

# PRZYPADKOWE PRZEDAWKOWANIE ŻELAZA U 9-TYGODNIOWEGO WCZEŚNIAKA

## ACCIDENTAL IRON OVERDOSE IN A 9-WEEK-OLD PRETERM INFANT

Zofia Niedzielska<sup>1</sup>, Bożena Burzyńska<sup>1</sup>

### STRESZCZENIE

Podawanie noworodkom przedwcześnie urodzonym doustnych preparatów żelaza zarówno w ramach profilaktyki, jak i w leczeniu niedokrwistości jest powszechne. W pracy przedstawiono przypadek wcześniaka, u którego przez 10 dni stosowano żelazo karbonylkowe (elementarne) w dawce omyłkowo 10-krotnie większej niż dawka lecznicza. Nie wystąpiły żadne niepokojące objawy, więc ograniczono się do obserwacji dziecka w warunkach szpitalnych. Artykuł przedstawia farmakokinetyczne wyjaśnienie braku objawów toksycznych po przedawkowaniu żelaza karbonylkowego.

**SŁOWA KLUCZOWE:** przedawkowanie, żelazo karbonylkowe, żelazo elementarne, noworodek przedwcześnie urodzony

### ABSTRACT

Oral iron preparations are commonly given to premature neonates for both prevention and treatment of anemia. The paper presents a case of a premature infant in whom carbonyl (elemental) iron was administered for 10 days at a dose that was 10 times higher than the therapeutic dose. There were no warning signs or symptoms, and the intervention was limited to hospital monitoring of the infant. This article provides a pharmacokinetic explanation for the absence of toxic symptoms following an overdose of carbonyl iron.

**KEY WORDS:** overdose, carbonyl iron, elemental iron, preterm neonate

### WSTĘP

Wcześniaki rodzą się z wyjściowo zmniejszonym zasobem ustrojowym żelaza, a niedobór ten nasila się wskutek znacznego zwiększenia się zapotrzebowania w związku ze wzrostem pourodzeniowym szybszym niż u noworodków donoszonych [1]. Ryzyko wystąpienia niedokrwistości niedoborowej zwiększa czynnościowa niedojrzałość układu krwiotwórczego oraz częste pobieranie krwi do badań laboratoryjnych w okresie pourodzeniowym, szczególnie podczas pobytu na oddziale intensywnej terapii. Ten ostatni czynnik nie jest bez znaczenia, jako że u noworodka o masie ciała 1 kg objętość 6–7 ml krwi odpowiada objętości 450 ml krwi u dorosłego człowieka [2].

W celu utrzymania właściwych zasobów żelaza u noworodków przedwcześnie urodzonych jest konieczna długotrwała suplementacja tego pierwiastka. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego z 2021 roku, należna dobową dawka żelaza jest precyzyjnie wyliczana w odniesieniu do masy ciała dziecka. U wcześniaków dawka lecznicza żelaza powinna wynosić 4–6 mg/kg mc. [3].

W niniejszym doniesieniu przedstawiamy opis przypadku wcześniaka, któremu po wypisie ze szpitala podawano żelazo karbonylkowe (elementarne) w dawce omyłkowo 10-krotnie większej niż zalecana.

### OPIS PRZYPADKU

Opisany przypadek dotyczy dziewczynki z ciąży bliźniaczej, urodzonej poza naszym szpitalem przez cięcie cesarskie w 26. tygodniu ciąży, z masą urodzeniową 1050 g. Według karty informacyjnej po urodzeniu stan ogólny dziecka był ciężki, punktacja Apgar 4/4/7/7. Pacjentka została zaintubowana na sali operacyjnej, podano surfaktant. Do 31. doby życia oddech wspomagano w trybie nCPAP. Rozpoznano infekcję wrodzoną o etiologii gronkowcowej. Do 23. doby życia pacjentka wymagała żywienia pozajelitowego.

Podczas pobytu na oddziale intensywnej terapii dziewczynka wymagała trzykrotnego przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych. Podawano także preparaty żelaza oraz erytropoetyny.

Pacjentka została wypisana do domu w 56. dobie życia. Podczas wypisu wyniki badań laboratoryjnych były następujące: RBC 3,18 G/L, Hb 9,0 g/dL, Hct 27,5%. Zlecono żelazo karbonylkowe (elementarne) w zawieszynie – preparat Innofer baby (Chiesi Poland) w dawce 2 x 6 mg oraz witaminy krwiotwórcze Innovitum B (Chiesi Poland) 1 x 2 krople.

Biorąc po uwagę masę ciała, wynoszącą 2340 g w dniu wypisu, ustalono dobową dawkę żelaza, jaka miała być podawana (12 mg); odpowiadała ona 5 mg/kg mc. żelaza elementarnego, co mieści się

<sup>1</sup> Szpital Dziecięcy im. św. Ludwika w Krakowie, Pododdział Neonatologii i Patologii Noworodka

Adres do korespondencji: Zofia Niedzielska, Szpital Dziecięcy im. św. Ludwika w Krakowie, ul. Strzelecka 2, 31-503 Kraków, tel. 606 697 706, e-mail: zofia2991@gmail.com

w rekomendowanym zakresie dawek. Rodzice jednak omyłkowo podawali zawiesinę w objętości prosi 6 ml zamiast należnych 0,6 ml. Dziecko otrzymywało zatem nieprawidłowo dawkowane żelazo: zamiast 12 mg podawano 120 mg żelaza na dobę; taką dawkę rodzice stosowali w domu przez 10 dni. Błędne dawkowanie wykryto dopiero wówczas, gdy farmaceuta zwrócił uwagę na zbyt szybkie zużywanie kolejnych opakowań preparatu żelaza.

Dziecko przyjęto do naszego szpitala z powodu możliwości wystąpienia zatrucia żelazem. Podczas przyjmowania na oddział dziewczynka była w stanie ogólnym dobrym: skóra bladorożowa, chłodne kończyny, tachypnoë (częstość oddechów 65/min), akcja serca miarowa – 150/min, SpO<sub>2</sub> 86%, poza tym w badaniu fizykalnym nie stwierdzono istotnych odchyłań. Badania laboratoryjne wykazały, że morfologia krwi obwodowej utrzymywała się w dolnych granicach norm (RBC 3,7 G/L, Hb 10,4 g/dL, Hct 32%), retikulocytoza (6,3%), prawidłowe stężenie ferrytyny (86,29 ng/mL) oraz żelaza w osoczu (10 μmol/L; norma 3,6–20,6). Nie stwierdzono istotnych odchyłań od normy wartości pozostałych parametrów laboratoryjnych. Badanie USG klatki piersiowej ujawniło rozsiane zmiany śródmiąższowe i śródmiąższowo-pęcherzykowe. Uznano, że zmiany płucne i towarzyszące im zaburzenia oddechowate nie są związane ze stwierdzonym przedawkowaniem żelaza. W leczeniu przez kilka dni stosowano tlenoterapię bierną i inhalacje z budezonidu, w efekcie uzyskano poprawę. Ponieważ nie było klinicznych i laboratoryjnych objawów, które można by przypisać zatruciu żelazem, na oddziale monitorowano jedynie stan ogólny dziecka.

W szóstej dobie hospitalizacji dziewczynkę wypisano do domu w stanie ogólnym dobrym, z zaleceniem kontroli ambulatoryjnej. Żelazo czasowo odstawiono, ale utrzymano Innovitum B w dawce 2 x 1 kropla.

Cztery tygodnie po wypisie ponownie rozpoczęto w poradni neonatologicznej suplementację żelaza, tym razem zastosowano inny preparat.

## DYSKUSJA

W publikacji podsumowującej ponad 2700 incydentów przedawkowania żelaza w Wlk. Brytanii w latach 2008–2017 stwierdzono, że przypadki pediatryczne obejmowały głównie dzieci w wieku poniżej sześciu lat, a największą częstość obserwowano między drugim a trzecim rokiem życia [4]. Powodem przedawkowania u dzieci najczęściej jest niekontrolowane spożycie suplementów żelaza bądź żelaza z witaminami, które dziecko uznaje za atrakcyjne ze względu na wygląd, kolor czy np. słodki smak [5]. Przypadki przedawkowania u niemowląt są bardzo rzadkie (1,4% wszystkich intoksykacji żelazem) [4], gdyż w tej grupie wiekowej przedawkowanie żelaza jest możliwe niemal wyłącznie w rezultacie błędów w dawkowaniu.

Wśród objawów ostrego zatrucia żelazem dominują wymioty, nierzadko podbarwione krwią, kwasica metaboliczna, hipotensja, zaburzenia świadomości.

W zależności od podanej dawki przedawkowanie żelaza może powodować uszkodzenia narządowe (właszcza wątroby) [4].

W naszym przypadku 9-tygodniowemu wcześniakowi podawano przez 10 dni żelazo elementarne w dawce przekraczającej dawkę leczniczą 10-krotnie. To jednak nie wywołało żadnych niepokojących objawów, a osoczowe stężenie żelaza wynosiło jedynie 10 μmol/L, a więc było prawidłowe.

Wyjaśnienie takiego skutku przedawkowania wiąże się z rodzajem żelaza, które podawano. Zastosowany u dziecka Innofer baby zawiera tzw. żelazo karboonylkowe (elementarne). Termin „karboonylkowe” nie określa specyficznej kompozycji cząsteczek żelaza, wskazuje jedynie na jeden z kilku możliwych procesów technologicznych, w których wyniku pozyskuje się czyste, pierwiastkowe żelazo, tzw. żelazo elementarne [6]. Charakterystyczną cechą żelaza elementarnego jest to, że ma ono postać niezjonizowaną, a zatem nierozpuszczalną. Dopiero w żołądku pod wpływem działania kwasu solnego żelazo elementarne przekształca się w postać zjonizowaną (rozpuszczalną), która ulega wchłanianiu. Proces ten jednak jest ograniczony ilością wytwarzanego kwasu solnego [7]. Przy stosowaniu standardowych dawek żelaza elementarnego ilość wytwarzanego kwasu solnego wystarcza do zjonizowania większości przyjętej porcji. Odsetek absorbowanego do organizmu żelaza (biodostępność) wynosi wtedy ok. 70% [8]. Znaczne zwiększenie dawki – a w opisywanym przypadku przekraczała ona dawkę standardową 10-krotnie – nie powoduje proporcjonalnego, 10-krotnego zwiększenia biodostępności, gdyż dostępny kwas solny nie jest w stanie zjonizować całości przyjętej porcji żelaza. W rzeczywistości, jak wykazano w badaniu prowadzonym na dorosłych ochotnikach, którym przez trzy tygodnie podawano żelazo elementarne w dawce 10-krotnie większej niż standardowa, biodostępność zwiększyła się jedynie o ok. 50% [6]. Wyniki tego badania tłumaczą, dlaczego osoczowe stężenie żelaza u naszej pacjentki nie przekraczało normy.

Z kolei brak występowania ostrych objawów ze strony przewodu pokarmowego można wyjaśnić następująco: większa część podanej dawki po przepasazowaniu przez żołądek pozostała w formie niezjonizowanej, a taka postać żelaza nie działa drażniąco na śluzówkę przewodu pokarmowego, w przeciwieństwie do powszechnie stosowanych soli żelaza. Biorąc pod uwagę profil niepożądanych działań zjonizowanych związków żelaza [9], możemy domniemywać, że jeśliby u naszej pacjentki zastosowano preparat soli żelaza (np. siarczan żelaza), to 10-krotne przedawkowanie niewątpliwie spowodowałoby silne podrażnienie przewodu pokarmowego.

Z badań toksykologicznych wynika, że żelazo elementarne ma znacznie większy margines bezpieczeństwa niż zjonizowane związki żelaza, np. siarczan żelaza. Szacuje się, że u ludzi śmiertelna dawka żelaza podawanego w postaci siarczanu żelaza wynosi ok. 200 mg Fe/kg mc. [9, 10]. Tymczasem u ochotników, którym

podawano żelazo elementarne w dawce 140 mg/kg mc., nie obserwowano żadnych działań niepożądanych bądź jedynie nieznaczne [11, 12, 13]. Natomiast w badaniach na zwierzętach śmiertelna dawka żelaza elementarnego wyniosła 50.000–60.000 mg/kg mc. [6].

U naszej pacjentki nie było konieczności stosowania ani leczenia objawowego, ani tym bardziej celowanego. Terapia chelatująca deferoxaminą ma zastosowanie jedynie w ostrych, objawowych zatruciach żelazem z wysokim osoczym stężeniem żelaza, co najmniej powyżej 55  $\mu\text{mol/l}$  [4].

Podsumowując, należy stwierdzić, że niezamierzone podawanie żelaza w dawce wielokrotnie przekraczającej leczniczą nie wywołało u naszej pacjentki ostrych objawów ani innych negatywnych następstw ze względu na użycie żelaza karbonylkowego (elementarnego). Ta postać żelaza jest uważana za szczególnie bezpieczną i jest zalecana przez Polskie Towarzystwo Neonatologiczne do stosowania zarówno u noworodków donoszonych, jak i wcześniaków [3].

Dziękujemy za dostarczenie literatury oraz pomoc w opracowaniu manuskryptu Panu Romanowi Hożejowskiemu z firmy Chiesi.

## PIŚMIENNICTWO

1. Moreno-Fernandez J, Ochoa JJ, Latunde-Dada GO i wsp. Iron deficiency and iron homeostasis in low birth weight preterm infants: a systematic review. *Nutrients* 2019 May 16;11(5):1090.

2. Widness JA. Pathophysiology of anemia during the neonatal period, including anemia of prematurity. *Neoreviews* 2008 Nov 1;9(11):e520.
3. Standardy Opieki Medycznej nad Noworodkiem w Polsce, Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego. Wyd. IV zaktualizowane i uzupełnione. Media-Press. Warszawa 2021.
4. Bateman DN, Eagling V, Sandilands EA i wsp. Iron overdose epidemiology, clinical features and iron concentration-effect relationships: the UK experience 2008-2017. *Clin Toxicol (Phila)* 2018 Nov;56(11):1098–1106.
5. Madiwale T, Liebelt E. Iron: not a benign therapeutic drug. *Curr Opin Pediatr* 2006 Apr;18(2):174–179.
6. Gordeuk VR, Brittenham GM, Hughes M i wsp. High-dose carbonyl iron for iron deficiency anemia: a randomized double-blind trial. *Am J Clin Nutr* 1987 Dec;46(6):1029–1034.
7. Huebers HA, Brittenham GM, Csiba E i wsp. Absorption of carbonyl iron. *J Lab Clin Med* 1986 Nov;108(5):473–478. PMID: 3772228.
8. Devasthali SD, Gordeuk VR, Brittenham GM i wsp. Bioavailability of carbonyl iron: a randomized, double-blind study. *Eur J Haematol* 1991 May;46(5):272–278.
9. Patil SS, Khanwelkar CC, Patil SK. Conventional and newer oral iron preparations. *Int J Med Pharm Sci* 2012;02(03).
10. Robotham JL, Lietman PS. Acute iron poisoning. A review. *Am J Dis Child* 1980 Sep;134(9):875–879.
11. Moeschlin S, Schnider U. Treatment of primary and secondary hemochromatosis and acute iron poisoning with a new, potent iron-eliminating agent (Desferrioxamine-B). *N Engl J Med* 1963;269:57–66.
12. Crosby WH. Prescribing iron? Think safety. *Arch Intern Med* 1978;138:766–767.
13. Gordeuk VR, Brittenham GM, McLaren CE i wsp. Carbonyl iron therapy for iron deficiency anemia. *Blood* 1986 Mar;67(3):745–752.

*Data przyjęcia pracy - 22.06.2022*

*Data akceptacji - 22.07.2022*