علم تأثير الأدوية ٣

المحاضرة الخامسة

د. طلة المللي

الكينولونات المفلورة

FLUOROQUINOLONES

الجيل الأول	الجيل الثاني	الجيل الثالث	الجيل الرابع
▪ ناليديكس أسيد Nalidixic acid	▪ سبيروفلوكساسين Ciprofloxacin ▪ نورفلوكساسين Norfloxacin ▪ أوفلوكساسين Ofloxacin	▪ ليفوفلوكساسين Levofloxacin	▪ موكسي فلوكساسين Moxifloxacin ▪ سبارفلوكساسين Sparfloxacin ▪ تروفافلوكساسين Trovafloxacin

- باستثناء الجيل الأول، تنتهي جميع الكينولونات المفلورة باللاحقة (فلوكساسين floxacin).
- تعد الصنف الوحيد من مضادات الجراثيم الذي يثبط تكرّر (تنسُّخ) الدنا DNA.

آلية التأثير

آلية الدخول:

تدخل الكينولونات المفلورة بالانتشار المنفعل passive diffusion عبر القنوات المائية ذات الطبيعة البروتينية (porins) في الغشاء الخارجي أي أن موقع عملها داخل الخلية بل حتى داخل النواة.

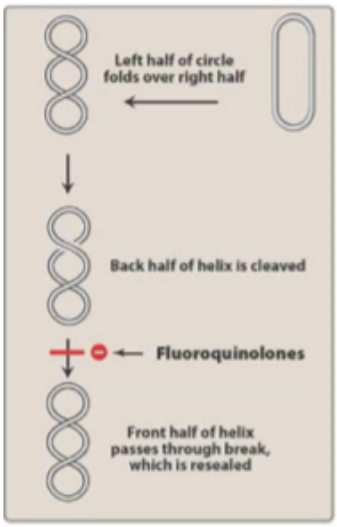
آلية العمل:

تثبط الكينولونات تناسخ الدنا (DNA) بآليتين:

1) تُثبط أنزيم جيراز الدنا DNA gyrase (topoisomerase II) المسؤول عن انفكاك وفرط التفاف Supercoiling الـ DNA.

2) تثبط أنزيم Topoisomerase IV المسؤول عن:

ارتخاء التفاف دائرة الدنا DNA ممّا يسمح بفصل الصبغي المضاعف خلال انقسام الخلية.



فيديو عن آلية عمل الكينولونات المفلورة

https://www.youtube.com/watch?v=IkKZ_gxAOXI

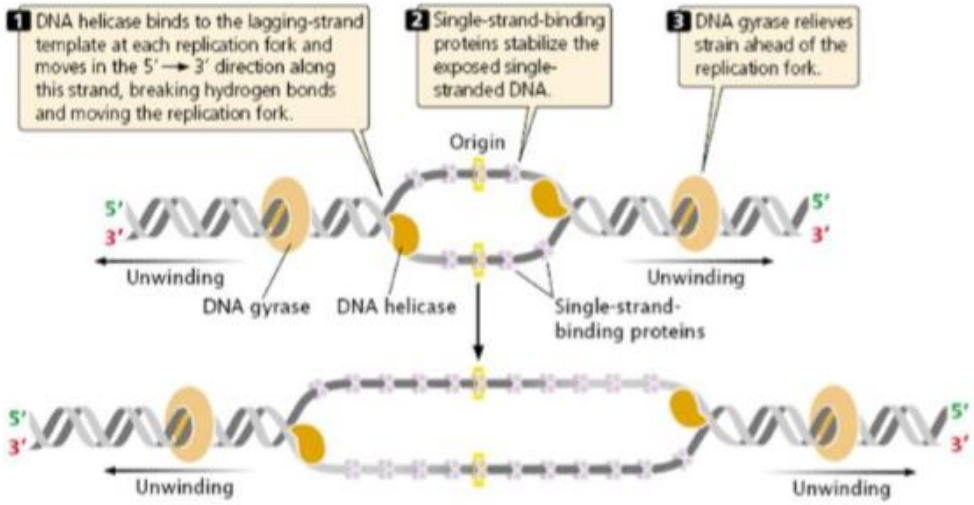
يشرح الفيديو :

آلية انتساخ الدنا :

من ابتعاد طاقي الدنا عن بعضهما بواسطة فك الروابط الهيدروجينية بأنزيمات الـ Helicase ثم تثبيت الطاقين المفصولين ومنعهما من العودة وتشكيل شوكة التضاعف، ثم مسير أنزيمات الـ DNA polymerase على كل من طاقي الدنا مصطنعة طاقين جديدين مُكَمِلين للسابقين.

عند الوصول إلى نهاية شوكة التضاعف لمتابعة النسخ يجب فك القسم التالي من الدنا والذي يعاني من فرط التفاف، يقوم بهذه المهمة أنزيم جيراز الدنا.

بعد نهاية العملية نكون حصلنا على قطعتي دنا دائريتين (حلقيتين) متماثلتين ولكنهما غير منفصلتين بعد، والأنزيم الذي سيقوم بفصلهما هو Topoisomerase IV للحصول في النهاية على خليتين توأمين.



آلية عمل الصادات:

يرتبط الصاد مع مركب (أنزيم الدنا جيراز+ الدنا) مّا يثبط انتساخ الدنا ويعيق عملية التكاثر كما يمكن أن يؤدي إلى انحلال الخلية.

وبآلية أخرى يرتبط الصاد بأنزيم الـ Topoisomerase IV مؤدياً إلى ذات النتيجة وهي انحلال الخلية.

المقاومة

تبديل الهدف:

نشأت طفرات على الأنزيمين DNA gyrase and topoisomerase IV ممّا أدى إلى تناقص الألفة نحو الكينولونات المفلورة.

- **Nalidixic acid** الدواء الأول المتوافر بكونه فعالاً للمسلك البولي.
- **Ciprofloxacin** بالإضافة إلى الاستعمالات السابقة فهو فعال ضد عداوى الزوائف الزنجارية (Pseudomonas aeruginosa infections) والسل المقاوم resistant tuberculosis + لعلاج الجمرة anthrax.
- **Norfloxacin** لمعالجة عداوى السبيل البولي UTIs + التهاب البروستات prostatitis.
- **Levofloxacin** لمعالجة:
  - ✓ التهاب البروستات الناجم عن الايشريشيا القولونية treatment of prostatitis due to E. coli.
  - ✓ الأمراض الجنسية sexually transmitted diseases.
  - ✓ العداوى الجلدية skin infections.
  - ✓ التهاب الجيوب الحاد acute sinusitis.
  - ✓ التهاب القصبات المزمن chronic bronchitis.
  - ✓ ذات الرئة pneumonia.
  - ✓ عداوى السبيل التنفسي الناجمة عن المكورات الرئوية.
  - ✓ ضد المكورات الايجابية واللاهوائيات
  - ✓ Aerobic gram- negative.

الحرائك الدوائية

- يتداخل امتصاص الكينولونات المفلورة مع مضادات الحموضة الحاوية على:

Al,Mg – السكرالفات sucralfate (أيضاً أحد الأدوية التي تستعمل للمعدة) - المتممات الغذائية الحاوية على الحديد او الزنك – الكالسيوم والكاتيونات الأخرى فلا نشاركها معها.

- **levofloxacin and moxifloxacin** ذات نصف عمر طويل تعطى جرعة يومياً.
- توزعها جيد في كل الأنسجة والسوائل.
- تتراكم في الخلايا البالعة وعديدات النوى من الكريات البيض، فعالة ضد المكروبات داخل الخلية.

التأثيرات الجانبية

☒ غثيان nausea

☒ إقياء vomiting

☒ اسهال diarrhea

☒ صداع light-headedness

☒ دوخة dizziness

☒ سمية ضيائية Phototoxicity: يجب اجتناب ضوء الشمس المفرط.

Patients taking fluoroquinolones are advised to avoid excessive sunlight

☒ يجب اجتنابها أثناء الحمل والإرضاع وللأطفال: لأنها تسبب تآكل غضروفي مفصلي عند الحيوانات.

☒ مضاد استطباب لمرضى اضطراب نظم القلب arrhythmias.

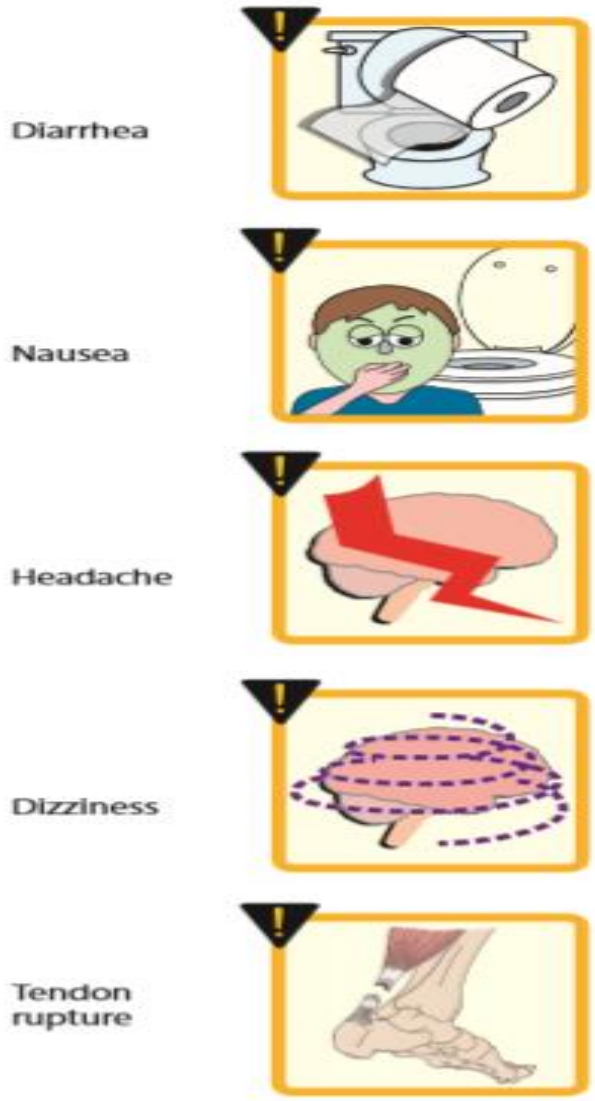


Figure 40.5
Some adverse reactions to fluoroquinolones.

مضادات الفولات

Folate antagonists

السلفاميثوكسازول Sulfamethoxazole	التريميثوبريم Trimethoprim	كوتريموكسازول Cotrimoxazole	السلفيسوكسازول Sulfisoxazole
سلفاديازين Sulfadiazine	سلفابيريدين Sulfapyridine	سلفاسالازين Sulfasalazine	سلفاسسيتاميد Sulfacetamide

- **حمض الفوليك فيتامين رئيسي عند البشر لاصطناع الكريات الحمر لا نصنعه ولكن نأخذه بشكل خارجي. تعمل هذه الصادات على تخريب اصطناعه عند الجراثيم.**
- **تعمل هذه الصادات على موقعين فقط، حيث يختلف عمل التريميثوبريم والكوتريموكسازول عن السلفوناميدات.**

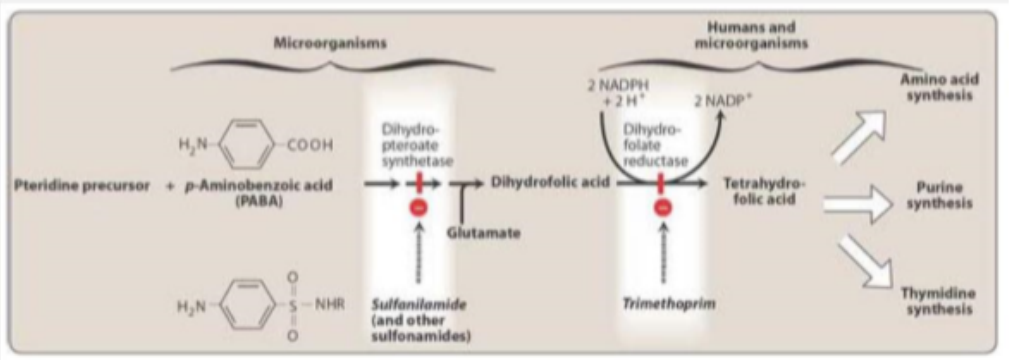
1- السلفوناميدات Sulfonamides

- لا تستطيع الجراثيم أن تمتص حمض الفوليك. بل يجب أن تصنعه اعتباراً من:

PABA (حمض البارا-أمينوبنزوئيك) P-aminobenzoic acid (المادة الرئيسية)
+ البتيريدين pteridine + الغلوتامات Glutamate.

- بالنسبة للبشر يعد حمض الفوليك فيتامينا ولا نستطيع تخليقه.
- السلفوناميدات Sulfonamides والتريميثوبريم Trimethroprim يثبطان تخليق الفولات في مقرين مختلفين.

آلية التأثير



آلية الاصطناع:

سيتم تحويل حمض البارا أمينوبنزوئيك أسيد إلى الديهيدروفوليك أسيد بوجود الغلوتامات وطليعة البيتريدين وذلك عبر أنزيم ديهيدروبتروات سينثاز dihydropteroate synthetase (الموقع الأول لهجوم الصادات).

الصادات التي تقاطع هذه المرحلة وتمنع تشكل حمض الديهيدروفوليك هي السلفوناميدات.

إذا تابع الاصطناع مجراه سيتحول الديهيدروفوليك أسيد إلى تيتراهيدروفوليك أسيد عبر أنزيم الديهيدروفولات ريدوكتاز (الموقع الثاني لهجوم الصادات).

من المهم الوصول إلى التيتراهيدروفوليك أسيد لاصطناع الحموض الأمينية والبورين والـ Thymidine فإذا تم تثبيط اصطناعه يتم تثبيط اصطناع الـ DNA بشكل عام.

آلية عمل السلفوناميدات:

السلفوناميدات Sulfonamides مشابهة بنيوياً لحمض البارا- أمينوبنزوئيك PABA

- تتنافس معه على الأنزيم الجرثومي ديهيدروبتروات سينثاز dihydropteroate synthetase
- وبالتالي تمنع تشكل ديهيدروفوليك أسيد Dihydrofolic acid.

الطيف الجرثومي

- أدوية السلفا كلها مثبطة للجرثوم.
- فعالة ضد الجراثيم المعوية التي تصيب السبيل البولي والنوركارديا (كائنات إيجابية الغرام).
- يشارك الـ **sulfadiazine** مع الـ **pyrimethamine** لمعالجة:
  - ✓ داء التوكسوبلاسما toxoplasmosis.
  - ✓ الملاريا المقاومة على الكلوروكين chloroquine-resistant malaria.
- يستخدم السلفاسالازين لمعالجة أمراض الأمعاء الالتهابية (من الشائع رؤيته في وصفات التهاب القولون).

المقاومة

تنشأ المقاومة من انتقال البلاسميد أو الطفرات العشوائية وهي عكوسة تنجم عن:

1- تبدل في أنزيم dihydropteroate synthetase.

2- تناقص النفوذية الخلوية لأدوية السلفا.

3- تعزيز انتاج الركيزة الطبيعية PABA.

الحرائك الدوائية:

الامتصاص:

- تمتص جيدا فموياً well absorbed orally.
- باستثناء الـ **sulfasalazine** الذي لا يمتص فموياً ويحتفظ به لمعالجة التهاب القولون أو داء كرون Crohn's disease or ulcreative colitis حيث يملك آلية عمل خاصة، فعند وصوله إلى الأمعاء يُشطَر إلى **5-aminosalicylate+sulfapyridine** ويملك الـ5- aminosallcylate التأثير المضاد للالتهاب.

التوزع

- تتوزع في سوائل الجسم وتنفذ إلى السائل الدماغي الشوكي حتى بغياب الالتهاب.
- تعبر الحاجز المشيمي وتدخل أنسجة الجنين.

الاطراح

- تخضع للأستلة على نحو أولي في الكبد.
- تطرح بالارتشاح الكبيبي glomerular filtration وفي حليب الأم.

التأثيرات الجانبية

☒ بيلة بلورية Crystalluria: تشكل أدوية السلفا بلورات من حمض البول أو أوكزالات الكالسيوم ويمكن للبيلة البلورية أن تتطور مع تناول الدواء إلى سمية كلوية Nephrotoxicity (تسد الكلية).

مع أن مركبات السلفا تستخدم لمعالجة عداوى الجهاز البولي إلا أنها تسبب تشكل حصيات.
تُحل مشكلة البيلة البلورية بإنقاص تركيز الدواء وزيادة تشرده عن طريق:

1. الإماهة الجيدة Hydration بزيادة السوائل أثناء تناول الدواء.
2. قلونة البول alkalinization of urine مما يزيد من تشرد الدواء وطرحه مع البول.

sulfisoxazole و الـ sulfamethoxazole أكثرها إنحلالا في PH البول وأقل إحداثاً للبيلة البلورية.

☒ فرط الحساسية Hypersensitivity.

☒ فقر دم انحلالي Hemolytic anemia عند المصابين بعوز أنزيم G6PD يسبب نقص المحببات Granulocytopenia - ونقص الصفيحات الدموية thrombocytopenia.

☒ اليرقان النووي عند الولدان: لأن أدوية السلفا تزيح البيلوروبين (وبعض الأدوية) من مكان ارتباطه على ألبومين المصل يصبح البيلوروبين حراً ويعبر الـ CNS لأن الحائل الدموي الدماغي لا يكون كامل التطور.

☒ لا يعطى للولدان أو الرضع أو الحامل.

التداخلات الدوائية

- تعزز تأثير بعض الأدوية نتيجة انزياح ارتباطها من ألبومين المصل ممّا يزيد من الشكل الحرّ من هذه الأدوية ويسبب تخوفاً من السميّة.
- من الأدوية التي تتداخل معها:
  - ✓ **Tolbutamide** الخافض للسكر.
  - ✓ **Warfarin** المضاد للتخثر.
  - ✓ **Methotrexate** لأنه يزيد من تركيزه الحرّ.
- يمنع استعمالها مع الـ **methenamine** لعداوى السبيل البولي لأن السلفا تكثف الفورم ألدهيد (مركب سام يشكله methenamine).

2- التريمتوبريم Trimethroprim

× **يعمل التريمتوبريم على الموقع الثاني في اصطناع الفوليك أسيد .**

× **يُشارك السلفاميثوكسازول مع التريمتوبريم بمركب يسمى كوتريمو كسازول** cotrimoxazole :
تكون المشاركة بفضل قرب نصف عمريهما ولإطالة نصف العمر الكلي ولكون أحدهما يعمل على الموقع الأول من الاصطناع والآخر على الموقع الثاني.

× **التريمتوبريم أكثر فعالية بـ 20-50 ضعف من السلفونامايد ، يستعمل لوحده في معالجة عداوى الجهاز البولي الحادة - التهاب البروستاتا الجرثومي - التهابات الملهبل الجرثومية.**

آلية التأثير

- مثبط فعال لإنزيم ديهيدروفولات ريدوكتاز a potent inhibitor of bacterial dihydrofolate reductase.
- يمنع التريميثوبريم ارجاع حمض الديهيدروفولات dihydrofolate إلى تتراهيدروفولات tetrahydrofolate عبر تثبيط أنزيم ديهيدروفولات ريدوكتاز ممّا يؤدي إلى تثبيط تركيب البورين والبيريميدين (طلائع DNA,RNA).

يملك التريميثوبريم ألفة منخفضة للأنزيم البشري ولكنها ليست معدومة وخاصة إذا استخدمنا الصاد لفترات طويلة.

المقاومة

- تنجم عن تبدل في أنزيم ديهيدروفولات ريدوكتاز فيصبح ذي ألفة منخفضة نحو التريميثوبريم.
- فرط انتاج الأنزيم يسبب تناقص نفوذية الدواء.

Overproduction of the enzyme may also lead to resistance, because this can decrease drug permeability.

التداخلات الدوائية

- يملك عمر نصفي شبيه بالسلفاميتوكسازول.
- ينفذ إلى السائل الدماغي الشوكي.
- يطرح معظمه دون تبدل في الكلية لذلك يكون أقوى من أدوية السلفا.

التأثيرات الجانبية

تأثيرات عوز حمض الفوليك: فقر دم ضخم الارومات (العرطل)، نقص الكريات البيض والمحببات.

ويكون العلاج بتناول حمض الفوليك أثناء المعالجة لأنه لا يدخل إلى الجرثوم.

3- كوتريموكسازول Cotrimoxazole

مشاركة السلفاميثوكسازول مع التريميثوبريم تعطي مركب الـ Cotrimoxazole.

السلفاميثوكسازول هو سلفاناميد يستخدم بالمشاركة مع التريميثوبريم بسبب عمريهما النصفيين المتوافقين.

آلية التأثير

إن الفعالية التآزرية تنجم من تثبيط خطوتين:

- يثبط الـ Sulfamethoxazole تحول الـ PABA إلى حمض ديهيدروفوليك.
- يمنع التريميثوبريم ارجاع حمض ديهيدروفولات إلى تتراهيدروفولات.

الطيف المضاد للجراثيم

يملك طيفاً واسعاً أكبر من السلفا وهو فعال في معالجة عداوى الجهاز التنفسي + ذات الرئة بالمتكيس الكاريني – السالمونيلا المقاومة على الأمبيسلين والكلورامفينكول.

الحرائك الدوائية:

TMP = Trimethroprim

SMX = Sulfamethoxazole

- الـ TMP أكثر ذوباناً بالدسم من الـ SMX ويملك حجم توزع أكبر.
- يعطى فموياً + وريدياً في حالة استثنائية للمصابين بذات الرئة الوخيم بالمتكيس الكاريني severe pneumonia caused by P. jiroveci.
- توزعه جيد ويتركز في سوائل البروستات والمهبل لذا يستخدم في معالجتها.
- يطرح مع مستقلباته في البول.

التأثيرات الجانبية:

☒ فقر دم ضخم الأرومات (العرطل) Megaloblastic anemia

☒ نقص الكريات البيض leukopenia.

☒ نقص المحببات Granulocytopenia.

☒ فقر الدم الانحلالي لمرضى عوز G6PD:

Hemolytic anemia may occur in patients with glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency.

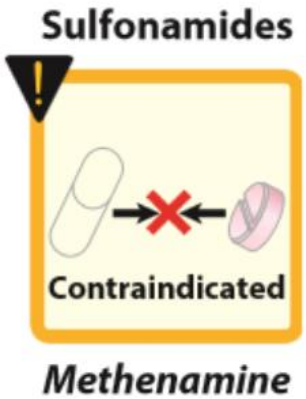
☒ تأثيرات جلدية ـ هضمية (غثيان – إقياء).

☒ لا يُعطى لمرضى الإيدز المصابين بذات الرئة بالمتكيس الكاريني:

لأنه يسبب أعراض حمى محرضة بالدواء وطفح واسهال.

التداخلات الدوائية

- تطاول أزمنة البروترومبين Prolonged prothrombin times عند المعالجين بالوارفارين warfarin (تطيل من زمن التخثر أي تزيد من تأثير الوارفارين).
- تزداد المستويات البلاسمية للفينتوئين phenytoin نتيجة تثبيط استقلابه .
- ترتفع مستويات الميتوتركزات Methotrexate نتيجة الانزياح من الربط مع الألبومين.



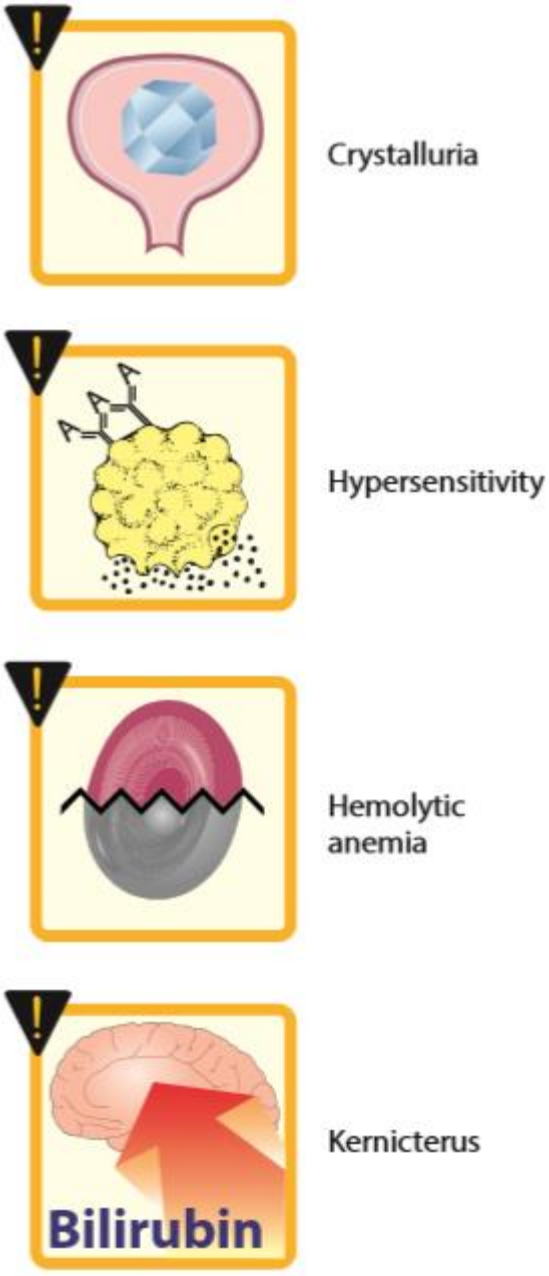


Figure 40.9
Some adverse reactions to sulfonamides.

مطهرات/مضادات مكروبات السبيل البولي

Urinary Tract Antiseptics/Antimicrobials

العامل الممرض الأكثر شيوعاً لعداوى المسلك البولي:

(1) جراثيم الإيشريشيا القولونية.

(2) المكورات العنقودية الرمية

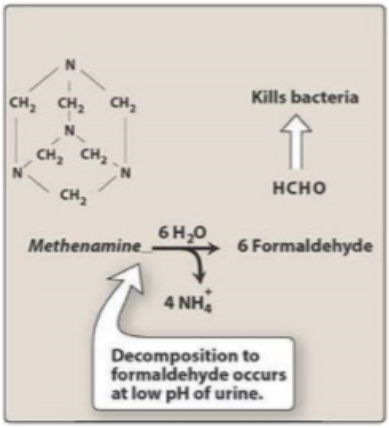
(3) الكلبسيلا الرئوية والمتقلبات الإعتيادية.

تتركز هذه الأدوية في البول لذلك تعتبر نوعية.

مفيدة لعداوى المسلك البولي عند الحوامل والمسنين كالتهاب المثانة الحاد غير المختلط + التهاب الحويضة والكلية.

Methenamine

آلية التأثير



- يتحول الدواء إلى الفورمالدهيد السام للجراثيم (الجسم المضيف يملك دفاعات تحميه).
- يحتاج لوسط حمضي PH=5.5 أو أقل في البول.
- يحتاج إلى 3 ساعات لينحل 90٪ منه.
- لا يستعمل للمرضى الذين يستعملون القثطرة البولية.
- يستعمل للمعالجة الوقائية الطويلة.

الطيف المضاد للجراثيم

- تقاومها الجراثيم الشاطرة للبولة التي تقلون البول كالـ Proteus.
- يستعمل لعداوى السبيل البولي السفلي فقط.

التأثيرات الجانبية

☒ انزعاج هضمي بالجرعات العالية.

☒ بيلة ألبومينية albuminuria.

☒ بيلة دموية hematuria.

☒ طفح جلدي rashes.

☒ مضاد استطباب للمصابين بقصور كلوي renal insufficiency.

الحرائك الدوائية:

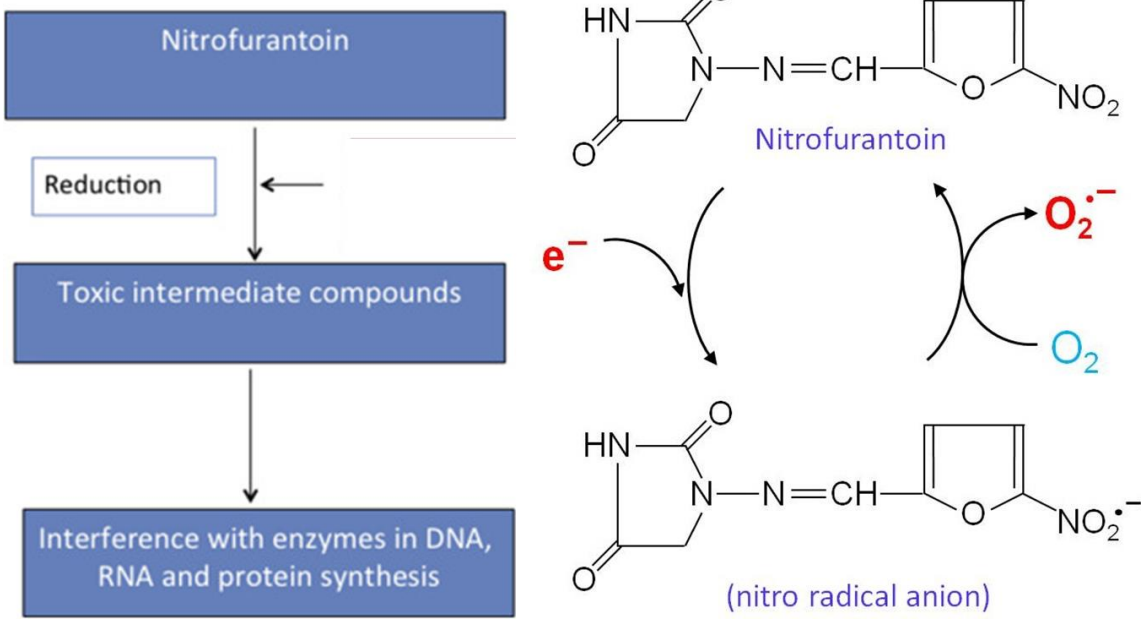
- يعطى فموياً ويطرح بالبول.
- ينتج شاردة الأمونيوم ammonium ion في المثانة + الفورم ألدهيد formaldehyde.
- مضاد استطباب لمرضى قصور الكبد بسبب ارتفاع شوارد الأمونيوم بالدوران←سامة للـCNS.

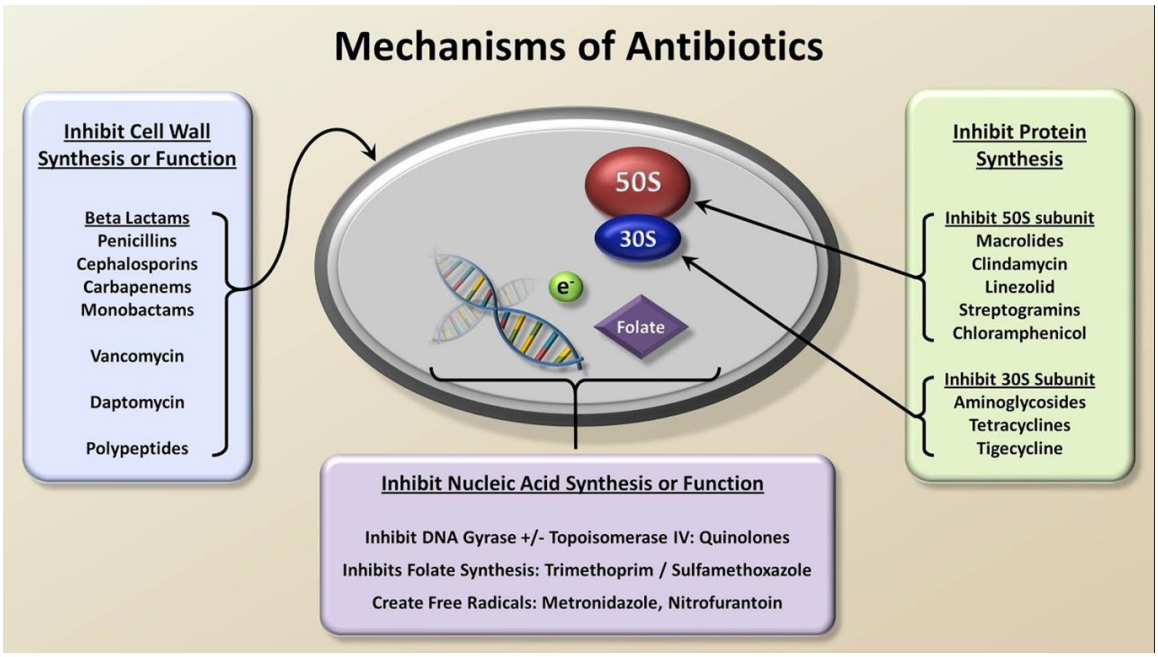
ينتج هذا الدواء شاردة الأمونيوم التي يستقلبها الكبد بسرعة ويشكل البولة، في حالة القصور الكبدي تتراكم شوارد الأمونيوم.

Nitrofurantoin

- **مثبط جرثومي** bacteriostatic.
- **طليعة دواء** يرجعه الجرثوم إلى الشكل الفعال الذي يثبط الأنزيمات ويخرب الـ DNA.
- **طيفه ضيق بسبب سميته** ويفيد ضد الإيشريشيا القولونية + المكورات إيجابية الغرام.
- يسبب **إضطرابات هضمية + ذات رئة حادة + مشاكل عصبية**.

النالديكس أسيد والنيتروفورانتين شائعة جداً للالتهابات البولية.


Nitrofurantoin
Reduction
Toxic intermediate compounds
Interference with enzymes in DNA, RNA and protein synthesis
HN
O
N
N
CH
O
NO2
Nitrofurantoin
e−
O2•−
O2
NO2•−
(nitro radical anion)


Mechanisms of Antibiotics
Inhibit Cell Wall Synthesis or Function
Beta Lactams
Penicillins
Cephalosporins
Carbapenems
Monobactams
Vancomycin
Daptomycin
Polypeptides
50S
30S
e-
Folate
Inhibit Protein Synthesis
Inhibit 50S subunit
Macrolides
Clindamycin
Linezolid
Streptogramins
Chloramphenicol
Inhibit 30S Subunit
Aminoglycosides
Tetracyclines
Tigecycline
Inhibit Nucleic Acid Synthesis or Function
Inhibit DNA Gyrase +/- Topoisomerase IV: Quinolones
Inhibits Folate Synthesis: Trimethoprim / Sulfamethoxazole
Create Free Radicals: Metronidazole, Nitrofurantoin