

ТЕМИР ПРЕПАРАТЛАРИ**У. Д. Дадажанов, Р. Ш. Уралов, Ш. А. Омонов**

Самарқанд давлат тиббиёт институти, Самарқанд, Ўзбекистон

Таянч сўзлар: темир етишмаслиги, темир препаратлари, фармакокинетика, фармакодинамика.**Ключевые слова:** дефицит железа, препараты железа, фармакокинетика, фармакодинамика.**Key words:** iron deficiency, iron preparations, pharmacokinetics, pharmacodynamics.**ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА****У. Д. Дадажанов, Р. Ш. Уралов, Ш. А. Омонов**

Самаркандский государственный медицинский институт, Самарканд, Узбекистан

IRON PREPARATIONS**U. D. Dadajonov, R. Sh. Uralov, Sh. A. Omonov**

Samarkand state medical institute, Samarkand, Uzbekistan

Темир алмаштириб бўлмайдиган элемент, организмда қатор биокимёвий жараёнларда қатнашади. У гемоглобин, миоглобин, цитохромлар (шу жумладан Р450), пероксидаза, каталаза, бошқа геминли ферментлар, шунингдек геминсиз ферментлар каби никотинамидаденин-динуклеотиддегидрогеназа (НАДН-дегидрогеназа), сукцинат-дигидрогеназа, ацетил коэнзим А дегидрогеназа (ацетил-КоА дегидрогеназа). Темирнинг бир қисми тўқима суюқлигида мавжуд, у ерда каталитик реакцияларнинг алмаштириб бўлмайдиган қисми ҳисобланади. (Масалан: эркин радикалли жараёнлар, липидлар перокислари ва ҳ.к.) Организм учун темир манбаи бўлиб овқат хизмат қилади. Сўрилиш асосан ўн икки бармоқли ичакда (камқонликларда ичакнинг барча қисмларида) рўй беради. Темир препаратлари турли икки ёки уч асосли темир сақлайдиган тузлардан иборат. Уларни юборилишига кўра иккига бўлинади: оғиз орқали қабул қилиш учун ва инъекциялар учун. Бу дори воситалари организмга темир киришини оширади. Демак уларни ички муҳит темир танқислигида қўллашади. Фармакологияда темир тузлари орасида темир полиакрилат кимёвий тузилиши бўйича темир препарати бўлса ҳам сотувга кам чиқарилади. Шу сабабли мақоладан кўриб чиқилмайди. Бошқа бу гуруҳ дори воситаларидан фарқи яққол гемостатик хусусиятга эга. Шу сабабли маҳаллий препарат сифатида қўлланилади.

Қон оксиллари асосан альбумин билан темир полиакрилат эримайдиган қуйқум ҳосил қилади. Бунинг натижасида 1-2 дақиқада майда қон томирлардан қон кетиши тўхтайдиган. Темир танқислиги темирнинг организмга кириши ва организм орасидаги дисбаланс натижасида ривожланади. Элемент киришини камайиши темирни овқатдаги микдори етарли бўлмаслиги (овқатланишнинг бузилиши ва бошқалар), сўрилишининг бузилиши (ахлоргидрия гастрэктомиа ва бошқалар) натижасида рўй беради. Темирга эҳтиёж ўсиш даврида, ҳомиладорликда, қон йўқотишда, шу жумладан меда ичаклардан қон кетишларда, ҳайз кўриш вақтларида ошади. Организмда темир танқислиги анемик гипоксиялар билан кузатиладиган камқонликларга олиб келади (сидеропениялар).

1 жадвалда комбинирланган препаратлар, темирдан ташқари темир сўрилишини яхшилайдиган моддалар тақдим қилинган (масалан: аскорбин кислота).

Таъсир механизми ва фармакологик эффектлар. Эритроцитлар ҳалок бўлгандан кейин озод бўлган ёки ичакларда сўрилган темир трансферрин-плазма гликопротеид билан боғланади. Трансферринни асосий темир билан боғланган қисми специфик рецепторлар билан эритроцитлар ўтмишдоши хужайралари юзасида ўзаро таъсир қилади ва интернализация қилинади. Хужайрада темир озод бўлади, трансферрин-рецепторли комплекс эса хужайра юзаси мембранасига қайтади. Трансферрин плазмага ўтади ва янги транспорт цикли бошланади. Эритроцитлар ўтмишдош хужайраларига тушган темир гемоглобин синтези учун фойдаланилади. Темирни оз микдори организмни бошқа хужайраларига, шу жумладан

1 жадвал

Темир тузлари препаратларини дори шакллари.

Дори воситаси ХПН	Дори чиқарилиш шакли
Темир (III) гидроксид полимальтозат	Ичиш учун томчи
	Мушак орасига юбориш учун эритма
	Ичиш учун эритма
	Сироп
	Чайнаш учун таблеткалар
Темир (III) гидроксид полимальтозат	Мушак орасига юбориш учун эритма
Темир (III) гидроксид сахарозли комплекс	Вена ичига юбориш учун эритма
Темир (III) гидроксид сорбитолли комплекс	Мушак орасига юбориш учун сувли эритма
Темир глюконат	Вена ичига юбориш учун эритма
	Сироп
	Таблеткалар
Темир лактат	Ичиш учун кукун
Темир протеин сульфидинат	Ичиш учун эритма
Темир сульфат	Капсула
	Ичиш учун суспензия
Темир хлорид	Томчилар (ичиш олдида сув ёки сут билан эритилади)

гепатоцитлар ичига ўтади. Улар ичида темир сақлайдиган ферментлар даставвал цитохром Р450 ферментлари тизими синтезига сарфланади. Қизил кўмик фойдаланадиган темир миқдори тўла қийматли етказилганда, эритроцитлар ўтмишдош Хужайралари миқдори ва уларни трансферринли рецепторлар экспрессиясига боғлиқ. Иккала шартга ҳам тўғридан-тўғри эритропоетин миқдори таъсир қилади. Шундай қилиб организмдаги темир миқдори бу даражага мувофиқ бўлиши керак. Темир препаратлари бу темирни организм ички муҳитига етказишини кучайтиради ва геминли (гемоглобин, миоглобин, цитохромлар, пероксид ва каталаза) ва геминсиз (сукцинатдигидрогеназа, ацетил КоА ва бошқалар) ферментлар синтезини фаоллаштиради.

Темирни таъсир механизми юқорида кўрсатилгандек, аммо ҳар бир восита ўзига хос таъсирга эга. Масалан: Темир (III) гидроксид сахарозли комплекс. Жигарда бу полициклик гидроксид темир митохондриялар аноферритини билан комплекс ҳосил қилади. Препаратни оксил билан янги комплекс бирикмаси уни буйрак орқали ўзгармас ҳолда чиқарилишига тўсқинлик қилади. Темир бу бирикмада табиий ферритинга ўхшаш структуралар билан боғланган. Физиологик бу бирикмани парчаланиши ва темирни эркин бўлиши юз бермайди. Аммо темирни у билан бирикмаси трансферрин билан бирикмасига нисбатан стабил эмас. Шунинг учун комплекс трансферрин ўртасида рақобатли темир ионлари билан алмашилиш бошланади ва трансферрин ҳисобига ҳал бўлади. Натижада бир суткада трансферрин 31 мгга бойийди. Темир (III) гидроксид сахарозли комплекс токсиклиги жуда паст. Терапевтик индекс 30(200/7)ни ташкил этади. Гемоглобин миқдори таркибида икки валентли темир мавжуд бўлган препаратларга нисбатан тез ва катта аниқлик балан ошади.

Фармакокинетика. МИТдан темир эрийдиган комплекслар таркибида сўрилади. Бир суткада ўртача овқат билан 15-25 мг киради. Бундан фақат 0,5-1,0 мг эркакларда 1-2 мг туғиш ёшидаги аёлларда сўрилади. Ичак шиллиқ қавати хужайраси орқали темир серроз юзаси йўналиши бўйича ё пасив концентрация градиенти бўйича ёки актив асосан комплексда махсус энергия ташувчи оксил билан транспортировка қилинади. Ташувчи темир атомини хужайра орқали бир марта кейинги атомни транспорт қилиш учун янги оксил синтез қилиниши керак. Жараён 6 соат давом этади. Шунинг учун темир препаратларини 6 соатдан кам вақтда берилиши тақиқланади сабаб темирнинг бир қисми ичаклар ичида қолади ва шиллиқ қаватни қитиқлаши мумкин. МИТ шиллиқ қавати хужайраларида кўп миқдорда

икки валентли темир мавжуд бўлса у Fe^{3+} га айланади апоферритин билан боғланиб уни ферритинга айлантиради қайсики бужмайган эпителий билан ичакдан чиқарилади. Организмда темир захираси қанча кўп бўлса шунча бу жараён жадал кечади ва шунча кўп темир шу йўл билан чиқарилади. Fe^{3+} МИТ шиллиқ қаватларини китиклаш таъсирига эга.

Темирни ичакдан кейинги транспорти қон яратувчи аъзолар хужайралари ичига ва хужайра нишонларга плазма оксили трансферрин билан комплекс ҳолда амалга оширилади. Синтезда фойдаланилмаган ортиб қолган гемоглобин, миоглобин ва бошқа темир бирикмалари кизил кўмикда, жигарда, талокда ва мушак тўқимасида ферритин кўринишида енгил мобилизация қилинадиган темир захираси яратилади.

Турли препаратлар абсорбцияси жараёни индивидуал хослиги билан фарқ қилинади. Шундай темир глюконат таббий шаклда яхши адсорбция қилинади ва ўзлаштирилади. Темир хлорид эса пластикли матрицада бўлади ундан темир аста секин ажралади (жараён суюқлик иштирокига боғлиқ). Пластикли матрица нажас орқали чиқарилади. Бошқа оғиз орқали қабул қилинадиган препаратлар орасида темир фумаратни юқори биоравонлик фарқ қилади, чунки фумарат кислота темир сўрилишини кучайтиради. Бу ДВ қўллаганда қонда максимал концентрация қабул қилгандан сўнг 4 соат ўтгач вужудга келади. $T_{1/2}$ -12 соатга яқин. Вена ичига темир препаратларини юборганда фармакокинетика шубҳасиз маълум хусусиятларга эга. Масалан: темир (III) гидроксид сахарозли комплексни максимал концентрациясига етиши 10 дақиқа. Турли фармакокинетик фазаларда тақсимланиш ҳажми ўртача 3 дан 8 литргача элиминацияни $T_{1/2}$ -6 соат, 4 соат давомида венага юборилгандан кейин темирни буйраклардан экскрецияси юз беради (дозани 5 % камроқ). Венага юборилгандан кейин 1 сутка ўтгач зардобда темир концентрацияси дастлабки даражага қайтади. Шу вақт давомида 75% га яқин сахароза темирни тарқ этади.

Темир тузлари чакирадиган эффектлар киритиш йўлларида қатъий назар темир танқислиги ҳолатларини симптомларини камайтириш ва тугатиш билан боғлиқ (циркулятор-гипоксик ва дистрофик симптомлар-астения, бош айланиши, тахикардия, тери қопламаларини қуруқлиги, тирноқларни синувчанлиги ва бошқалар) бу ўзгарган лаборатор кўрсаткичларни меёрлашиши билан кузатилади (зардобда темир концентрацияси эритроцитлар миқдори, гемоглобин концентрацияси ранг кўрсаткичлар ва бошқалар).

Терапиядаги ўрни. Яширин темир танқислиги ва темир танқислигида қўлланилади.

Чидаб бериш ва қўшимча эффектлар. Темир препаратларини оғиз орқали қабул қилганда энг умумий ва кўп учрайдиган асоратлар МИТ томонидан ноқулай реакциялар бўлади: диспептик бузилишлар (кўнгил айнаши, қусиш, диарея, қабзият) эпигастрал соҳада оғриқ, нажасни кўнғир қора рангга бўялиши, оғизда метал таъми сезгиси ва тишларнинг қорайиши. Ундан ташқари баъзи беморларда тана харорати кўтарилиши ва тери қопламалари гиперемияси кузатилади.

Парентрал юборилганда шунингдек ўткинчи таъм бузилишлари (айниқса оғизда метал таъми сезгиси) бош оғриши, кўнгил айнаши, қусиш, (1% кам темир (III) гидроксид сахарозли комплекс буюрилганда). Бу йўл билан юборилганда АҚБни яққол намоён бўладиган пасайиши кузатилади. Камдан кам қўшимча эффектлар-инъекция қилинган жойда тошма тана хароратини кўтарилиши қоринда оғриқ миалгия оёқ қўлларни шишиши парестезиялар. Камдан кам анафилактоид ва аллергия реакцияларни қайд қилади. Парентерал инъекция қилинганда трансферрин танқислиги ҳолларида темирни талай қисми қонда эркин ҳолда бўлиб қолади ва эритроцитлар гемолизини чақириши, томирлар эндотелийсини зарарлаши, артериолалар ва венулаларни кенгайтириши мумкин ва бошқалар. Шок ривожланиши мумкин, уни даволаш учун дефероксамин қўлланилади.

Қарши кўрсатмалар. Қоида бўйича бу гуруҳ препаратларини ҳар қандайини буюриш учун қуйидаги ҳолатларга алоҳида этибор қаратилади:

- юқори сезгирлик
- гемохроматоз
- гемосидероз

-темир танқислиги инкор этилган бошқа камқонликлар

Ундан ташқари, ҳар бир темир препарати учун алоҳида қарши кўрсатмалар мавжуд.

Огоҳлантириш. Ҳар қандай темир препаратини амалда буюриш учун қуйидаги фактларни ҳисобга олиш керак.

-Темир препаратларини эҳтиёткорлик билан пептик ярада, ярали колитда, энтеритда қўллаш керак

-Темир препаратлари нажасни қора рангга бўйяди. Бу яширин қон кетишларни маскировка қилади.

-Парентерал қўлланилганда воситалар юбориш тезлигини ошириб юбормаслик лозим (тез юборилганда АҚБ пасайиши мумкин)

Бу гуруҳ препаратларини юборганда гемодинамика параметрларини кузатиш керак.

-қоида бўйича даволаш эффективлигини қонда ретикулоцитлар, гемоглобин ва ранг кўрсаткичига қараб ҳулоса қилинади.

Оғиз орқали қабул қилинадиган препаратларни эффекти 3 ҳафтада номоён бўлади, темир танқислигини бартараф этишга 2-3 ой кетади. Парентерал юборилганда гемоглобин болаларда 7-10 кунда ошади. Латент даврдан кейин бошланади. Парентерал препаратлар эффектини аниқлаш учун оғиз шиллиқ қаватидан қиринди олиниб цитохромлар микдори аниқланади

Ундан ташқари, ҳар бир препарат учун унинг хусусиятларига хос равишда алоҳида огоҳлантиришлар бор.

-Темир фумаратни қабул қилганда ёмон сезгирлик аниқланса дозани камайтириш, препаратни овқат вақтида қабул қилиш, даволашда қисқа вақт тўхтатиш лозим бўлади.

-Темир хлоридни эритма кўринишида оғиз орқали ичиш учун қабул қилинганда тишлар қораймаслиги учун найча орқали ичиш буюрилади.

-Темир (III) гидроксид сахарозли комплекс қўлланилганда аллергия реакцияларни темирни бошқа парентерал препаратларига аллергияга мойил, бронхиал астма, поливалентли аллергия, темирлатки шунингдек зардоби темирни боғлаш қобиляти паст, ёки фоли кислота микдори кам бўлган беморларда ривожланиш хавфи юқори.

Ўзаро таъсир. Темир препаратлари овқат билан ўзаро таъсир қилади. Баъзи махсус ҳоллардан ташқари уларни овқат вақтида қабул қилмаслик керак (баъзи темир тузларини овқатдан олдин баъзиларини овқатдан кейин қабул қилиш тавсия этилади).

Амалда барча темир препаратларини ўзаро таъсир этувчи умумий аспектлари.

-Темир сульфат пенициламин фаоллигини сусайтиради (бирга юборилганда МИТда ёмон сўриладиган комплекс ҳосил қилади);

-Хлорамфеникол темир протеин сукцинат эффекти ривожланишига (эритропоз стимуляциясини) сусайтиради.

-Темир глюконатни буюрганда тухум, сут, чой МИТда темир сўрилишига тўсқинлик қилади.

-Темир (III) гидроксид сахарозли комплексни оғиз орқали темир сақлайдиган ДВлар билан бирга қўллаш мумкин эмас (сўрилиши камаяди) уларни буюриш охириги инъекциядан 5 кундан кейин мумкин.

Фойдаланилган адабиётлар:

1. Белоусов Ю.Б. Гуревич К.П. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств спец выпуск серии Рациональная фармакотерапия. М.: Литтера 2015.
2. Машковский М.Д. Лекарственный средства Харьков, 1997 28-48 с.
3. Рациональная фармакотерапия в нефрологии Под общ ред. Н.А. Мухин, Л.В.Козловской, Е.М. Жилова, М.: Литтера 2016. 896 с.
4. Регистр лекарственных средств. России 2019.
5. Goodman vs Gilman's The pharmacological basis of therapeutics ed Laurence L. Brunton 11th edition. 2015: 1587-1612.