

ANTIBIOTIKLARGA REZISTENTLIK: YANGI AVLOD ANTIBAKTERIAL DORI VOSITALARINING FARMAKOLOGIK XUSUSIYATLARI

Siddiqov Olim Abdullayevich

Samarqand davlat tibbiyot universiteti

Annotatsiya: Antibiotiklarga rezistentlik global salomatlik muammosiga aylangan. Bakteriyalar tomonidan rezistentlik mexanizmlarining rivojlanishi natijasida ko'plab mavjud antibiotiklar samarasiz bo'lib qolmoqda. Yangi avlod antibakterial vositalarni yaratish va ularning farmakokinetik, farmakodinamik xususiyatlarini aniqlash orqali klinik amaliyotda yuqori samaradorlikka erishish mumkin. Ushbu maqolada antibiotiklarga rezistentlikning patogenetik mexanizmlari va yangi avlod preparatlarining asosiy farmakologik afzalliklari tahlil qilinadi.

Kalit so'zlar: antibiotiklar, rezistentlik, yangi avlod, farmakodinamika, farmakokinetika, superbakteriyalar.

Abstract: Antibiotic resistance has become a global public health concern. The development of resistance mechanisms by bacteria has rendered many existing antibiotics ineffective. The creation of new-generation antibacterial agents and the evaluation of their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties are essential to achieving high clinical efficacy. This article analyzes the pathogenic mechanisms of antibiotic resistance and highlights the key pharmacological advantages of new-generation drugs.

Keywords: antibiotics, resistance, new generation, pharmacodynamics, pharmacokinetics, superbugs.

Mavzuning dolzarbligi. So'nggi o'n yilliklarda antibakterial terapiyaning eng dolzarb muammosi sifatida antibiotiklarga rezistentlik masalasi ko'tarilmoqda. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (JSST) ma'lumotlariga ko'ra, har yili dunyoda millionlab odam antibiotiklarga rezistent bo'lgan bakteriyalar tufayli rivojlangan infeksiyalar oqibatida vafot etadi. Ushbu muammo nafaqat kasalxonadagi, balki jamiyatdagi infeksiyalarni davolashda ham katta to'siqdir. Mikroorganizmlar muttasil evolyusiyalanayotgan bir paytda, mavjud antibiotiklar ularga qarshi samarasiz bo'lib qolmoqda. Shu bois yangi mexanizmga ega, keng yoki maxsus spektrli, va ko'plab dori-rezistent shtammlarga qarshi faol bo'lgan yangi avlod antibakterial vositalarni ishlab chiqish alohida ahamiyatga ega.

XXI asrda dunyo miqyosida eng dolzarb tibbiy-biologik muammolardan biri bu — antibiotiklarga qarshi rezistentlik (ya'ni mikroorganizmlarning antibakterial dori vositalarga sezgirlikni yo'qotishi) hisoblanadi. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (JSST) ma'lumotlariga ko'ra, har yili antibiotiklarga rezistent infeksiyalar tufayli 1.3 milliondan ziyod inson vafot etadi va bu raqam 2050 yilga borib 10 millionga yetishi mumkin. Rezistentlikning o'sishi — nafaqat aniq bir kasallikni davolashni qiyinlashtiradi, balki sog'liqni saqlash tizimi uchun katta iqtisodiy yuk ham keltirib chiqaradi. Bunday infeksiyalarni davolashda qo'llaniladigan zamonaviy dori vositalarining samarasiz bo'lib qolishi, faqat yuqori narxli va ehtiyotda saqlanadigan (rezerv) antibiotiklarga murojaat qilishga majbur qiladi. Mikroorganizmlarda rezistentlikning tez sur'atda tarqalishiga quyidagi omillar turtki bo'lmoqda: antibiotiklarning nazoratsiz va o'zboshimcha qo'llanilishi (ayniqsa ambulator zvenoda); inson va veterinariyada antibiotiklarni ortiqcha

ishlatish; infeksiyalarni nazorat qilish bo'yicha samarali strategiyalar yetishmasligi; dori vositalarini ishlab chiqarishdagi yangi texnologiyalarning sustligi.

Ayniqsa, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis* kabi patogenlarda antibiotiklarga ko'plab rezistentlik mexanizmlarining rivojlanishi davolashni ancha qiyinlashtirmoqda. Bunday holatlarda standart terapiya samarasiz bo'ladi, infeksiya uzoqqa cho'ziladi, asoratlari va o'lim holatlari ko'payishi mumkin. Shuningdek, antibiotiklarga rezistentlik jarayonlari butun bir soha — xirurgiya, onkologiya, reanimatologiya va transplantologiyadagi infeksiya profilaktikasi va davolashni xavf ostiga qo'yadi. Bu muammoning o'ziga xos xususiyati — uning "invizibl", ya'ni ko'zga ko'rinmas va sekin ildamlashuvchi xususiyatidir.

Asosiy qism. Antibiotiklarga rezistentlikning asosiy mexanizmlari tahlil qilib ko'rilganda, mikroorganizmlar antibiotiklarga turlicha usullar bilan rezistentlikka ega bo'ladi. Quyida eng muhim mexanizmlar keltirilgan: beta-laktamaza fermentlari ishlab chiqarish (masalan, ESBL, NDM-1) — beta-laktam antibiotiklarni yo'q qiluvchi fermentlar; target nuqtalarni o'zgartirish — antibiotik mikroorganizm hujayrasidagi maqsad nuqtaga bog'lana olmaydi; effluks nasoslari — antibiotikni hujayradan chiqarib tashlash mexanizmi; biofilm hosil qilish — bakteriyalarning muhofaza to'sig'i; genetik modifikatsiya va gorizontal gen almashinuvi — rezistentlik genlarining boshqa shtammlarga o'tishi.

Yangi avlod antibiotiklar: loyihalash va maqsad. Yangi avlod antibakterial vositalar quyidagi maqsadlarga ega: mavjud rezistentlik mexanizmlarini cheklash; selektiv targetli ta'sir ko'rsatish orqali normal mikrofloraga kamroq ta'sir qilish; farmakokinetik xususiyatlarni yaxshilash — to'qimalarda yuqori konsentratsiya, uzoq ta'sir, biokira olish qobiliyati; farmakodinamika bo'yicha $T > MIC$, C_{max}/MIC , AUC/MIC parametrlarini optimallashtirish.

Yangi avlod antibiotiklarning turlari va xususiyatlari

1. seftolozan/tazobaktam - guruh: 5-avlod sefalosporin + beta-laktamaza ingibitori. Faolligi: *Pseudomonas aeruginosa* va ESBL ishlab chiqaruvchi Enterobacteriaceae ga qarshi. Farmakokinetika: IV yuboriladi, yurak va o'pka to'qimalarida yaxshi taqsimlanadi. Afzallik: keng spektr, past rezistentlik hosil qilish potentsiali.

2. seftazidim/avibaktam - mexanizmi: beta-laktamaza fermentlarining yangi avlod ingibitori (avibaktam) qo'shilgan. Farmakodinamika: AUC/MIC korrelyatsiyasi bilan bog'liq, doza va infuziya vaqti muhim.

3. Lefamulin - Guruh: Plevsilinlar (plevromutilin tug'ishgan). Qo'llanilishi: pnevmoniya va teri infeksiyalariga qarshi. Farmakokinetika: Peroral va IV shakllari mavjud; yuqori bioo'zlashtiruvchanlikka ega. Ribosomaning 50S sub'yunitasiga bog'lanib, bakteriya oqsil sintezini to'xtatadi.

4. Delamanid va bedakilin qo'llanilishi: MDR-TB (ko'p karshilikka ega sil kasalligi) ni davolashda. Farmakokinetika: Uzoq yarim parchalanish vaqti, jigarda metabolizm.

5. Fidaksomitsin faolligi: *Clostridioides difficile* infeksiyasiga qarshi samarali. Afzalligi hech qanday normal ichak florasini buzmaydi, rezident patogenlarga ta'sir qilmaydi.

Yangi avlod antibiotiklarning farmakokinetik va farmakodinamik afzalliklari: faol konsentratsiyani uzoq vaqt saqlaydi (uzoq yarim hayot); to'qimalarda yaxshi tarqaladi, ayniqsa o'pka, termida; MIC (minimal ingibirlovchi konsentratsiya) past bo'ladi, bu esa yuqori samaradorlikni anglatadi; periodik infuziya yoki uzoq intervalda qabul qilish imkoni — bu komplaensni yaxshilaydi.

Yangi antibiotiklardan foydalanishda ehtiyot choralari quyidagilardan iborat: har bir yangi antibiotik tanlashda PK/PD parametrlar, infeksiya joyi va patogen rezistentlik profili hisobga olinishi lozim; yangi vositalarni faqat mikrobiologik asoslangan hollarda qo'llash maqsadga muvofiq; antibiotik styuardship dasturlari — yangi vositalarni ortiqcha va noto'g'ri ishlatishdan saqlaydi.

Xulosa. Antibiotiklarga qarshi rezistentlik — XXI asrning global tahdidlaridan biridir. Bu muammoni hal etishda yangi avlod antibakterial vositalar muhim rol o'ynaydi. Ular nafaqat rezistent patogenlarga qarshi faollik ko'rsatadi, balki yangi mexanizm, yuqori farmakodinamik samaradorlik va to'qimalarda optimal tarqalish bilan ajralib turadi. Ammo, ushbu vositalardan oqilona va klinik asoslangan holda foydalanish orqali ularning samaradorligini uzoq muddat saqlab qolish mumkin.

Foydalanilgan adabiyotlar.

1. World Health Organization (WHO). (2020). Antibacterial agents in clinical development: an analysis of the antibacterial clinical development pipeline. Geneva: WHO. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000193>
2. Theuretzbacher, U., Outtersen, K., Engel, A., & Karlén, A. (2020). The global preclinical antibacterial pipeline. *Nature Reviews Microbiology*, 18(5), 275–285. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0288-0>
3. Boucher, H. W., Talbot, G. H., Benjamin, D. K., et al. (2013). 10 × '20 Progress—Development of New Drugs Active Against Gram-Negative Bacilli: An Update From the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 56(12), 1685–1694. <https://doi.org/10.1093/cid/cit152>
4. Zhanel, G. G., Lawson, C. D., Adam, H., et al. (2016). Ceftolozane/tazobactam: a novel cephalosporin/β-lactamase inhibitor combination. *Drugs*, 76(4), 377–417. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0530-0>
5. Sader, H. S., Castanheira, M., Flamm, R. K., & Jones, R. N. (2015). Antimicrobial activity of ceftazidime-avibactam tested against Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa with various resistance phenotypes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(6), 3509–3517. <https://doi.org/10.1128/AAC.00238-15>
6. Paukner, S., & Riedl, R. (2017). Pleuromutilins: potent drugs for resistant bugs—mode of action and resistance. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 7(1), a027110. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a027110>
7. Andries, K., Verhasselt, P., Guillemont, J., et al. (2005). A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of Mycobacterium tuberculosis. *Science*, 307(5707), 223–227. <https://doi.org/10.1126/science.1106753>
8. Louie, T. J., Miller, M. A., Mullane, K. M., et al. (2011). Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. *New England Journal of Medicine*, 364(5), 422–431. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0910812>

9. World Health Organization. (2017). Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-EMP-IAU-2017.12>
10. Bassetti, M., Peghin, M., & Vena, A. (2019). New antibiotics for bad bugs: where are we?. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 18(1), 20. <https://doi.org/10.1186/s12941-019-0314-1>
11. Сиддиков Олим Абдуллаевич, & Нуралиева Рано Матъякубовна (2021). РАЦИОНАЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ И ОПТИМАЛЬНОЕ ДОЗИРОВАНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ. *Вопросы науки и образования*, (9 (134)), 33-42.
12. Сиддиков О. А. Нуралиева Рано Матъякубовна РАЦИОНАЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ И ОПТИМАЛЬНОЕ ДОЗИРОВАНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ //Вопросы науки и образования. – 2021. – Т. 9. – С. 134.
13. Сиддиков О. А., Нуралиева Р. М., Даминова Л. Т. Фармакоэпидемиология применения цефалоспоринов в период обострения хронической обструктивной болезни легких //ЖУРНАЛ БИМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ. – 2022. – Т. 7. – №. 2.
14. Сиддиков Олим Абдуллаевич, Даминова Лола Тургунпулатовна, & Нуралиева Рано Матъякубовна (2023). ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ. *Universum: химия и биология*, (8-1 (110)), 17-21.
15. Daminova Lola Turgunpulatovna, & Siddikov Olim Abdullayevich (2020). SHIFOXONADAN TASHQARI PNEVMONIYANI DAVOLASHDA EMPIRIK TERAPIYA UCHUN OPTIMAL ANTIBAKTERIAL PREPARAT TANLASH. *Journal of cardiorespiratory research*, 1 (3), 9-13. doi: 10.26739/2181
16. Даминова Л. ., & Сиддиков О. (2022). ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЭМПИРИЧЕСКОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ. *Журнал кардиореспираторных исследований*, 1(3), 9–13. <https://doi.org/10.26739.2181-0974-2020-3-1>

