

2-TOM, 2-SON
SEFALOSPORINLAR: TA'SIR MEXANIZMI, BARCHA AVLODLARI,
QO'LLANILISHI

Irmamatova Fotima Asrorjon qizi

SamDTU Pediatriya fakulteti 3-kurs talabasi

Annotatsiya: Ushbu maqola antibiotiklarning beta-laktam halqa saqlovchi turiga kiruchi sefalosporinlar haqida. Maqola sefalosporinlarning tarixi ya'ni kashf etilishi, qo'llanilishi va yangi avlodlarining yaratilishi haqidagi mulohazalar bilan boshlangan. Maqolaning keyingi qismida sefalosporinlarning kimyoviy tuzilishi va uning ta'sir mexanizmi bilan bog'liqligi tushuntiriladi. Maqola sefalosporinlarning farmakodinamikasi va farmokokinetikasi kabi farmakologik xossalari haqida ma'lumotlar taqdim etadi. Maqola sefalosporinlarning barcha turlarini, ularning bir-biridan farqlarini va qo'llanilishini sharxlaydi. Maqolaning oxirgi qismida sefalosporinlarning nojo'ya ta'sirlari aytib o'tiladi. Umuman olganda, maqola tibbiyot sohasidagi xodimlar va talabalar uchun muhim va kerakli ma'lumotlar taqdim etishi mumkin.

Kalit so'zlar: Sefalosporinlar, Beta-Laktam halqa, 7-aminosefalosporin kislotasi, Antibiotiklar, Bakteriyalar, Transpeptidaza, Sutkalik doza, Bakteritsid ta'sir.

Kirish: Sefalosporinlar beta-laktam halqali antibiotiklar guruhiga kiradi. Bu guruhga penitsillinlar ham kiradi, umuman olganda sefalosporinlar tuzilishi jihatidan penitsillinlarga o'xshaydi. Sefalosporinlar asosi bo'lib Cephalosporium Acremonium ajratib chiqaruvchi sefalosporin C moddasi hisoblanadi. Zamburug' birinchi marta 1945-yilda sardiniyada kanalizatsiyaga yaqin dengiz suvidan topilgan. Keyinchalik 1960-yilda Oksford universiteti olimlari Gay Nyuton va Edvard Avraam sefalosporin C moddasi asosida 7-aminosefalosporin kislotasi (7-ACA)ni ajratib olishdi. 7-aminosefalosporin barcha sefalosporinlar uchun asos kimyoviy birikma sanaladi. Sefalosporinlar bakteriyalarning qobig'ni hosil bo'lishida ishtirok etuvchi transpeptidaza fermentini ingibirlaydi va bakteritsid ta'sir ko'rsatadi. Hozirgi kunda sefalosporinlarning 5 ta avlodi mavjud. Avlodlar bir-biridan ta'sir doirasi va kimyoviy tuzilishidagi kichik o'zgarishlar bilan farq qiladi.

Asosiy qism: Sefalosporinlarning kimyoviy asosi 7-aminosefalosporin kislotasi bo'lib, bu kislotasi beta-laktam halqa tutadi. Shuningdek sefalosporinlar tarkibida 6 a'zoli digidrotiazin halqasi bor. Beta-laktam halqasidagi modifikatsiyalar sefalosporinlarning farmakokinetikasi va dinamikasiga ta'sir qilishi mumkin. Digidrotiazin halqasidagi o'zgarishlar esa sefalosporinlar farmakodinamikasiga, bakteriya devori oqsillari bilan bog'lanishiga va sefalosporin spektriga ta'sir qilishi



2-TOM, 2-SON

mumkin. Sefalosporinlar bakteriya devoridagi penitsillinni bog'lovchi oqsillar(PBP) bilan bog'lanadi va transpeptidaza fermentini ingibirlaydi. Natijada esa hujayra devorida peptidoglikanlar sintezi buziladi va bakteriya hujayra devori zaiflashib, oxir oqibat osmotik bosim natijasida lizisga uchraydi. Bakteriyalar sefalosporinlarga segiriligining pasayishi beta-laktamaza(*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*) va karbapenemaza(*Klebsiella pneumonia*, *Enterobacteriaceae*) ishlab chiqarilishi yoki penitsillinni bog'lovchi oqsillarning o'zgartirish(*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*) orqali ta'minlashlari mumkin. Sefalosporinlar asosan parenteral yo'llar orqali yuboriladi, oshqozon-ichak traktida yaxshi so'rilmaydi. Masalan, sefalotin, sefuroksim, sefotaksim, sefepim. Ammo yaxshi so'riluvchi turlar ham mavjud. Ularning biosinguvchanligi ancha yaxshi bo'lib 40-50% va xatto 95% tashkil etishi mumkin. Enteral yuboriluvchi turlarga sefeksim, sefaleksim, sefaklor kabilar kiradi. Sefalosporinlar turli organlar va ajralma suyuqliklarga yaxshi tarqaladi. Deyarli barchasi yo'ldosh baryeridan o'tadi. Sefataksim, seftraksion, seftazidim, sefepim kabi 3 va 4-avlod vakillari gematoensefalik to'siqdan yaxshi o'tadi. 1 va 2-avlod preparatlari gematoensefalik to'siqdan o'ta olishmaydi. Ammo sefaloridin va sefuroksim kabi ba'zi turlar meningitda baryer o'tkazuvchanligi ortganligi sababli o'tishlari mumkin. Sefalosporinlar absess kapsulalaridan yaxshi o'tishi sababli ularni infeksiya o'chog'iga bevosita yuborish mumkin. Sefalosporinlar juda ko'pchiligi jigarda o'zgarishga uchramaydi va buyraklar orqali chiqib ketadi. Ammo safro yo'llari orqali chiqadiga vakillar ham bor. Sefalosporinlarning yarim chiqarilish davri qisqa 2-4 ba'zan 7 soatgacha shu sababli kuniga 2-4 mahal buyurilishi mumkin. Hozirgi kunda sefalosporinlarning beshta avlodi mavjud sanaladi. Avlodlar bir-birida ta'sir doirasi, yon zanjirlar tuzilishi, farmakokinetikasi va farmakodinamikasi orqali farq qilishi mumkin. Barcha besh avlod hozirgi kungacha o'z ahamiyatini yo'qotmagan va ximioterapiyada qo'llaniladi.

Birinchi avlod vakillari yadrosi 7-aminosefalosporan kislota bo'lgan, nisbatan sodda tuzilishga ega. Yon zanjirlar o'zgartirilmagan yoki minimal o'zgartirilgan. Ular keying avlodlarga nisbatan yarim chiqarilish davri qisqaroq 1,5-2 soatni tashkil etadi va o'zgarmagan holda buyraklar orqali chiqib ketadi. Birinchi avlod vakillari penitsillinaza ishlab chiqaruvchi va metitsillinga sezgir stafilakokk, streptokokk, pnevmokokk kabi gramm musbatlarga qarshi faol ta'sir etadi. Ammo metitsillinga chidamli enterokokklarga ta'sir etmaydi. Shuningdek, gramm manfiy *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *proteus mirabilis* kabilarga qarshi faol hisoblanib,



2-TOM, 2-SON

Enterobacter, Serratia, Indolga ijobiy protey kabilarga qarshi samarasiz. Bakteriyalarning ushbu avlod vakillariga nisbatan rezistentligi asosan beta-laktaza sintez qilish orqali sodir bo'ladi. Birinchi avlod vakillariga sefazolin, sefalotin, sefapirin, sefaloridin, sefradin va enteral yuboriluvchi sefaleksin, sefradinlar kiradi. Bu avlod vakillaridan sefazolin asosan operatsiyadan keying infeksiyalarni oldini olishda ishlatiladi. Kattalar uchun sutkalik dozasi 1-6 grammni tashkil etsa bolalar uchun 50-100 mg/kg tashkil etadi. Sefaleksin asosan gramm musbat bakteriyalar keltirib chiqaradigan teri va yumshoq to'qimalar kasalliklari sellulit va follikulitlarda samarali. Sutkaik doza kattalar uchun 1-2 g, bolalar uchun 8-32 mg/kgni tashkil etadi.

Ikkinchi avlod vakillari o'tgan asr 60-70 yillarda kashf etilgan bo'lib, birinchi avlodga nisbatan murakkab tuzilishga ega. Yon zanjirlarda o'zgarishlar mavjud. Birinchi avlodga nisbatan yarim chiqarilish davri uzoqroq davom etadi. Ikkinchi avlod gramm manfiylarga kuchli ta'sir etadi va ta'sir spektri kengroq. Haemophilus influenzae, Enterobacteriaceae, Neisseria kabilarga samarali sanaladi. Ammo gramm musbatlarga ta'sir kuchi va spektri kamaygan. Bakteriyalar ikkinchi avlod vakillariga nisbatan beta-laktamaza ishlab chiqarish va PBP molekulari o'zgartirish orqali rezistentlik namoyish qilishadi. Ushbu avlod vakillariga sefuroksim, sefamandol, sefoksitin, sefonitsid, sefprozil, sefmetazol, sefotetan, seforanid va enteral yuboriluvchi sefaklor, sefprozil, lorakarbef kabilar kiradi. Bu avlod vakillaridan sefuroksim otit, sinusitlar(gaymorit, frontalit sfenoidealit)da, surunkali bronxitda qo'llaniladi. Sutkalik miqdori kattalar uchun 1.5-8 g, bolalar uchun 30-100 mg/kg hisoblanadi. Sefoksitin qorin bo'shlig'i infeksiyalari(peritonit) va tos bo'shlig'i a'zolari yallig'lanishlarida qo'llaniladi. Sutkalik doza kattalar uchun 4-12 g, bolalar uchun 40-120 mg/kgni tashkil etadi.

Uchinchi avlod preparatlari o'tgam asrning 80-yillarida ishlab chiqarilishi boshlangan. Ushbu avlod kimyoviy tuzilishida qo'shimchalarga ega bo'lib, ushbu qo'shimchalar beta-laktamazaga chidamlilik va gramm manfiylarga nisbatan faollikni oshirishga qaratilgan. Bu avlod vakillari yarim chiqarilish davrlari nisbatan uzun 3-7 soat bo'lib, gematoensefalik baryerdan o'ta oladi. Bu esa ularni meningitda qo'llash imkonini beradi. Ayrim turlari(sefotaksim) jigarda o'zgarishga uchrashi va safro orqali ham chiqarilishi mumkin. Ushbu avlod vakillari H. influenzae, E. coli, Pseudomonas aeruginosa va ayrim shifoxona ichki infeksiyalariga nisbatan faol tasir etadi. Shuningdek penvmokokk va meningokokklarga qarshi qo'llaniladi. Ammo gramm musbatlarga nisbatan 1 va 2-avlodlardan kuchsiz va spektri kam. Uchinchi avlod preparatlariga nisbatan bakteriyalar kengaytirilgan spektrli beta-laktamazalar



2-TOM, 2-SON

ishlab chiqarishi boshlangan. Uchinchi avlod preparatlariga sefotaksim, seftriakson, seftrizoksim, sefopezon, seftadizim, seftizoksim va enteral yuboriluvchi sefiksim, selfibuten, sefpodoksim-proksetil kabilar misol bo'ladi. Seftriakson meningit, pnevmoniya, siydik yo'llari infeksiyalarida buyuriladi. Sutkalik doza kattalar uchun 1-4 g, bolalar uchun 20-80 mg/kg tashkil etadi. Seftazidimga *Pseudomonas aeruginosa* sezgir hisoblanadi. Nozokomial pnevmoniya, bronxit, sinusitlarda, qorin bo'shlig'i infeksiyalarida qo'llaniladi. Sutkalik dozasi kattalar uchun 1-3 g, bolalar uchun 30-50 mg/kgni tashkil etadi.

To'rtinchi avlod sefalosporinlari 1990-yillar boshlarida birinchi bo'lib GlaxoSmithKline va Bristol-meyers Squibb farmasevtik kompaniyalari tomonidan ishlab chiqarilgan. Kimyoviy tuzilishida qo'shimchalarga va yon zanjirlarida o'zgarishlarga ega. Bu o'zgarishlar beta-laktamazaga chidamlilikni yanada oshirish, PBP molekulari o'zgaruvchanligiga moslashtirish va gramm manfiylarga nisbatan ta'sir spektrini kengaytirishga qaratilgan. Ushbu avlod vakillari yarim chiqarilish davri oldingi avlodlarga nisbatan uzoqroq ekanligi 4-8 soat, organism to'qimalariga keng tarqalishi va kirib borishi bilan xarakterlanadi. Ular keng gramm musbat va gramm manfiy spektrga ega. Ko'pchilik shifoxona ichi infeksiyalari(ko'k yiring tayoqchasi) va antibiotiklarga chidamli bakteriyalarga(*Pseudomonas aeruginosa*) ta'sir etadi. Bakteriyalar rezistentligi keng spektrli beta-laktaza, karbapenemaza ishlab chiqarishni o'z ichiga oladi. To'rtinchi avlod vakillariga sefepim, sefiderokol, sedpirom sefazopran kabi parenteral qo'llanuvchi preparatlar kiradi. Sefepim kasalxonada orttirilgan pnevmoniya, siydik yo'llari infeksiyalari va sepsisda qo'llaniladi. Sutkalik dozasi kattalar uchun 1-3 g, bolalar uchun 50-80 mg/kgni tashkil etadi. Sefazopran nafas olish yo'llari, teri va yumshoq to'qimalar infeksiyalarida hamda antibiotiklarga chidamli bakteriyalarga qarshi qo'llaniladi. Sutkalik dozasi kattalarga 1-4g, bolalar uchun 30-80 mg/kgni tashkil etadi.

Beshinchi avlod sefalosporinlari 2000-yillar boshlarida ishlab chiqarila boshlangan. Kimyoviy tuzilishi gen modifikatsiyalarga asoslangan bo'lib metitsillinga chidamli bo'lgan bakteriyalarga qarshi faol ta'sir etadi. Beshinchi avlod keng gramm musbat va gramm manfiy spektrga ega bo'lib, metitsillinga chidamli *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae* kabi bakteriyalarga ta'sir eta oladi. Organizmga faqat parenteral kiritiladi va yarim chiqarilish davri ancha uzunroq 4-9 soatni tashkil etadi. Bu avlod vakillariga nisbatan bakteriyalarning rezistentligi yaxshi o'rganilmagan. Ushbu avlod vakillariga seftarolin, seftolozan, seftabiprol kabilar kiradi. Ushbu avlod vakillaridan seftarolin ko'plab murakkab infeksiyalarda, sepsisda shifoxona ichki



2-TOM, 2-SON

infeksiyalarida qo'llaniladi. Sutkalik dozasi kattalar uchun 0,6-2 g, bolalar uchun 20-50 mg/kgni tashkil etadi. Sefalosporinlarning barcha avlodlari ximioterapiyaning muhim qismi sanaladi. Ammo sefalosporinlarni noto'g'ri qo'llash ayrim yon va nojo'ya ta'sirlarni keltirib chiqaradi. Sefalosporinlarning nojo'ya ta'sirlariga allergik(eshakyemi, anafilaktik shok, zardob kasalligi); gematologik(leykopeniya, anemiya, trombositopeniya); Ovqat hazm qilish tizimidagi buzilishlar(dispepsiya, mikroflora buzilishi); mahalliy(flebitlar, infiltratlar) kabilar kiradi. Shuningdek, uzoq muddat qo'llash kandidoz, kandidomikoz kabilarga sabab bo'lishi mumkin.

Xulosa: Sefalosporinlar ximiyaterapiyada qo'llaniluvchi muhim antibiotiklar sanaladi. Sefalosporinlar ko'plab yallig'lanish va infeksiyali kasalliklar uchun asosiy va tanlov preparati hisoblanadi. Sefalosporinlarning ta'sir mexanizmi yuqorida ta'kidlanganidek hujayra devori sintezini buzib bakteritsid ta'sir etadi. Shuningdek, organizmda qondagi konsentratsiyasining tez oshishi va yarim chiqarish davring boshqa guruh antibiotiklariga nisbatan kamligi uni turloi o'tkir va murakkab infeksiyalarni davolash uchun muhim ximiyaterapevtik preparatga aylantiradi. Ammo sefalosporinlar qo'llanilishi va biz yuqorida aytib o'tgan dozalar faqatgina shifokor ko'rsatmasiga binoan tayinlanishi kerak. Doza miqdori oshirib yuborilishi yoki noto'g'ri qo'llash nojo'ya ta'sirlarni keltirib chiqarishi mumkin. Bunday nojo'ya ta'sirlarga allergik, gematologik va neyrogen reaksiyalar kuzatilishi mumkin. Umuman olganda sefalosporinlarning barcha beshta avlodi tibbiyotda keng qo'llaniladi va ahamiyati yuqori sanaladi.

Foydalanilgan adabiyotlar:

- 1.Hsieh WC, Ho SW. Evaluation of antibacterial activities of cephalosporin antibiotics: cefazolin, cephaloridine, cephalothin, and cephalexin. Zhonghua Min Guo Wei Sheng Wu Xue Za Zhi. 1975 Mar;8(1):1-11.
- 2.Griffith RS. The pharmacology of cephalexin. Postgrad Med J. 1983;59 Suppl 5:16-27.
- 3.Bergeron MG, Bruschi JL, Barza M, Weinstein L. Bactericidal activity and pharmacology of cefazolin. Antimicrob Agents Chemother. 1973 Oct;4(4):396-401.
- 4.Tartaglione TA, Polk RE. Review of the new second-generation cephalosporins: cefonicid, ceforanide, and cefuroxime. Drug Intell Clin Pharm. 1985 Mar;19(3):188-98. [PubMed]
- 5.Klein NC, Cunha BA. Third-generation cephalosporins. Med Clin North Am. 1995 Jul;79(4):705-19. [PubMed]
- 6.Okamoto MP, Nakahiro RK, Chin A, Bedikian A, Gill MA. Cefepime: a new fourth-generation cephalosporin. Am J Hosp Pharm. 1994 Feb 15;51(4):463-77; quiz 541-2. [PubMed]

