

COMPLEXUL POLIMALTOZAT DE HIDROXID FERIC (Ferrum Hausmann) ÎN TRATAMENTUL ANEMIEI FERIPRIVE

N. Miu*, Dana Fedorczuk*, Cristina Mari, Lia Supuran**

REZUMAT

Studiul prezent își propune să evalueze eficacitatea terapeutică a complexului polimaltozat de hidroxid fier trivalent, precum și toleranța și complianța pacienților la tratamentul cu FERRUM HAUSMANN sirop (DCI: complex polimaltozat de hidroxid fier).

57 copii cu anemie feriprivă și vârstă cuprinsă între 3 - 12 ani au fost incluși într-un studiu de prescriere, respectându-se criteriile de includere și excludere stabilite în protocolul de studiu. Doza zilnică de fier a fost de 5 mg fier/kg corp. Parametri urmăriți (Hb, Hct, H, VEM) și reacțiile adverse au fost monitorizate la inițierea studiului și apoi lunar, pe durata tratamentului, iar feritina serică a fost determinată la începutul și sfârșitul studiului.

Rezultatele studiului au arătat că după o durată medie de 3 luni de tratament s-a obținut normalizarea parametrilor hematologici și creșterea depozitelor de fier, demonstrând eficacitatea terapeutică a produsului și implicit biodisponibilitatea fierului trivalent din acest preparat.

Incidența redusă a reacțiilor adverse, deci toleranța bună a pacienților față de preparat, au condus la o bună complianță a pacienților.

Cuvinte cheie: anemie feriprivă, Ferrum Hausmann, complex polimaltozat de hidroxid de fier trivalent, eficacitate, reacții adverse, toleranță.

ABSTRACT

Iron (III) hidroxide polimaltose complex (Ferrum Hausmann) in iron deficiency anaemia

The aim of this prescription trial is to assess the therapeutical efficacy of iron (III) - hydroxide polymaltose complex (Ferrum Hausmann syrup), the tolerability to iron (III) - hydroxide polymaltose complex and the patients' compliance to the treatment.

57 children aged between 3 - 12 years, suffering from iron deficiency anaemia, were included in this trial. The daily oral dosage was 4 mg iron/bodyweight. The haematological parameters (haemoglobine value, haematocrit, erythrocytes number, MCV) and the adverse events were assessed at the baseline and then monthly during the treatment, and the serum ferritin was evaluated at baseline and at the end of the trial.

The results showed that, after a mean period of treatment of 3 months, the haematological parameters normalisation and the increase of iron stores were achieved, demonstrating the bioavailability of iron from this complex.

The low incidence of adverse events and the good tolerability of the patients lead to a good compliance.

Key words: iron deficiency, anaemia, Ferrum Hausmann, iron (III)-hydroxide polymaltose complex, efficacy, adverse events, tolerability.

Introducere

Anemia feriprivă este o tulburare a hemoglobinosintezei consecutivă scăderii fierului total din organism, exprimată hematologic prin anemie hipocromă microcitară.

Pe plan mondial, carența de fier rămâne cea mai comună cauză de anemie. Prevalența este datorată unor **factori fiziologici, patologici și nutriționali**. Prevalența anemiei feriprive este invers proporțională cu statusul economic și cu consumul de proteine animale.

În lume ~1,8 miliarde de oameni suferă de anemie feriprivă (OMS, 1998). Carența de fier afectează cel puțin 20 - 25% dintre sugari, 43% dintre preșcolari și 37% dintre școlari, conform statisticilor OMS. Anemia are impact asupra tuturor aspectelor vieții și activității sociale, dar adesea, este subestimată, deoarece indivizii se adaptează la diminuarea gradată a propriilor capacități. Simptome cum ar fi: oboseala, adinamia, scăderea concentrării, reducerea eficienței, dificultăți de vorbire, slăbirea memoriei sunt adese asociate cu anemia.

Consecințele în timp, ale carenței de fier sunt: afectarea dezvoltării motorii și a coordonării, afectarea performanțelor

școlare, tulburări de comportament (neatenție, fatigabilitate, insecuritate), scăderea activității fizice; creșterea susceptibilității la infecții este de asemenea secundară carenței de fier deși aparent nu e corelată cu statusul fierului în organism.

Tratamentul curativ are ca obiectiv restabilirea homeostazei fierului, cu respectarea următoarelor principii:

- Tratamentul etiologic este obligatoriu (corectarea greșelilor alimentare, tratamentul bolii digestive sau înlăturarea cauzelor de sângerare prelungită etc.)
- Tratamentul cu fier este tratament de bază, preparatele orale cu fier fiind de primă alegere.

Complexul neionic polimaltozat de hidroxid de fier trivalent este practic, netoxic deoarece absorbția intestinală a fierului este un proces activ, realizat printr-un schimb competitiv de ligand, limitant de viteză, fierul fiind cedat, în cantitatea necesară proteinei carrier din marginea în perie a membranei. Proteina carrier eliberează fierul transferinei sau feritinei. Absorbția fierului din IPC este un proces activ, controlat, nu un proces de difuziune pasivă ca în cazul sărurilor feroase (Geisser and Muller, 1987).

*Prof. Dr. Nicolae Miu, Dr. Dana Fedorczuk, Dr. Cristina Mari - Clinica Pediatrie II Cluj-Napoca

**Lia Supuran - Reprezentanța Vișor (International) Inc. Elveția: Alsifcom Intermed Cluj-Napoca

Aceste observații provoacă și dezaprobă conceptele vechi, care afirmă că fierul trivalent din complexii ferici nu este biodisponibil.

Reacțiile adverse, în terapia de substituție cu fier, sunt descrise într-un procent de 10 - 40% la majoritatea preparatelor, în special sărurile de fier. Incidența acestora este dependentă de doză. Cele mai comune reacții sunt de natură gastro-intestinală. În 30% din cazuri se descrie și colorația dentiției, ca efect secundar al terapiei cu preparate standard de fier.

Utilizarea complexului polimaltozat de hidroxid de fier s-a dovedit a fi eficace în tratamentul anemiei feriprive și cu o incidență mai redusă a reacțiilor adverse decât a altor preparate orale cu fier (Langstaff și colab., 1993).

Având în vedere prevalența crescută a anemiei feriprive în populația infantilă, în Clinica Pediatrie II Cluj-Napoca a fost efectuat un studiu de prescriere al Ferrum Hausmann sirop (complex polimaltozat de hidroxid de fier).

Scopul studiului a fost:

- determinarea **eficacității** siropului Ferrum Hausmann în tratamentul anemiei feriprive, eficacitate evaluată prin monitorizarea corecției hemoglobinei și a depozitelor de fier din organism (feritina serică).
- aprecierea **tolerabilității** pacienților față de siropul Ferrum Hausmann prin observarea reacțiilor adverse asociate acestui preparat.
- aprecierea **compliancei** pacienților la tratament.

Pacienți și metodă

Au fost incluși în studiu 57 pacienți cu anemie feriprivă și vârsta cuprinsă între 3 - 12 ani, respectând criteriile de includere și criteriile de excludere stabilite în colaborare cu Departamentul medical al firmei VIFOR (International) Elveția.

● **Criterii de includere:** *anemie feriprivă*, definită prin următorii parametri:

- a) Hemoglobina:
 - <11 g/dl (copii între 3 - 5 ani)
 - <12 g/dl (copii între 6 - 12 ani)
- b) VEM <80 fl
- c) Feritina serică <12 μg/l

Pacienții au fost selectați din diverse grupe sociale, prezentând în mod variabil manifestări clinice orientative:

- *subiective:*
 - digestive: scăderea apetitului, apetit capricios
 - neurologice: diminuarea atenției, a randamentului școlar
- *obiective:*
 - paloare, modificări ale fanerelor
 - manifestări cardiovasculare (tahicardie, suflu cardiac de grad I/II).

Un criteriu de diagnostic dar și de apreciere a răspunsului la tratament a fost evidențierea crizei reticulocitare la aproximativ o săptămână de la inițierea terapiei.

● **Criterii de excludere:**

Prezența simultană a altor afecțiuni hepatice, renale, ale sistemului cardiovascular, afecțiuni psihiatrice severe, sau alte afecțiuni care i se par medicului a fi inacceptabile; pierderi de sânge continue, netratate sau malabsorbție severă (gastrită, colita, gastrectomie, colectomie etc.); infecții acute, parazitoze, deficiența de acid folic, vitamina B12; terapie anterioară a anemiei cu un preparat injectabil cu fier în ultimele 20 zile dinaintea începerii monitorizării; pacienți care

nu acceptă tratamentul (non compliant), pacienți care au fost supuși unui studiu de investigație cu alt medicament, cu cel puțin o lună înaintea acestui studiu, sau care nu au răspuns la o terapie anterioară cu fier; pacienți cu antecedente de alcoolism sau abuz de medicamente; pacienți cu antecedente de alergii sau idiosincrazie față de terapia cu fier.

După diagnosticare, terapia a fost inițiată în Clinica Pediatrie II, Cluj-Napoca și a fost continuată la domiciliu de către aparținători, aceștia fiind instruiți asupra importanței administrării zilnice și în doză corespunzătoare, divizată în 2 prize, concomitent cu alimentația produsului. Au fost informați despre posibilele efecte secundare pe care să le aducă la cunoștința coordonatorului de studiu.

● Examinări de laborator

Dozarea parametrilor hematologici a fost efectuată în laboratorul Clinicii Pediatrie II prin metoda spectrofotometrică, atât la luarea în studiu cât și la controalele lunare ulterioare.

Feritina serică a fost determinată în laboratorul Policlinicii "Grigorescu", prin metoda ELISA, în momentul includerii în studiu și la normalizarea valorilor hemoglobinei.

- Doza de Ferrum Hausmann a fost de 5 mg/kgcorp/zi, produsul fiind administrat de două ori pe zi, în timpul mesei.
- Durata tratamentului: 3 - 5 luni până la normalizarea valorilor hemoglobinei.
- Efectele adverse au fost înregistrate la fiecare vizită lunară, pe baza relatărilor pacienților
- Evaluarea statistică a rezultatelor obținute a fost făcută utilizând testul t - student.

Rezultate

Lotul studiat:

În studiu au fost incluși 57 copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 12 ani (27 băieți și 30 fete), toți copiii terminând studiul.

Parametri hematologici:

După 3 luni de tratament s-a constatat o creștere, a valorilor hemoglobinei, semnificativă statistic, pentru fiecare grup de vârstă.

Valorile medii ale hemoglobinei după prima, a doua și a treia lună de tratament, pe grupe de vârstă, sunt prezentate în **tabelul I**.

Tabelul I. Valorile medii ale hemoglobinei după prima, a doua și a treia lună de tratament.

Nr. copii	Vârsta (ani)	Hb start (x±DS)	Hb 2 (x±DS)	Hb 3 (x±DS)	Hb 4 (x±DS)
33	3 - 5	9,44±1,18	10,44±1,21	11,19±1,24	11,53±1,16
24	6 - 12	10,04±0,87	11,03±1,03	11,85±1,03	12,17±0,97

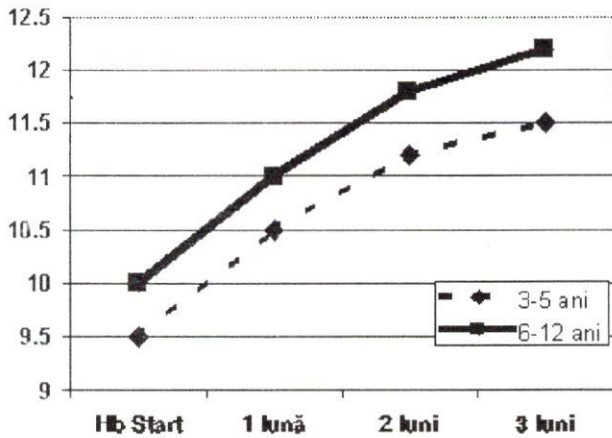


Fig. 1. Valorile medii ale hemoglobinei după prima, a doua și a treia lună de tratament

Pentru întregul lot, creșterea lunară a valorilor hemoglobinei este prezentă în tabelul II.

Tabelul II Creșterea medie lunară a hemoglobinei

	După prima lună (x±DS)	După a 2-a lună (x±DS)	După a 3-a lună (x±DS)
Hb (g/dl)	0,99±0,31	0,78±0,31	0,68±0,20

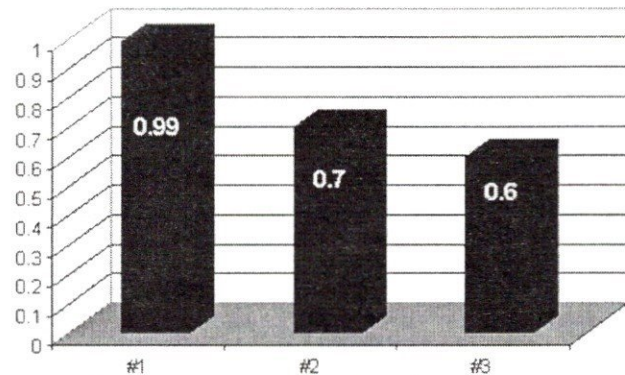


Fig. 2. Creșterea medie lunară a hemoglobinei

Creșteri similare, semnificative statistic, au fost înregistrate pentru toți parametri urmăriți: hematocrit, VEM, valorile medii (X±DS) determinate pentru întregul lot, fiind prezentate în tabelul III.

Tabelul III Valorile parametrilor hematologici urmăriți

Parametru	inițial	1 lună	2 luni	3 luni	p
Hct (%)	34,27±3,63	36,37±3,6	37,39±3,68	37,5±3,18	<0,001
VEM (fl)	78,71±1,07	82,02±3,91	84,48±4,64	85,10±3,59	<0,001

Feritina serică, indicator al depozitelor de fier din organism, determinată inițial și la normalizarea valorilor hemoglobinei pentru fiecare pacient, a crescut semnificativ.

Valorile medii sunt cuprinse în tabelul IV.

Tabelul IV Valorile medii ale feritinei serice

Parametru	Valoare inițială	Valoare finală	P
Feritina (μg/l)	8,67±2,85	26,58±10,29	< 0,001

Un procent de 19,30% dintre pacienți (11 cazuri) au raportat apariția unor efecte adverse care au persistat variabil pe perioada terapiei (o săptămână, o lună). Acestea au fost manifestări minore în sfera gastrointestinală (greața 3,86%, constipație 1,29%, diaree 2,57%, senzație de plenitudine gastrică 6,43%, presiune epigastrică 1,29%) sau amețeli (1,29%). La nici un copil nu s-a observat pătarea dinților.

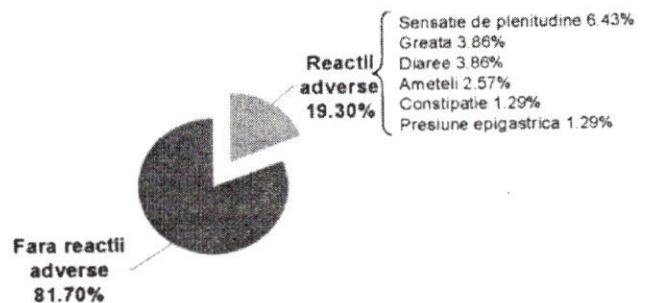


Fig. 3. Incidența reacțiilor adverse

Toleranța pacienților la Ferrum Hausmann (complex non ionic polimaltozat de hidroxid de fier trivalent) apreciată cu ocazia vizitelor lunare, pe baza afirmațiilor pacienților referitoare la asocierea uneia sau mai multor reacții adverse și la persistența acestora, a fost evaluată a fi bună în 92,98% din cazuri.

Concluzii

Rezultatele studiului dovedesc:

- Eficacitatea complexului polimaltozat de hidroxid de fier (III) în tratamentul anemiei feriprive, atunci când este administrat în timpul mesei, și implicit biodisponibilitatea fierului trivalent din acest preparat, demonstrată prin normalizarea parametrilor hematologici și creșterea valorilor feritinei serice.
- Tolerabilitatea pacienților la tratament, incidența reacțiilor adverse fiind redusă. Reacțiile adverse observate în timpul tratamentului au fost predominant tulburări digestive, majoritatea fiind senzații subiective. Nu s-au acuzat vome, nici pătarea dinților.
- Complanța pacienților la tratament

Eficacitatea terapeutică bună și toleranța bună dată de incidența redusă a reacțiilor adverse conduc la o bună complianță a pacienților, astfel că toți copiii incluși au finalizat tratamentul. O condiție pentru reușita unui tratament este ca preparatul prescris să fie acceptat de către pacient. Astfel gustul plăcut de caramel, al siropului Ferrum Hausmann contribuie la creșterea complianței copiilor la tratament.

Așa cum a confirmat și acest studiu, tratamentul cu Ferrum Hausmann are rezultate bune și când este administrat în timpul mesei. Cu sărurile de fier absorbția a fi fost redusă cu până la 80% (Forth, 1993). Prin urmare, este posibilă

administrarea acestui fier în timpul mesei, contribuind astfel la creșterea complianței.

Deoarece tratamentul anemiei feriprive este unul de durată, este de dorit a utiliza preparate eficiente, bine tolerate și cu efecte adverse minime, așa cum este siropul Ferrum Hausmann.

Siropul Ferrum Hausmann (complex polimaltozat de hidroxid feric) poate fi considerat un preparat antianemic ideal, grație proprietăților sale speciale de concepție și formulare, care îi conferă un profil optim de eficiență și siguranță.

BIBLIOGRAFIE

1. **Andrade et al.:** Tratamento da anaemia feropriva com hiroxido de ferro polimaltosado; *ABP supl. Arquivos*

Brasileiros Medicina, 1992, 66, 3, pag. 252 - 258

2. **Behrman & Co.:** Textbook of Paediatrics, 1996, 15th Edition, pag. 1387 - 1389

3. **Forth W.:** Iron-Bioavailability, Absorbtion, Utilisation, *Bl. Wiss.*, 1993, 51 - 55

4. **Geiser P. and Muller A.:** Pharmacocinetics of Iron Salts and Ferric Hydroxide-Carbohydrate Complexes, *Drug Research*, 1987, 37 (I), 1a, pag. 100 - 104

5. **Ionița H.:** Hematologie clinică, 1993, pag. 52 - 57

6. **Langstaff F.J. et al.:** Treatment of iron-deficiency anaemia: a lower incidence of adverse with Ferrum Hausmann than ferrous sulphate.

7. **Miu N.:** Medicina adolescentului, 1999, pag. 239 - 240

8. **Popescu V.:** Algoritm diagnostic și terapeutic în pediatrie, 1999, pag. 524 - 529

9. *** The World Health Report, 1998, pag. 46

MEMOMED 2000

Memorator de medicamente. Index farmacoterapic - ed. a VI-a

*Prof. Dr. Doc. Dumitru Dobrescu, Prof. Dr. Emanoil Manolescu,
Farm. primar Victoria Subțirică, Dr. medic Anca Drăgan,
Farm. specialist Cristina Ivan, Medic primar Liliana Dobrescu,
Medic primar Ioana Alina Anca,
Editura Minesan, București 2000, 996 pag.*

Lucrarea este la a șasea ediție, primele cinci ediții au apărut în 1995, 1996, 1997, 1998, 1999 bucurându-se de o largă apreciere. Este de remarcat că ediția 1996 a fost în topul cărților medicale.

Pentru fiecare grupă de medicamente sunt prezentate caracteristicile generale: farmacodinamice, farmacocinetice, toxicologice, terapeutice și în continuare produsele înregistrate în țară. Pentru fiecare medicament este dată denumirea comună internațională ca și diversele denumiri comerciale, casele producătoare, amănunte privind acțiunile, indicațiile, reacțiile adverse, posologie, formele farmaceutice.

Ediția de față este adusă la zi cu produse noi selecționate în cursul anului 1999. Au fost de asemenea făcute unele modificări apărute recent în cadrul clasificării A.T.C. a medicamentelor folosite de O.M.S. Ediția de față este completată cu un index farmacoterapic care permite orientarea în alegerea diferitelor medicamente în funcție de tipul de afecțiune.

Volumul reprezintă un instrument de lucru esențial, comod, pentru medicul de familie practicant din diferite specialități ca și pentru farmacist.

Lucrarea se poate procura de la tonetele de stradă ale distribuitorilor de carte din principalele orașe. Poate fi comandată prin poștă la S.C. Dulimex, Str. Comana 3A, sect. I. București. Telefon 222.83.80 sau 222.33.12. Prețul unui exemplar este de 85.000 lei.

Redacția