konwencjonalnymi [6]. Zatem wybór preparatu do leczenia NNŻ powinien uwzględniać formę chemiczną i ilość żelaza (zgodnie z wytycznymi BTG), jak również odpowiednią postać farmaceutyczną leku, zapewniającą największą efektywność terapeutyczną. Nowoczesne technologie farmaceutyczne postaci leków wykorzystują Eudragity, czyli kopolimery kwasu metakrylowego, inaczej zwane wielkocząsteczkowymi substancjami pomocniczymi [7]. Wraz z rozwojem różnych Eudragitów możliwe stały się takie techniki formulacji leku, jak: powlekanie, granulacja, bezpośrednia kompresja, wytłaczanie w stanie stopionym oraz inżynieria natychmiastowego lub przedłużonego uwalniania [8]. Rodzaj Eudragitu, który został zastosowany w składzie masy tabletkowej, może wpływać na szybkość uwalniania substancji leczniczej [7]. Poza tym połączenia różnych klas Eudragitów stosuje się do projektowania i dostarczania doustnych środków terapeutycznych w konkretne miejsce przewodu pokarmowego [9–11]. Dla przykładu dostępny w Polsce Tardyferon® zawiera w odpowiednich proporcjach połączenie dwóch rodzajów Eudragitów: RL30D i RS30D, co zapewnia dostarczenie substancji aktywnej, jaką jest siarczan żelaza (II), bezpośrednio do jelita [12]. Poniżej przedstawiono porównanie postaci doustnej o przedłużonym uwalnianiu dostarczającej jony żelaza (II) do dwunastnicy (formuła polimerowa, FP) z postacią żelaza o natychmiastowym uwalnianiu (FNU).

RUNDA 1. STABILNOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Wytyczne BTG rekomendują podawanie soli żelaza dwuwartościowego [4], co wynika z faktu, że tylko dwuwartościowe jony tego pierwiastka są pobierane aktywnie przez enterocyty, z udziałem transportera metali dwuwartościowych (DMT1, divalent metal transporter 1) [5, 13]. Jednak w środowisku zasadowym jony żelaza (II) zostają utlenione do formy trójwartościowej. Formuła polimerowa zapewnia stabilność chemiczną substancji czynnej, zamykając ją w strukturze nierozpuszczalnych w niskim pH Eudragitów [6].

W sytuacji zastosowania formuły o natychmiastowym uwalnianiu żelazo uwalnia się już w żołądku, następnie może zostać utlenione w przypadku zasadowego pH i w związku z tym nie zostanie bezpośrednio zaabsorbowane.

Wynik: wygrywa FP 1 : 0

RUNDA 2. BIODOSTĘPNOŚĆ

Biodostępność żelaza jest określana jako stosunek ilości Fe zawartego w preparacie do ilości wchłoniętej i włączonej do hemoglobiny erytrocytów. Mimo to terminy biodostępność i wchłanianie w przypadku tego metalu są często używane zamiennie [14]. Prawdopodobnie wynika to z faktu, że jony żelaza nie podlegają metabolizmowi, a regulacja ilości tego pierwiastka odbywa się głównie na poziomie absorpcji jelitowej, z udziałem hormonu wątrobowego hepcydyny [13]. Wchłanianie żelaza zachodzi w bliższej części jelita cienkiego (dwunastnica i początkowy odcinek jelita czczego), w którym pH jest znacznie wyższe niż w żołądku. Żelazo na III stopniu utlenienia jest słabo rozpuszczalne w roztworach o charakterze alkalicznym, stąd jego biodostępność jest mniejsza od formy bardziej zredukowanej [6]. Formuła polimerowa dostarcza w niezmienionej postaci jony żelaza (II) do dwunastnicy, gdzie następuje ich stopniowe uwalnianie aż do jelita czczego – czyli na całym odcinku optymalnego wchłaniania tego pierwiastka przez organizm. Formuła o natychmiastowym uwalnianiu, powodując rozpuszczanie leku w żołądku, sprawia, że żelazo nie jest efektywnie absorbowane. Dodatkowo przejście do formy bardziej utlenionej w początkowym odcinku przewodu pokarmowego utrudnia wchłanianie z dalszych jego części.

Wynik: wygrywa FP 1 : 0

RUNDA 3. TOLERANCJA I BEZPIECZEŃSTWO

Doustna suplementacja żelazem może powodować liczne działania niepożądane, jeśli duża ilość niewchłoniętego żelaza zalega w układzie pokarmowym. Mogą wystąpić: zapalenie żołądka i dwunastnicy, nudności, wzdęcia, wymioty, niestrawność, zaparcia, biegunki czy bóle brzucha [2]. Taka terapia nie jest optymalna, ponieważ aż 50% pacjentów przerywa leczenie [2]. Zatem istotne jest nie tylko dostarczenie substancji czynnej do odpowiedniego miejsca przewodu pokarmowego, ale też powolne jej uwalnianie, aby ograniczyć negatywne skutki działania oksydacyjnego Fe. Wykazano, że częstość występowania zdarzeń żołądkowo-jelitowych jest istotnie mniejsza w przypadku preparatów żelaza o kontrolowanym uwalnianiu w porównaniu z konwencjonalnymi [6]. Formuła polimerowa ogranicza obecność nadmiernej ilości żelaza w świetle układu pokarmowego. W przypadku formuły o natychmiastowym uwalnianiu zaleganie niewchłoniętego Fe (ok. 90% [2]) wzmacnia negatywne działanie preparatu i zmniejsza jego tolerancję.

Wynik: wygrywa FP 1 : 0

RUNDA 4. WPŁYW NA MIKROBIOTĘ

Suplementacja żelazem drogą doustną, choć powszechnie stosowana, może mieć niekorzystny wpływ na mikrobiotę [2, 15]. Ponieważ organizmy symbiotyczne odgrywają aktywną rolę w utrzymaniu zdrowia gospodarza, dysbioza została powiązana z licznymi chorobami przewlekłymi, takimi jak: nieswoiste zapalenie jelit, reumatoidalne zapalenie stawów, choroba Parkinsona, osteoporoza, podatność na choroby zakaźne i metaboliczne [15]. Dla przykładu pałeczki z rodzaju *Bacteroides*, które są jednymi z najbardziej rozpowszechnionych bakterii w obrębie mikrobioty [15, 16], wpływają korzystnie na integralność nabłonka jelitowego [16]. Zatem zmiany w ich ilości mogą mieć duży wpływ na homeostazę jelit i zdrowie gospodarza. Nadmiar niewchłoniętego żelaza przechodzi przez okrężnicę i staje się niezbędnym czynnikiem wzrostu dla prawie wszystkich patogennych bakterii, grzybów i pierwotniaków, a także dla wszystkich komórek nowotworowych [2]. Mikroorganizmy patogenne wypierają naturalnie występujące szczepy symbiotyczne. Formuła polimerowa poprzez kontrolowanie szybkości uwalniania żelaza nie wpływa tak bardzo na skład mikrobioty, a tym samym na rozwój chorób przewlekłych, jak formuła o natychmiastowym uwalnianiu.

Wynik: wygrywa FP 1 : 0

RUNDA 5. INTERAKCJE

Dodatkowe czynniki wpływające na zmniejszenie stopnia wchłaniania żelaza mogą pogłębiać negatywne skutki doustnej terapii Fe. Absorpcję jonów tego metalu zmniejszają m.in. takie związki, jak: wapń, fityniany (zawarte w zbożach) i garbniki (znajdujące się w herbacie i kawie) [17]. Ferrereduktaza obecna na powierzchni rąbka szczoteczkowego dojrzałych jelitowych komórek absorpcyjnych redukuje jony Fe^{3+} do Fe^{2+} [13]. Dopiero zredukowane żelazo może zostać przetransportowane do wnętrza enterocytów, dlatego forma żelaza (II) jest preferowana. Podwyższone pH hamuje tę konwersję [17], zatem przyczynia się też do spadku wchłaniałości. Z tego powodu stosowanie jednocześnie leków zmniejszających kwaśność soku żołądkowego, takich jak inhibitory pompy protonowej czy antagoniści receptora histaminowego H_2 , dodatkowo wzmacnia działania niepożądane terapii żelazem. Ponadto obserwuje się fizjologicznie podwyższone pH żołądka u kobiet w ciąży, zatem dobór odpowiedniego preparatu jest szczególnie ważny w tej populacji. Również szeroko stosowane niesteroidowe leki przeciwzapalne, poprzez bezpośredni, negatywny wpływ drażniący na śluzówkę przewodu pokarmowego, mogą się przyczyniać do zwiększenia liczby działań niepożądanych. Żelazo z formułą polimerową dostarcza Fe niezależnie od pH do miejsca optymalnego wchłaniania, zatem może być stosowane u pacjentów przyjmujących inne leki, a w przypadku niewielu osób należy zachować dwugodzinny odstęp czasu. Formuła o natychmiastowym uwalnianiu sprawia, że preparat jest podatny na interakcje, generujące częstsze i silniej wyrażone działania niepożądane.

Wynik: wygrywa FP 1 : 0

WYNIK POJEDYNKU

Przy wyborze leku w przypadku NNŻ należy kierować się nie tylko dawką i związkiem Fe, ale również postacią farmaceutyczną, która zapewni maksymalny efekt terapeutyczny przy jak najmniejszej liczbie działań niepożądanych.

Leczenie pierwszego rzutu NNŻ stanowi doustna suplementacja żelazem. Na rynku polskim jest wiele produktów leczniczych zawierających jony żelaza, ale różniących się składem, biodostępnością czy profilem bezpieczeństwa. Nowoczesne techniki farmaceutyczne wykorzystujące Eudragity pozwalają na tworzenie form o kontrolowanym uwalnianiu, które dostarczają substancję czynną leku do konkretnego miejsca w przewodzie pokarmowym. Takie rozwiązanie optymalizuje terapię.

PIŚMIENNICTWO

1. Galaris D, Barbouti A, Pantopoulos K. Iron homeostasis and oxidative stress: An intimate relationship. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2019; 1866(12): 118535.
2. Malesza IJ, Bartkowiak-Wieczorek J, Winkler-Galicki J et al. The Dark Side of Iron: The relationship between Iron, Inflammation and Gut Microbiota in Selected Diseases Associated with Iron Deficiency Anaemia – A Narrative Review. *Nutrients.* 2022; 14: 3478.
3. Ochrem B, Szczepanek M. Postępowanie w niedokrwistości z niedoboru żelaza u dorosłych. Podsumowanie wytycznych British Society of Gastroenterology 2021. *Med Prakt.* 2022; 9: 38-42.
4. Snook J, Bhala N, Beales ILP et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. *Gut.* 2021; 70: 2030-51.
5. Elstrott B, Khan L, Olson S et al. The role of iron repletion in adult iron deficiency anemia and other diseases. *Eur J Haematol.* 2020; 104(3): 153-61.
6. Santiago P. Ferrous versus ferric oral iron formulations for the treatment of iron deficiency: a clinical overview. *Sci World J.* 2012; 2012: 846824.
7. Wyszomierski K, Sawicki W. Eudragity – rodzaje, zastosowanie, stabilność stałych postaci leku. *Farm Pol.* 2010; 66(3): 221-7.
8. Patra ChN, Priya R, Swain S et al. Pharmaceutical significance of Eudragit: A review. *Future J Pharm Sci.* 2017; 3(2017): 33-45.
9. Thakral S, Thakral NK, Majumdar DK. Eudragit®: a technology evaluation. *Expert Opin Drug Deliv.* 2013; 10(1): 131-49.
10. Kriplani P, Guarve K. Eudragit, a Nifty Polymer for Anticancer Preparations: A Patent Review. *Recent Pat Anticancer Drug Discov.* 2022; 17(1): 92-101.
11. Jain SK, Jain AK, Rajpoot K. Expedition of Eudragit® Polymers in the Development of Novel Drug Delivery Systems. *Curr Drug Deliv.* 2020; 17(6): 448-69.
12. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/6570/characteristic> (access: 7.02.2023).
13. Filipczyk L, Król P, Wystrychowski A. Hepcydyna – hormon wątrobowy kontrolujący homeostazę żelaza. *Forum Nefrologiczne.* 2010; 3(4): 233-42.
14. Stoffel NU, von Siebenthal HK, Moretti D et al. Oral iron supplementation in iron-deficient women: How much and how often? *Mol Asp Med.* 2020; 75(2020): 100865.
15. Botta A, Barra NG, Lam NH et al. Iron Reshapes the Gut Microbiome and Host Metabolism. *J Lipid Atheroscler.* 2021; 10(2): 160-83.
16. Hiippala K, Kainulainen V, Suutarinen M et al. Isolation of anti-inflammatory and epithelium reinforcing bacteroides and parabacteroides spp. from a healthy fecal donor. *Nutrients.* 2020; 12(4): 935.
17. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anaemia revisited. *J Intern Med.* 2020; 287: 153-70.