***əczaçılıq-məşğələ-7***

***Antimikrob terapiyanın əsasları. Kimyəvi terapevtik preparatlar. Antibiotiklər, alınması və təsnifatı. Mikrobların antibiotiklərə həssaslığının təyini***

Məşğələnin planı:

I.Davamiyyətin yoxlanılması, müəllimin giriş sözü

II.Müzakirə olunan suallar

1.Antimikrob terapiyanın əsas prinsipləri.

2.Sintetik kimyəvi-terapevtik preparatlar (sulfanilamidlər, xinolonlar, nitroimidazol, 8-oksixinolin, nitrofuran, imidazol, tiazol və s. törəmələri)

3.Antibiotiklər və onların kəşfi.

4.Antibiotiklərin alınma mənbələri (mikroorqanizm, heyvan və bitki).

5.Antibiotiklərin kimyəvi tərkibi.

6.Antibiotiklərin təsir mexanizmləri.

7.Antibiotiklərin təsir spektri (məhdud və geniş) və xarakteri (bakteriosid və bakteriostatik).

8.Antibiotiklərin antibakterial təsir vahidinin (TV) təyin edilməsi.

9.Mikroorqanizmlərdə antibiotiklərə davamlılıq və davamlılığın əmələ gəlmə mexanizmi, onların aradan qaldırılma yolları.

10.Bakteriyaların antibiotikə qarşı həssaslığının disk-diffuziya üsulu ilə təyini.

11.Bakteriyaların antibiotikə qarşı həssaslığının seriyalı durulaşdırma üsulu ilə təyini.

12.Bakteriyaların antibiotikə qarşı həssaslığının epsilometer test (E-test) üsulu ilə təyini.

13.Antibiotikoterapiyanın fəsadları və onların qarşısının alınma yolları.

14.Virus infeksiyalarının kimyəvi terapiyasının prinsipləri.

15.Antivirus kimyəvi preparatlar.

***Antimikrob kimyəvi preparatlar:*** təyinatından asılı olaraq - dezinfeksiyaedici, antiseptik və kimyəvi terapevtik preparatlara bölünür:

***Dezinfeksiyaedici və antiseptik preparatlar*** - bütün mikroblara öldürücü təsir göstərdiyindən, onlar seçici olmayan və ya qeyri-spesifik antimikrob preparatlar da adlandırılır.

 ***Kimyəvi terapevtik preparatlar*** - müəyyən qrup mikroblara öldürücü təsir göstərdiyindən, onlar seçici və ya spesifik antimikrob preparatlar adlanır. Kimyəvi terapevtik preparatlar mikroblara və digər hüceyrələrə göstərdiyi təsirdən asılı olaraq, aktivlik spektri, təsir spektri, təsir tiplərinə bölünürlər.

***Aktivlik spektrinə görə:*** antibakterial, antifunqal, antiprotozoa preparatlar (hüceyrə quruluşu olan mikroorqanizmlərə təsir edənlər), antivirus preparatlar (viruslara təsir edənlər), antitumor preparatlar (şiş əleyhinə təsir edənlər).

***Təsir spektrinə görə:*** məhdud (dar) spektrli preparatlar - azsaylı bakteriya növlərinə (qram mənfi və ya qram müsbət bakteriyalara) təsir göstərənlər,geniş spektrli preparatlar - çoxsaylı bakteriya növlərinə (qram mənfi, qram müsbət, turşuya davamlı bakteriyalara, eləcə də digər mikroblara) təsir göstərənlər.

 ***Təsir tipinə görə:*** mikrobisid (bakterisid, funqisid və s.) - mikroblara öldürücü təsir göstərənlər, mikrobostatik (bakteriostatik, funqostatik və s.) - mikrobların inkişafını və çoxalmasını ləngidənlər.

***Alınma mənbəyinə görə:***

Sintetik kimyəvi preparatlar - əsasən kimyəvi sintez yolu ilə alınır,

Antibiotiklər - əsasən canlı hüceyrələr tərəfindən sintez olunur, yarımsintez və kimyəvi sintez yolla alınan preparatlar da məlumdur.

***Antibakterial preparatlar:***  sulfanilamidlər, xinolonlar, nitroimidazol, nitrofuran, 8-oksixinolinin törəmələri və s..

 ***Sulfanilamidlər*** (streptosid, sulfadimezin, sulfadimetoksin, ko-trimoksazol və s.)geniş spektrli və bakteriostatik təsirə malik antibakterial preparatlardır.

***Xinolonlar*** (nalidiksin turşusu, siprofloksasin, ofloksasin, norfloksasin və s.)dar spektrli və bakterisid təsirə malikdir, əsasən qram mənfi bakteriyalara qarşı istifadə edilir.

***Ntroimidazol törəmələri*** (metronidazol, tinidazol, ornidazol, seknidazol və s.)qram mənfi anaerob bakteriyalara (Bacteroides fragilis, Prevotella bivia, Fusobacterium nucleatum, Helicobacter pylori və s.) və ibtidailərə (trixomonad, lyambliya, amöb) selektiv mikrobisid təsir göstərir.

 ***Nitrofuran törəmələri*** (furasilin, furazolidon, furagin, furadonin, nitrofurantion və s.) bakterisid təsirə malikdir - mədə-bağırsaq və sidik yolları infeksiyalarının müalicəsində istifadə edilir.

***Antifunqal preparatlar:*** göbələk hüceyrəsi divarının əsas komponentlərindən olan sterolların sintezinin pozulmasına əsaslanır.

 *İmidazol törəmələri* (ketokonazol, mikonoazol, klotrimazol, itrakonazol) - kif göbələklərinin,

 *Triazol törəməsi* (flukonazol) - mayayabənzər göbələklərin törətdikləri mikozların müalicəsində geniş istifadə olunur.

***Antiprotozoy preparatlar:***  ibtidailərin fermentlərinə təsir edir, metabolizmi makroorqanizmlərin metabolizminə oxşar olduğu üçün, preparatların qəbulundan sonra insanda toksiki effektlər inkişaf edə bilir, buna görə preparatların istifadəsi məhdudlaşır.

***Antivirus preparatlar:*** virus əleyhinə hər hansı bir preparat son nəticədə hü-ceyrədaxili proseslərə toksiki təsir edir- remantadin, amantadin, adapromin - qrip, deytiforin - qrip və paraqrip, tromantadin - herpes xəstəliklərində geniş istifadə olunur.

*Nuklein turşusu sintezinin ingibitorları:* nukleotid analoqlarından alınır, antimetabolit kimi təsir edirtəsir mexanizmi virus polimerazası aktivliyini ingibisiya etmələridir.

 *DNT-polimeraza fermentlərinin ingibitorları:* vidarabin herpetik ensefalitlərin müalicəsində daha effektlidir; asiklovir, famsiklovir, qansiklovir - DNT-polimerazanı ingibisiya edir, sadə herpesvirusların törətdiyi xəstəliklərin müalicəsində istifadə edilir.

*Əks transkriptazanın ingibitorları*: retrovirusların əks transkriptaza fermentinə seçici təsirə malikdirlər.

*Proteazaların ingibitorları:* virusların zülal sintezini pozmaqdan ibarətdir.
***Antibiotiklərin alınması***

*Biosintez üsulu* - produsent-ştamm mikroorqanizmlər müvafiq qidalı mühitlər olan xüsusi fermentatorda kultivasiya edilir, müəyyən vaxtdan sonra antibiotik, fermentatordan çıxarılır, təmizlənilir, konsentrasiyası təyin edilir, aktivliyi və zərərsizliyi yoxlanıldıqdan sonra istifadəyə verilir.

 *Yarımsintez üsulu* - təbii antibiotiklərin quruluşunda müəyyən kimyəvi dəyişikliklər etməklə, yeni xüsusiyyətlərə malik yarımsintetik antibiotiklər alınır.

 *Kimyəvi sintez* üsulu - biosintezlə alınması çətin olan təbii antibiotiklərin analoqları, kimyəvi yolla sintez olunaraq eyni quruluşa malik sintetik antibiotik alınır.

***Antibiotiklərin təsnifatı***

*Mənşələrinə görə antibiotiklər:* təbii - mikrob, bitki, heyvan mənşəli, süni - sintetik ola bilir.

 *Mikrob mənşəli antibiotiklərin əsas mənbələri:* aktinomisetlər (streptomisetlər) - təbii antibiotiklərin əksəriyyətini (80%) sintez edirlər,kif göbələkləri - beta-laktam antibiotikləri, bakteriyalar antibakterial təsirə malik digər maddələr sintez edirlər.

*Bitki mənşəli antibiotiklər-* ilk dəfə rus tədqiqatçısı T.P.Tokin (1928) tərəfindən qeyd edilmişdir, müxtəlif ali bitkilərin antimikrob təsirə malik uçucu maddələr (fitonsid) əmələ gətirdiklərini və bu maddələrlə özlərini xəstəlik törədən mikroblardan qoruduqlarını müşahidə etmişdir, fitonsidlər - uçucu efir yağları olub, soğandan, sarımsaqdan, evkalipt yarpağından, şibyədən və digər bitkilərdən alınır, davamsız maddələr olduğundan tibbi praktikada geniş istifadə olunmur.

*Heyvan mənşəli antibiotiklər:* ilk nümayəndəsi lizosim - rus alimi N.P.Laşenkov (1909) tərəfindən yumurta ağından alınmışdır,sonralar onun süddə, göz yaşında, ağız suyunda və müxtəlif orqanlarda olması məlum olmuşdur, lizosim təbii müdafiə amillərindən olub, bir sıra patogen və saprofit mikroblara litik təsir edir.

*Aktivlik spektrinə görə:*

 *antibakterial antibiotiklər* - bakteriyaların inkişafının və çoxalmasının qarşısını alır, bakterial infeksiyaların müalicəsində tətbiq edilir: yarımsintetik penisillinlər, sefalosporinlər, tetrasiklinlər, kanamisin, qentamisin, streptomisin, rifamisin, azitromisin və s. istifadə olunur;

 *antifunqal antibiotiklər* - mikroskopik göbələklərin inkişafının və çoxalmasının qarşısını alır, mikozların müalicəsində tətbiq edilir: nistatin, levorin, amfoterisin B, qrizeofulvin və s. daha çox istifadə olunur;

 *antitumor antibiotiklər* - şiş hüceyrələrində nuklein turşularının sintezini pozmaqla təsir göstərirlər, bədxassəli şiş xəstəliklərinin müalicəsində tətbiq edilir: rubomisin, doksrubisin, bruneomisin, olivomisin və s. daha çox istifadə olunur.

*Təsir spektrinə görə:*

 *məhdud (dar) spektrli antibiotiklər* - az sayda bakteriya növlərinə (qram mənfi və ya qram müsbət bakteriyalara) təsir göstərirlər;

 *geniş spektrli antibiotiklər* - çoxsaylı bakteriya növlərinə təsir göstərirlər.

 ***Təsir tipinə görə antibiotiklər:***

 *mikrobosid (bakterisid, funqisid və s.)* - mikroblara öldürücü təsir edirlər;

*mikrobostatik (bakteriostatik, funqostatik və s.)* mikrobların inkişafını və çoxalmasını ləngidirlər.

***Kimyəvi tərkibinə görə***

*Beta-laktam antibiotiklər* (penisillin, sefalosporin, karbapenem, monobaktamlar):

 *Penisillinlər* - benzilpenisillin (penisillin G), fenoksi-metilpenisillin

Penicillium göbələklərindən biosintez yolla alınır; məhdud spektrli və bakterisid tipli təsirə malikdir, koklara, bəzi qram müsbət bakteriyalara, spiroxetlərə təsir göstərir.

 *Yarımsintetik penisillinlər:* depo preparatları (bisillin-1, 3, 5), penisillinazaya davamlılar (metisillin, oksasillin, flukloksasillin və s.), geniş təsir spektrlilər (ampisillin, amoksisillin, karbenisillin, piperasillin və s.), kombinə edilmişlər (amoksisillin+klavulan turşusu - amoksiklav, ampisillin+sulbaktam və s.).

*Sefalosporinlər (sefalosporin C)* - Sephalosporum göbələklərdən biosintez yolla alınır, geniş spektrli və bakterisid tipli təsirə malikdir, 4 nəsil ayırd edilir:

 *I nəsil* (sefazolin, sefalotin, sefaleksin və s.) - qram + bakteriyalara qarşı aktivdirlər, β-laktamazanın təsirinə davamsızdırlar.

 *II nəsil* (sefuroksim, sefaklor, sefamandol və s.) - qram mənfi bakteriyalara qarşı aktivdirlər, β-laktamazalara davamlıdırlar.

 *III nəsil* (sefotaksim, seftriakson, seftazidim və s.) qram mənfi bakteriyalara əsasən psevdomonadlara) qarşı aktivdirlər, β-laktamazalara davamlıdırlar;

 *IV nəsil* (sefoksitin, sefepim, sefotetan və s.) əsasən qram + və bəzi qram mənfi bakteriyalara (psevdomonad, bakteroidlərə) qarşı aktivdirlər, β-laktamazaya davamlıdırlar.

*Karbapenemlər (imipenem*): β-laktam antibiotiklər arasında ən geniş təsir spektri-nə malikdir, bakterisid tipli təsir göstərir, β-laktamazanın təsirinə davamlıdır. *Monobaktamlar (aztreonam):* məhdud spektrli və bakterisid tipli təsirə malikdir, qram mənfi bakteriyalara, o cümlədən psevdomonadlara (P.aeruginosa) və serrasiyalara (S.marcescens) qarşı aktivdir, β-laktamazanın təsirinə davamlıdır.

*Aminoqlikozidlər:* tərkibi aminşəkərlərdən ibarət olub, geniş spektrli və bakterisid tipli təsirə malikdirlər, qram mənfi bakteriyalara və bəzi ibtidailərə (leyşmaniya, amöb və toksoplazmaya) qarşı aktivdirlər;

 *Qlikopeptidlər (vankomisin, teykoplanin və s.):* məhdud spektrli və bakterisid tipli təsirə malikdir, təsir spektri qram müsbət bakteriyalarla məhdudlaşır.

 *Azalidlər:* azitromisin - qrupun əsas preparatı olub, daha çox istifadə olunur; faqositlərin daxilində toplandığına görə faqositoza uğramış mikroblara qarşı daha güclü təsir göstərir.

 *Linkozamidlər (linkomisin və klindomisin):* linkomisin təbii antibiotik olub, S.lincolnensis-dən biosintez yolla alınır, geniş spektrli və bakteriostatik tipli təsirə malikdir;

*Tetrasiklinlər* - Streptomyces cinsindən biosintez yolla alınır, tərkibi - 4 həlqəvi birləşmədən ibarətdir, geniş spektrli və bakteriostatik tipli təsirə malikdir, qram müsbət bakteriyalara və qram mənfi bakteriyalara, eləcə də mikoplazmalara, rikketsiya və xlamidiyalara qarşı aktivdirlər;

*Levomisetin (xloramfenikol):*  S.venezuelaedan - biosintez yolla alınır*,* geniş spektrli və bakteriostatik tipli təsirə malikdir;

 *Rifamisinlər (rifampisin):*  S.mediterranei-dən biosintez yolla alınır, geniş spektrli və bakterisid tipli təsirə malikdir.

 *Polipeptidlər (polimiksin, basitrasin, qramisidin):* bakteriya mənşəli təbii antibiotiklərdir, məhdud spektrli və bakterisid tipli təsirə malikdirlər;

*Polienlər (nistatin, levorin, amfoterisin B):* Streptomyces cinsindən biosintez yolla alınır, mayayabənzər göbələklərə təsir edir;

***Antibiotiklərin antimikrob təsir mexanizmləri***

Antibiotiklər - mikroblara, əsasən onların aktiv inkişaf və çoxalma mərhələlərində təsir göstərirlər.

 Hüceyrə divarı sintezinin ingibitorları (penisillinlər, sefalosporinlər, karbapenem, monobaktam və s. );

 Zülal sintezinin ingibitorları (aminqlikozidlər, makrolidlər, tetrasiklinlər, linkozamidlər, xloramfenikol və s.);

Nuklein sintezinin ingibitorları (sulfanilamidlər, trimetoprim, flüorxinolonlar, nitroimidazollar, nitrofuranlar, rifamisinlər və s.);

Sitoplazmatik membran funksiyalarının ingibitorları (polimiksin, qramisidin, amfoterisin B, nistatin, levorin).

***Mikroorqanizmlərdə antibiotiklərə qarşı davamlılıq:*** antibiotiklərin kliniki praktikada geniş tətbiq olunmasından sonra yaranır - təbii və qazanılmış olur;

 *Təbii davamlılıq* - mikroorqanizmlərin quruluşu və bioloji xüsusiyyətləri ilə əlaqədardır, məs, hüceyrə divarı olmayan mikoplazmalar β-laktam antibiotiklərə, sterollar olmayan bakteriyalar polien antibiotiklərə təbii davamlılığa malikdirlər.

 *Qazanılmış davamlılıq* - mikrobların xarici mühit şəraitinə uyğunlaşması nəticəsində, antimikrob preparatların təsiri ilə yaranır.

 ***Аntibiоtiкlərə qаrşı dаvаmlılığın qаrşısının аlınmа yоllаrı***

Miкrооrqаnizmlərin аntibiоtiкlərə dаvаmlılığının qаrşısının аlınmаsı üsullаrındаn biri də müаlicə zаmаnı аntibiоtiкlərə həssаslığın nəzərə аlınmаsıdır. Bакtеriyаlаrın аntibiоtiкlərə həsаslığını təyin еtməк üçün кеyfiyyət və кəmiyyət üsullаrındаn istifаdə еdilir.

*Кеyfiyyət üsulu.* Disк-diffuziyа üsulu (Кirbi-Bаuеr üsulu) dаhа çох tətbiq еdilir. Bu üsul məlum konsentrasiyadakı antibiotiklərin bərk qidalı mühitlərə diffuziya olunmasına, yəni yayılmasına əsaslanır. Antibiotiklər əksər hallarda kağız disklərə hopdurulur və antibiotic mənbəyi kimi istifadə edilir.

*Кəmiyyət üsulu* аntibiоtiкlərin minimаl inhibisiyа və bакtеrisid коnsеntrаsiyаlаrını təyin еtməyə imкаn vеrir. Üsulun prinsipi antibiotikin müəyyən konsentrasiyaları əlavə edilmiş qidalı mühitlərdə mikroorqanizmlərin inkişafı nın dayanmasına əsaslanır.

Mikroorqanizmlərin inkişafını dayandıran ən kiçik miqdar minimal inhibisiya konsentrasiyası (MİK), onların məhvinə səbəb olan ən kiçik miqdar isə minimal bakterisid (mikrobosid) konsentrasiya (MBK, yaxud MMK) adlanır.

***Аntibiоtiкlərin təsirindən bаş vеrə bilən fəsаdlаşmаlаr və оnlаrın qаrşısının аlınmа yоllаrı*** - yüкsəк həssаslıq rеакsiyаlаrının nəzərə alnmalıdır.

*Disbiоz və disbакtеriоzlar -* uzunmüddətli istifаdə zamanı аntibiоtiкlərin göbələк əlеyhinə prеpаrаtlаrlа коmbinаsiyаsı, nоrmаl miкrоflоrа nümаyəndələrindən еubiоtiкlərdən istifаdə olunmalıdır.

*Antibiotiklərin toksiki təsirləri:* preparatların toksiki təsirinə daha çox məruz qalanlar uşaqlar, hamilə qadınlar, qaraciyər və böyrəklərin funksiyaları pozulmuş xəstələrdir.

 *Sinir sisteminin zədələnməsi:* qlikopeptid və aminqlikozidlər - eşitmə orqanları sinirlərinə neyrotoksik təsir edirlər;

 *Qaraciyərin zədələnməsi:* tetrasiklin, rifampisin, levomisetinin qaraciyərə toksiki təsiri məlumdur.

*İntеrfеrоnlar-*

*Intеrfеrоn -* mоlекul кütləsi 15-70 кD оlаn zülаl-qliкоlipid оlub, immun sistеmin və birləşdirici tохumаnın hücеyrələrində sintеz оlunur. Hаnsı hücеyrələr tərəfindən sintеz еdilməsindən аsılı оlаrаq intеrfеrоnun üç tipi fərqləndirilir:

*Аlfа-intеrfеrоn* lеyкоsitlərdə sintеz оlunur və lеyкоsitаr intеrfеrоn аdlаnır;

*Bеtа-intеrfеrоn* birləşdirici tохumа hücеyrələrində (fibrоblаstlаrdа) sintеz еdilərəк fibrоblаst intеrfеrоn аdlаnır;

*Qаmmа-intеrfеrоn* immun intеrfеrоn аdlаnır, акtivləşmiş T-limfоsitlər, mакrоfаqlаr, təbii кillеrlər, ümumiyyətlə, immun hücеyrələr tərəfindən sintеz еdilir.

Intеrfеrоn viruslаrа hücеyrə хаricində bilаvаsitə təsir еtmir, хüsusi rеsеptоrlаrlа birləşərəк viruslаrın rеprоduкsiyаsını zülаllаrın sintеzi mərhələsində ləngidir.Аntivirus təsirlə yаnаş, intеrfеrоnlаr şiş hücеyrələrinin prоlifеrаsiyаsının (çохаlmаsının) qаrşsını аlmаqlа şiş əlеyhinə də təsir göstərir, fаqоsitоzu, təbii кillеrləri, аnticisim hаsilаtını stimullаşdırmаqlа, tохumа uyğunluğunun bаş коmplекsinin екsprеssiyаsını акtivləşdirməкlə immunоmоdulyаsiyаеdici акtivliyə mаliкdir.