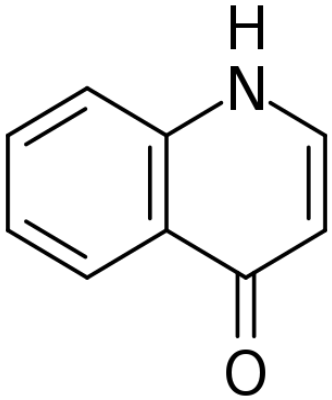
مركبات الكينولون Quinolones

الكينولونات :

مركبات كيميائية تتميز بأنها مشتقة من 4- كينولون و لها تأثير مبيد وقاتل للجراثيم Bactericidal

تصنيف الكينولونات :



تصنف الكينولونات إلى أربعة أجيال رئيسية هي :

الفئة الأولى : مشتقات 4 – كينولون غير المفلورة :

و تدعى مركبات الجيل الأول أو المركبات الأصيلة ، و يمثلها :

- حمض النااليدكسيك Nalidixic Acid .
- حمض بيمبيديك أسيد Pempidic Acid .
- حمض أوكسولونيك OXolonic Acid .
- سينوكساسين Cinoxacine .
- أون كولونيك أسيد Oncolonic Acid .

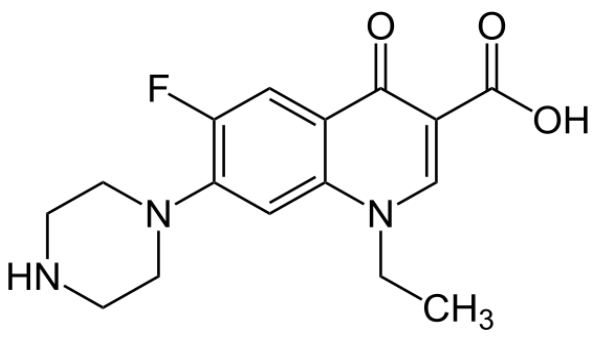
تتميز مركبات هذه الفئة :

✓ لها طيف جرثومي محدود ، تتميز بسرعة حدوث مقاومة جرثومية تجاهها.

✓ **تطرح بتركيز عالي عبر الكلية (البول) لذلك تستخدم في علاج إنتانات المجاري البولية .**

الفئة الثانية : مشتقات 4– كينولون المفلورة :

و تدعى مركبات الجيل الثاني حيث تحوي ذرة فلور في الجذر R6 و يمثلها :



- سيبروفلوكساسين Ciprofloxacin .
- نورفلوكساسين Norfloxacin .
- أوفلوكساسين Ofloxacin .
- بيفلوكساسين Pefloxacin .

الفئة الثالثة :

تدعى بمركبات الجيل الثالث و هي :

- موكسيفلوكساسين Moxifloxacin .
- جاتيفلوكساسين Gatifloxacin .
- ليفوفلوكساسين Levofloxacin .
- سبارفلوكساسين Sparfloxacin .
- غاريفلوكساسين Garifloxacin .
- جيميفلوكساسين Gemifloxacin .

الفئة الرابعة (الجيل الرابع) :

و لهذا الجيل مركب وحيد هو :

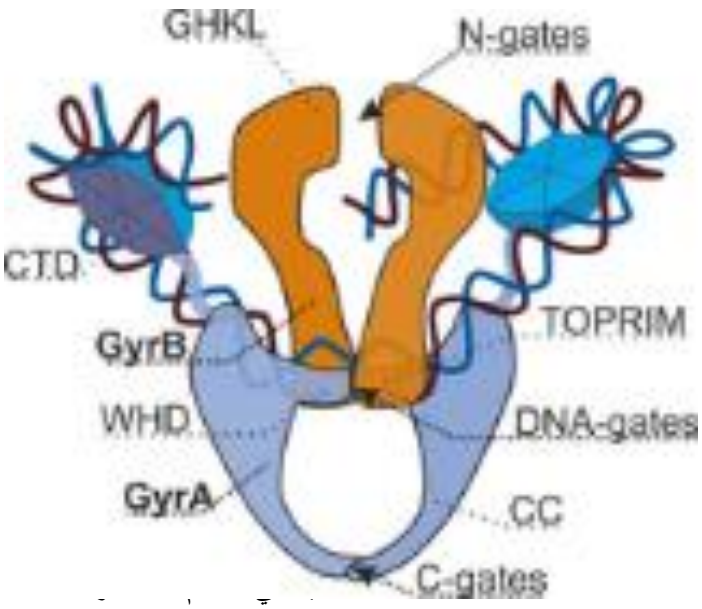
تروفا فلوكساسين : و رغم تأثيراته السمية الكبدية إلا أنه يستعمل في بعض الإنتانات المهددة للحياة .

آلية تأثير الكينولونات :

إن جميع مركبات الكينولونات هي مركبات مبيدة للجراثيم Bactericidal وذلك من خلال تثبيط عملية نسخ أو انتساخ DNA (DNA Replication) في الخلايا الجرثومية ،

و ذلك **بتثبيط إنزيم DNA Gyrase** وهو الإنزيم المسؤول عن فصل شريطي DNA عن بعضهما البعض .

ملاحظة :السمية الاصطفائية الخاصة بالكينولونات هي تثبيط الأنزيم الجرثومي دون التأثير على الأنزيم البشري حيث أن الأنزيم المسؤول عن فصل شريطي DNA عن بعضهما البعض هو أنزيم التوبوايزوميراز II.



يتألف الإنزيم DNA Gyrase في عصيات E . Coli من : تحت وحدتين A و تحت وحدتين B

و من الجدير بالذكر أن الكينولونات تقوم بعملها التثبيطي لإنزيم DNA Gyrase من خلال اتحاده مع تحت الوحدتين A و هما المسؤولتان عن عمل و تأثير الإنزيم على DNA الجرثومي .

الحرائك الدوائية للكينولونات :

إن وجود الطعام يؤخر امتصاص مركبات الكينولونات .

للكينولونات المفلورة طيف واسع يشمل :

- ✓ E .Coli (الإيشريشيات الكولونية).
- ✓ الشيغلا .
- ✓ العصيات المعوية .
- ✓ سلالات السالمونيلا المختلفة (تسمى الحمى التيفية) .
- ✓ المكورات البنية (تسبب السيلان البني) .

من الجراثيم المقاومة للكينولونات :

- ☒ الزائفة الزنجارية .
- ☒ السراتيا .
- ☒ بعض سلالات E .Coli

التداخلات الدوائية :

❖ سيبروفلوكساسين أو إينوكساسين + ثيوفيللين :

تثبيط استقلاب الثيوفيللين مما يؤدي إلى ارتفاع تركيز (الثيوفيللين) وحدوث فرط تنبيه في الدماغ.

❖ إينوكساسين + فينوبروفين (وهو من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAID)

اختلاجات عضلية صرعية .

❖ الكينولونات + مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAID's :

تعزيز التأثيرات المنبهة للجملة العصبية المركزية و حدوث الأرق .

الاستعمالات السريرية للكينولونات :

- تستخدم مركبات الكينولونات في معالجة إنتانات المجاري البولية ، حيث نستخدم من أجل ذلك (نورفلوكساسين ، سيبروفلوكساسين ، أوفلوكساسين ، أو المشاركة التآزرية مع الكوتريموكسازول) .
- تستخدم في معالجة الإنتانات التي تنتقل عن طريق الجنس و التي تسببها المكورات البنية ، و كذلك في معالجة إنتانات الإحليل و عنق الرحم و الإنتانات التي تسببها الكلاميديا (الكلاميديا أو التراكوماتيس Chlamydia Trachomatous) ، و الإنتانات التي تسببها مطثيات الكلوستريديا Clostridia .
- تستخدم في معالجة الإنتانات المعوية بالعصيات الكولونية E.Coli و ما ينتج عنها من إسهالات و كذلك في معالجة الإنتان بالشيغلا حيث نستخدم لذلك (نورفلوكساسين ، سيبروفلوكساسين ، أوفلوكساسين) و ذلك لمدة سبعة أيام على الأقل .
- تستخدم في معالجة الإنتان بالكوليرا الناتج عن ضمات الكوليرا Vibrio cholera و تبدي الكينولونات فعالية أكبر من الكوتريماكسازول في معالجة هذا الإنتان .
- تستخدم في معالجة إنتان الحمى التيفية ، و إنتان البريتوان .
- تستخدم في معالجة الإنتانات التنفسية مثل إنتانات القصبات ، و ذات الرئة الناتجة عن المكورات الرئوية ، و الإنتانات الناتجة عن مستدميات الإنفلونزا و المكورات العنقودية و المذهبة و الجمرة الخبيثة .
- يستخدم سبارفلوكساسين في علاج الإنتان بالمكورات العقدية و الرئوية ، **و يستخدم في علاج الإنتان بالجراثيم اللاهوائية .**
- تستخدم الكينولونات في معالجة السل الرئوي و السل خارج الرئوي و المعند على بقية الصادات ، و من أجل ذلك نستخدم التآزر بين المركبين التاليين : سيبروفلوكساسين + أوفلوكساسين .

الأدوية المطهرة للمجاري البولية Urinary Antiseptics

التعريف و التصنيف :

هي مجموعة من المركبات الكيميائية و الحيوية التي تتميز بقدرتها المضادة للجراثيم المسببة لإنتانات المجاري البولية ، و هي ذات تأثير موضعي اصطفائي للمجاري البولية حيث ليس لها تأثير جهازي مضاد للجراثيم إلا بنسبة ضئيلة جدا. كما أنها لا تمتلك أي تأثير مضاد للجراثيم المتواجدة في أنسجة الكلية باستثناء إنتان الحويضة و الكلية

تصنف مطهرات المجاري البولية إلى المركبات التالية :

أولا:مشتقات نواة نتروفوران الخماسية :

نتروفورانتوئين Nitrofurantoine .

ثانيا:مشتقات 4 – كينولون غير المفلورة :

- حمض الناليدكسيك Nalidixic Acid .
- حمض بيمبيديك أسيد Pempidic Acid .
- سينوكساسين Cinoxacine .
- حمض أوكسولونيك OXolonic Acid .

ثالثا :مشتقات ميثينامين Methinamine Dervectives :

- ميثينامين منديلات Mandelate .
- ميثينامين هيبورات Hippurate .
- ميثينامين اسكوربات Escorpate .

رابعا :مركبات كيميائية و حيوية جهازية تبدي تأثيرات مضادة لإنتانات المجاري البولية:

- سيكلوسيرين Cycloserine .
- سيبروفلوكساسين Ciprofloxacine (من مركبات 4 – كينولون المفلورة) .
- البيتا لاكتام .
- الأمينوغليكوزيدات .
- التتراسيكلينات .

أولا: مشتقات النتروفوران الخماسية :

- **نتروفورانتوئين Nitrofurantoine .**

الطيف الجرثومي و الفعالية و المقاومة :

يبدي نتروفورانتوئين تأثيرات كابحة أو موقفة لنمو الجراثيم الإيجابية و سلبية الغرام .

و يشمل طيفه الجرثومي ما يلي :

- العصيات الكولونية E . Coli

- كليبسيلا .
- شيغلا .
- سالمونيلا .
- ضمات الكوليرا .

تبدي بعض الجراثيم مقاومة ضد النتروفورانتوئين و خاصة :

- المتقلبات الاعتيادية Proteus Vulgaris .
- **جميع أنواع الزوائف الزنجارية Pseudomonase Aerogenosa .**

آلية التأثير :

يعتقد أن النتروفورانتوئين يدخل في تثبيط عدد من الأنزيمات المسؤولة عن نمو و تكاثر الجراثيم .

تزداد فعالية النتروفورانتوئين في بيئة البول الحامضية عندما تكون PH < 5.5 .

الأعراض الجانبية و التأثيرات السمية :

✓ **تفاعلات تحسسية** : تتظاهر بشكل اندفاعات جلدية ، شري ، تفاعلات فرط تحسس ، وذمة عرقية عصبية .

✓ **هضمية** : وتضم : غثيان ، إقياء ، قلة الشهية للطعام و خصوصا عند تناول الدواء على معدة فارغة .

✓ **رئوية** : ارتشاحات رئوية ، ذات رئة ، انصباب جنب يتظاهر بشكل : حمى ، سعال ، زلة تنفسية ، وقد يسبب تليف النسيج الخلالي في الرئتين وسعال ووزمة رئوية ،و يمكن تجنب هذه الأعراض بإدخال الدواء عن طريق الحقن الوريدي .

التأثيرات السمية :

تحدث بالجرعات العالية و تشمل ما يلي :

✓ **تأثيرات سمية عصبية** : اعتلالات و التهاب أعصاب (نمل – خدر – آلام عصبية) .

✓ **تأثيرات سمية دموية** : تتظاهر بحدوث فقر دم انحلالي و خصوصا عند المصابين بعوز أنزيم غلوكوز – 6 – فوسفات دي هيدروجيناز و حدوث فقر دم كبير الخلايا .

✓ **تأثيرات سمية كبدية** : يرقان ركودي ، اضطراب وظائف الكبد ، ارتفاع نشاط أنزيم SGPT ، مما يدعو إلى مراقبة وظائف الكبد أثناء العلاج بهذا الدواء .

الاستعمالات السريرية و الجرعات الدوائية :

يستطب مركب النتروفورانتوئين في علاج إنتانات المجاري البولية الحادة و المزمنة .

يجب الانتباه إلى المحافظة على بيئة حامضية للبول بحيث تكون PH أقل و تساوي 5.5 ، ويتم ذلك بإعطاء العوامل المحمضة Acidifying Agents ، وهي :

- فيتامين C (حمض الأسكوربيك) و يعطى بمعدل 4-8 غ/ يوميا .
- كلور الأمونيوم NH4Cl و يعطى فمويا بجرعة 300-500 ملغ ،كما يعطى حقنا وريديا بجرعة 100 مل من محلوله الذي يبلغ تركيزه 0.6 % .

الجرعات :nitromond- uronta

يعطى النتروفورانتوئين فمويا للبالغين بجرعة 400 ملغ في اليوم لمدة أسبوع والأطفال بجرعة 5-8 ملغ/كغ/يوم/4 جرعات .

مركبات أخرى مشتقة من مركب النتروفورانتوئين :

❖ نيتروفورازون Nitrofurazone :

يستعمل لمعالجة الجروح و الحروق و للوقاية من حدوث التقيحات الموضعية .

تبين الدراسات التجريبية على الفئران أن تناوله يسبب الأورام ، لذلك يستعمل بشكل موضعي.

- **فورازوليدون Furazolidone** : (**Furadon**)

يبدي هذا المركب تأثيرا مضادا للجراثيم إيجابية وسلبية الغرام ، بالإضافة للطفيليات مثل : جيارديا لامبليا Giradia Lamblia لذلك يستخدم في معالجة الاسهالات

يحضر بالأشكال التالية : أقراص 100 ملغ - شراب 50 ملغ/5 مل .

- **نيفوروكسازيد Nifuroxazid** : (**Ercefuryl**)

يبدي فعالية مضادة للجراثيم و الطفيليات المسببة للإسهالات .

الجرعة : للبالغين بجرعة 200 ملغ 4 مرات يوميا (ولمدة 7 أيام) .

للأطفال 220 ملغ/5 مل يوميا4 مرات يوميا (ولمدة 7 أيام) .

ثانيا:مشتقات 4 – كينولون غير المفلورة

- **ناليديكسيك أسيد Nalidixic Acid** :

آلية التأثير :

- يثبط هذا المركب اصطناع الحمض النووي DNA عند الجرثومة .
- له تفاعل حمضي أي أن حمض النالديكسيك يقوم بخفض PH البول بشدة ، حيث يعمل الوسط الحمضي على تثبيط نمو وتكاثر الجراثيم ، في حين أن الوسط القلوي يؤهب و يساعد و ينشط نمو وتكاثر الجراثيم .

الطيف الجرثومي و المقاومة :

يشمل الجراثيم سلبية الغرام :

- ✓ عصيات كولونية .
- ✓ كليبسيلا .
- ✓ متقلبات اعتيادية .

- تبدي عدة سلالات من الجراثيم سلبية الغرام طفرات مقاومة أثناء العلاج بهذا المركب ويعمل على رفع سكر الدم.

- **حمض بيمبيديك أسيد Pempidic Acid** :

يستعمل لعلاج انتان المجاري البولية الحادة والمزمنة ولايحتاج إلى تغير وسط البول لأنة يؤمن الوسط الحمضي

ثالثا :مشتقات ميثينامين Methinamine Dervectives :

- ميثينامين منديلات Mandelate .
- ميثينامين هيبورات Hippurate .
- ميثينامين اسكوربات Escorpate .

ميثينامين منديلات Mandelate :

آلية التأثير و الاستطبابات :

تعتمد آلية التاثير على تشكل مركب فورم ألدهيد المطهر للجراثيم ، بالإضافة لما يسببه حمض الماندياليك من بيئة حامضية مثبطة لنمو الجراثيم .

يستطب مركب مثينامين ماندياليات في علاج إنتانات المجاري البولية الناجمة عن الجراثيم سلبية الغرام و خصوصا : العصيات الكولونية و المتقلبات الاعتيادية و التي تنمو وتتكاثر في البيئة القلوية (التي تنجم عن تحرر الأمونيا و النشادر).

التداخلات الدوائية :

لا يجوز وصف ميثينامين ماندیلات مع مركبات السلفونامیدات ، لأن الأخيرة تشكل مع مركب الفورم ألدهيد معقدات غير منحلة مما يؤهب لتشكل حصيات سلفونامیدية في الحويضة و الكلية .

ملاحظة :هناك مركبات دوائية تفيد في تسكين ألام الانتانات البولية ومنها مركب

☒ **فينازوبيريدين Phenazopyridine** : (**Azo mond**)هو مسكن ألم ومخدر موضعي على مخاطية السبيل البولي بألية غير معروفة يستخدم في تسكين الألام المرافقة لانتانات المجاري البولية وإزالة الحرقة والحكة المرافقة للانتانات