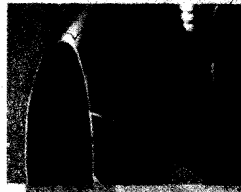




«کینولونها»

از دهه ۶۰ میلادی ترکیبات اولیه گروه کینولونها در کلینیک مورد بهره برداری قرار گرفتند. اولین داروی این گروه اسید نالیدیکسیک بود که بعداً ترکیبات دیگری به آن افزوده شدند مثل Cinoxacin, Oxolinic acid (3).

نالیدیکسیک اسید در سال ۱۹۶۲ سنتز و در سال ۱۹۶۴ مورد استفاده بالینی قرار گرفت.



Pneumonia



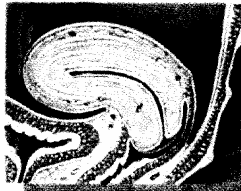
Exacerbations of chronic bronchitis



Urinary tract infections



Bacterial prostatitis due to *E. coli*



Sexually transmitted diseases



**Skin and skin structure infections-
mild to moderate**

از میان اولین باکتری‌هایی که به مقابله با پنی‌سیلین‌ها برخاستند، «استافیلوکوکوس اورئوس» برجسته‌تر مینمود این باکتری با تولید بتا لاکتاماز ساختمان پنی‌سیلین را منهدم میکرد. برای حل مشکل، در دهه ۵۰ پنی‌سیلین‌های نیمه‌صناعی و سفالوسپورین جدیدی ساخته شدند. علیرغم این، گونه‌ای از استافیلوکوکوس که نسبت به متی‌سیلین مقاوم گردیدند، این بار اسلحه میکروارگانیزمها

این دارو از طریق خوراکی مصرف میشد و طیف درمانی باریکی داشت و در درمان عفونتهای دستگاه ادراری تجویز میگردد.

پیشرفت عمده وقتی حاصل شد که یک اتم فلونور و نیز یک گروه پیرازینی به کینولونها اضافه گردید، گروه جدید را فلونورو-کینولونها نامیدند که هم طیف ضد میکروبی وسیعتری داشتند و هم از راه خوراکی و تزریقی اثرات خود را اعمال می‌کردند (4).

سلاحی بغیر از بتا-لاکتاماز بود. در دهه ۷۰ ارگانوسمهای دیگری مثل «هموفیلوس آنفلوآنزا» از آنستا گونیست قدیمی‌اش، آمپی‌سیلین، و از طریق بتالاکتاماز، سبقت گرفت. خوشبختانه داروهای جدید در راه بودند (نسل نوین سفالوسپورین‌ها و نیز پنی‌سیلین‌هایی که قدرشان گسترش یافته بود). گذشته از مشکلاتی که مقاوم بودن ارگانوسمهای گرم منفی هوازی گروه آنتروبا کتریاسه (پروتئوس میرابیلیس، گونه‌های کلبسیلا و نیز گونه‌هایی از اشربیشیا کولی) ایجاد میکرد، قهرمان ارگانوسمهای مقاوم پزودومونا آئروژینوزا بود. در دهه پنجاه تنها پلی‌میکسین بود که میتوانست با گرم منفی‌های هوازی مقابله کند. گرچه کینتیک نامناسب، آنها را در برابر انجام وظیفه‌شان، در بیماران آلوده به پزودومونا نابرابر میساخت. در دهه شصت آمینو گلیکوزیدها (جنتامایسین) برای مقابله با عفونت اخیر امکانی فراهم ساختند. اشکال آمینو گلیکوزیدها نیاز پیوسته به مونیتور کردن، هزینه بالا و عوارض قابل توجه آنها بود، اما بهر حال مقاومت گسترش مییافت و کمپانیهای داروسازی داروهای جدیدی مثل توبرامایسین و آمیکاسین را در همین گروه عرضه میداشتند. سرانجام در نیمه‌های دهه هشتاد یک فرصت جدید در برابر گونه‌های پزودومونا و در کنار آمینو گلیکوزیدها نمایان شد: ایمی‌پنم‌ها و مونوبا کتامها. مشکلی که باقی مانده بود وجود عوامل

عفونی مقاوم مثل پزودومونا در بیماران سرپائی بود زیرا هیچیک از ترکیبات ذکر شده با مصرف خوراکی به غلظت خونی مطلوب و مؤثر دست پیدا نمی‌کردند و این هنری بود که از فلونوروکینولونها ساخته بود، آنها درمانی خوراکی بر علیه پزودومونا و عفونت‌های مشابه را با هزینه‌ای نازل امکان‌پذیر نمودند (5).

ساختار شیمیائی:

ترکیبات اولیه ۴ آمینو کینون‌ها بودند که همگی یک بخش کربو کسلیک (-COOH) در موقعیت شماره (۳) حلقه باز یک داشتند. در ترکیبات فلونوروکینولونها یک فلونور در موقعیت (۶) و نیز یک بخش پیرازینی در موقعیت (۷) مستقر گردیده است (4). استقرار فلونور موجب فعال شدن آنها در برابر ارگانوسمهای گرم مثبت میشود و وجود حلقه پیرازینی (در ملکول سیپروفلو کسازین) در جوار فلونور فعالیت دارو را در برابر گونه‌های گرم منفی و بخصوص پزودومونا آئروژینوزا موجب میشود. گروه کتو (Keto) در موقعیت (۴) و گروه -COOH در موقعیت (۳) سبب تسهیل ورود دارو به داخل با کتریهای گرم منفی میشود (2).

عمده‌ترین ترکیبات فلونوروکینولونی عبارت هستند از: Norfloxacin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Enoxacin, Pefloxacin از میان اینها نورفلوکسازین - سیپروفلو کسازین و اوفلو کسازین برای مصرف در امریکا مورد

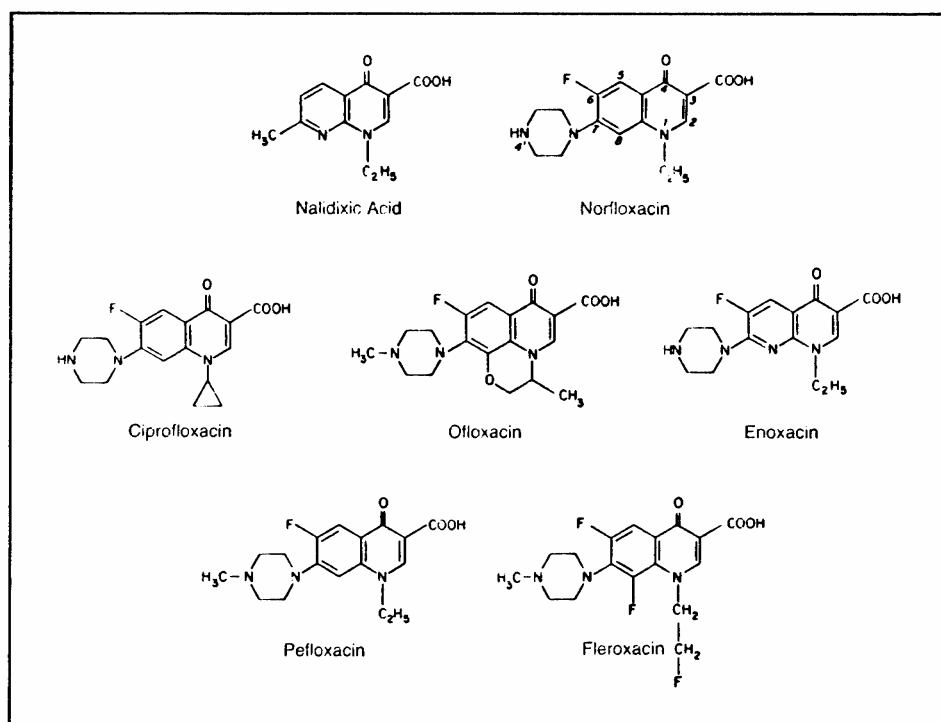
تأیید FDA قرار گرفته‌اند در شکل (۱) فرمول این ترکیبات را ملاحظه میفرمائید (1).

مکانیسم عمل

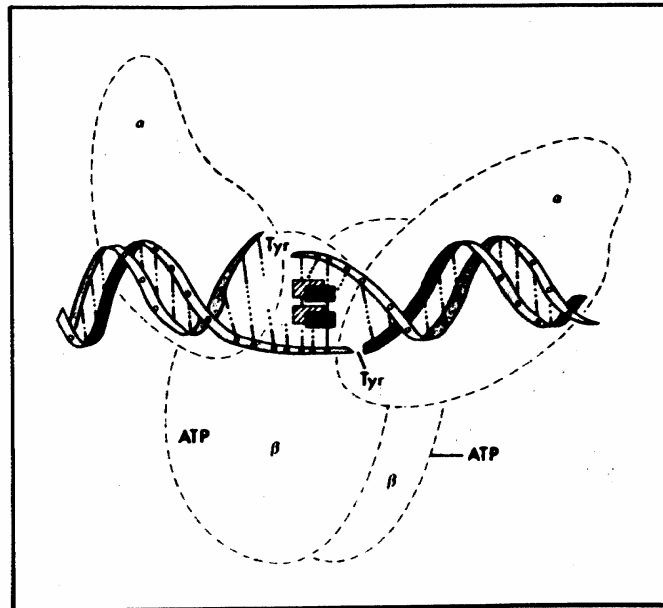
همه کینولونها با کتریسید هستند. غلظت حداقل با کتریسیدی آنها (MBC) معمولاً دو الی چهار برابر حداقل غلظت بازدارنده آنها (MIC) میباشد (4).

مکانیسم اصلی این داروها آنستکه به گونه‌ای یگانه و تقریباً منحصر به فرد در میان عوامل ضد میکروبی - هدفشان آنزیم

DNA_gyrase (یا: توپوایزومراز شماره II با کتریائی) است. آنزیم نامبرده در امر جدا شدن دو رشته DNA از یکدیگر که برای کپی برداری از آن ضروری است، تسهیلاتی فراهم میسازد. DNA-gyrase از ساب یونیت‌های α و β تشکیل شده است. کینولون‌ها بر جزء α اثر می‌کنند. افزایش فعالیت ضد میکروبی فلورو کینولونها با ایجاد وقفه در آنزیم اخیر، در هم تنیدگی بیشتر DNA را سبب میشود. تغییر DNA-gyrase به بروز مقاومت نسبت به کینولونهای قدیمی تر منتهی



شکل (۱)



شکل (۲): مدلی برای اثر کینولون بر DNA برای ایجاد وقفه در عمل DNA-gyrase

کاهش یافت.

شد (2).

ب: وقفه DNA-gyrase

این آنزیم مسئول کمک به جداسازی دو رشته DNA از یکدیگر، به منظور کپی برداری از آنست. آنزیم گیراز از دو مونومر آلفا و نیز دو تا بتا ساخته شده است. جزء آلفا شکافتن دو رشته را آغاز میکند و جزء بتا انرژی لازم برای این عمل را از هیدرولیز ATP تأمین مینماید. در حضور کینولونها یک اتصال کتووالان غیر طبیعی میان DNA شکافته شده و آنزیم گیراز بوجود میآید. ادعا شده که در حضور غلظتهای بالای کینولونها، فعالیت RNA پلیمراز و سنتز RNA نیز دچار وقفه میشود.

الف: وقفه سنتز DNA و RNA و پروتئین

هنگامیکه غلظت کینولونها را در برابر E. Coli بالا میبریم، وقفه‌ای پیشرونده در سنتز DNA پیش میآید که با افزایش اثر باکتریسیدی آن ملازم است. در غلظتهای بالاتر سنتز RNA و پروتئین نیز متوقف میشود حاصل آنکه خاصیت باکتریواستاتیکی ملاحظه میشود. مورد نیاز بودن سنتز RNA و پروتئین برای آثار باکتریسیدی دارو از این طریق اثبات شد که بطور تجربی با افزودن کلرامفنیکل یا ریفامپین (یک بازدارنده سنتز پروتئین) به محیط کشت، فعالیت باکتریسیدی کینولونها

نکته قابل توجه اینکه آنزیم گیراز پستانداران تنها از دو ساب یونیت تشکیل شده است که این امر حساسیت کمتر گیراز پستانداران نسبت به نوع میکروبی آن (در برابر آثار وقفه‌ای کینولونها) را توجیه مینماید.

ج: مرگ سلول

اینکه چگونه عمل کینولونها موجب مرگ سلول میشود به درستی دانسته نیست اما آشکار شدن بروز شکاف در DNA موجب ارسال پیامی القاگر در زمینه تولید اگزونوکلئاز میشود، فرآیندی که برای سنتز mRNA و پروتئین مورد نیاز است. محتمل است که مکانیسم باکتریسییدی کینولونها از هضم DNA بوسیله اگزونوکلئاز ناشی شده باشد (4).

طیف فعالیت ضد میکروبی

این گروه دارویی در مقابل طیف وسیعی از باکتریهای گرم مثبت و گرم منفی هوازی مؤثرند (جدول شماره ۱).

فلوروکینولونها عموماً در مقابل بی‌هوازی‌ها مثل باکترئیدوس فراژیلیس و کلستریدیوم دفیسیل غیر فعالند اما گونه‌های پزودومونا آئروژینوزا (حتی اگر به ترکیبات بتا-لاکتام و آمینو گلیکوزیدها مقاوم باشند) در غلظتی که به سهولت در ادرار حاصل میشود، به فلوروکینولونها حساس هستند. از میان پاتوژنهای بسیار حساس به کینولونها آنتروباکتریاسه آ (سالمونلا، شیکلا و...) و نیز گونه‌های کامپیلوباکتر قابل ذکر میباشند.

سیپروفلوکساسین و افلوکساسین در برابر مایکوباکتریوم توبرکولوزیس کلامیدیا تراکوماتیس و گونه‌های مایکوپلاسما بصورت *in vitro* در برابر ریکتیا و پلاسمودیوم فالسیپارم فعال هستند. حداقل غلظت باکتریسیدی کینولونها حدود دو برابر حداقل غلظت بازدارنده (MIC) آنها است (1).

خواص فارما کولوژیک

فلوئوروکینولونها علاوه بر اینکه نسبت به ترکیب «مادر» خود یعنی اسید نالیدیکسیک، طیف ضد میکروبی وسیعتری دارند، فراهمی زیستی آنها نیز بالاتر است. این داروها دارای اتصال پروتئینی اندک و حجم توزیع بالایی میباشند. در جدول شماره (۲) مقایسه پارامترهای فارما کینتیکی ترکیبات مختلف این داروها را ملاحظه خواهید فرمود.

بطوریکه ملاحظه میشود فراهمی زیستی این داروها بیش از ۶۰ درصد در مواردی ۹۰ درصد است، غلظت دارو در ادرار بسیار بالا بوده دریافت کلیه و پروستات نیز قابل توجه است. توانائی نفوذ این داروها در (CSF) اندک است (5) ولی در صورت التهاب منتر این غلظت آنقدر بالا می‌رود که سبب ایجاد وقفه در رشد هموفیلوسها، نیسریاها و بسیاری از آنتروباکتریاسه‌ها میشود (7). کینولونها با غلظت بالایی در ترشحات بزاقی، مخاط بینی و اپیتلیوم برونشیا حضور پیدا میکنند آنها میتوانند وارد ماکروفاژهای آلوئولی و لکوسیت‌های پلی مرفونوکلتری شده باکتریهای

Table 1.—Comparative In Vitro Activity of New Quinolone Antibiotics

Organism	Minimal inhibitory concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)			
	Ciprofloxacin	Norfloxacin	Ofloxacin	Enoxacin
<i>Escherichia coli</i>	0.25	0.25	0.25	0.25
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.25	0.5	0.25	0.25
<i>Enterobacter</i> species	0.25	1.0	0.25	0.5
<i>Citrobacter</i> species	0.25	1.0	0.25	0.25
<i>Serratia marcescens</i>	1.0	2.0	2.0	2.0
<i>Shigella</i> species	0.12	0.25	0.25	0.25
<i>Salmonella</i> species	0.12	0.25	0.25	0.25
<i>Proteus mirabilis</i>	0.12	0.25	0.25	0.25
<i>Proteus</i> , other species	0.25	0.5	0.12	0.5
<i>Morganella morganii</i>	0.12	0.5	0.12	2.0
<i>Providencia</i> species	0.5	2.0	0.25	2.0
<i>Yersinia enterocolitica</i>	0.12	0.25	0.12	0.25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1.0	8.0	4.0	2.0
<i>Acinetobacter</i> species	1.0	8.0	1.0	8.0
<i>Staphylococcus aureus</i>				
Methicillin-susceptible	0.25	1.0	0.5	2.0
Methicillin-resistant	0.25	4.0	2.0	4.0
<i>S. epidermidis</i>	0.5	2.0	4.0	8.0
<i>Enterococcus</i> species	2.0	8.0	2.0	6.0
<i>Streptococcus</i>				
Group A	1.0	4.0	2.0	8.0
Group B	1.0	8.0	2.0	16.0
<i>S. pneumoniae</i>	2.0	8.0	2.0	16.0
<i>Haemophilus influenzae</i>	<0.06	<0.12	<0.12	<0.12
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<0.06	<0.12	<0.12	<0.12
<i>N. meningitidis</i>	<0.06	<0.12	<0.12	<0.12
<i>Campylobacter</i> species	0.5	1.0	1.0	1.0
<i>Bacteroides fragilis</i>	16.0	>32.0	8.0	>32.0
<i>B. melaninogenicus</i>	32.0	>32.0	8.0	>32.0
<i>Peptostreptococcus</i>	4.0	>32.0	2.0	>32.0
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1.0	...	1.0	...

Table 2.—Pharmacokinetics of Quinolones

Drug	Protein binding (%)	Maximal serum concentration (mg/L)	Bioavailability (%)	Half-life (h)	Excretion (%)			Extravascular penetration†
					In urine			
					Parent compound	Metabolites	In bile	
Ciprofloxacin	35	2.0	85	3-4½	30-60	10-15	15-20	120
Norfloxacin	15	2.0	80	3-4½	30-40	20	30	110
Enoxacin	43	3.0	90	3-6	40-45	113
Ofloxacin	8	8.5	90	3-7	70-90	5-10	3	125
Nalidixic acid	90	0.3	60	1½	5	90	5	...

درون این سلولها را از بین ببرند. همه فلوئوروکینولونها از طریق کلیه و عمدتاً بوسیله ترشح لوله‌ای دفع میگردند (3).

عوارض جانبی

از عوارض شایعتر این داروها: تهوع (۵-۱/۱ درصد افراد)، دردهای شکمی، استفراغ و اسهال قابل ذکر است. ندرتاً کولیت پسودوممبران نیز گزارش گردیده است. بیشترین عارضه آنها در CNS شامل گیجی، سردرد، بیقراری، دپرسیون، بیخوابی بوده است. در بیماران که دوز بالای آن از نورفلو کسازین را دریافت داشته‌اند احتمال بروز کریستالوری وجود دارد (3). ضمناً کینولونها در غضروف مفاصل تجمع یافته در حیوانات تحت تجربه به آن آسیب وارد میکنند بنابراین مصرف در بچه‌ها، خانمهای باردار و شیرده، احتیاطاً منع گردیده است.

کاربردهای بالینی

نورفلو کسازین برای درمان عفونت‌های دستگاه تناسلی ادراری و نیز GI سودمند است از سایر داروها (مثل: سیپروفلوکسازین، افلوکسازین و...) برای درمان عفونت‌های سایر مناطق بدن استفاده می‌کنند. عفونت‌های دستگاه ادراری - پروستاتیت میکروبی - بیماریهای مقاربتی (در درمان اورتریت و سروسیسیت، یک دوز منفرد خوراکی از این داروها مؤثر است) - عفونت‌های دستگاه گوارش (در اسهال مسافرتی که گونه‌هایی از

E. Coli یا شیگلا مقصر باشند، یک دوره درمانی سه روزه با نورفلوکسازین بسیار کارساز است، کینولونها در تب تیفوئیدی نیز مؤثر بوده سبب پاک شدن مدفوع از سالمونلاتیفی میشوند) - عفونت‌های تنفسی، استئومیلیت، عفونت‌های پوست و بافت‌های نرم نیز با این دارو درمان شده‌اند.

برای درمان منطقی با این داروها تحقق

یکی از شرایط زیر را ضروری دانسته‌اند

اول: برای عفونت‌های پیچیده دستگاه ادراری، بخصوص آنهایی که بوسیلهٔ پزودومونا آئروژینوزا بوجود می‌آیند یا عوامل گرم نگاتیو بیماریزای مقاوم که عوامل خوراکی معدودی را برای درمان آنها در دسترس داریم.

دوم: برای گاستروآنتریتهای میکروبی حساس در مواردیکه وضعیت بیمار اجازه انتظار برای روشن شدن نتایج کشت را نمیدهد.

سوم: زدودن مسئلهٔ حضور مزمن سالمونلاتیفی در مدفوع که امر دشوار است. بنظر میرسد که کینولونها به نحوی منطقی در این مورد مؤثر باشند.

چهارم: در مبتلایان به فیروز کیستیک که شدت بیماری تنفسی آنها خفیف و همراه با پزودومونا آئروژینوزا در خلطشان باشد، کینولونها فرصتی برای اجتناب از چندین دورهٔ درمان پارترال را فراهم می‌آورند.

پنجم: برای درمان تهاجمی اوتیت اکسترنال ناشی از پزودومونا آئروژینوزا، کینولونها را داروی اول رژیم درمانی همراه با debridement جراحی به شمار می‌آورند.

Fluoroquinolone Drug Interactions				
Interactant	Ciprofloxacin	Norfloxacin	Ofloxacin	Comments
Aluminum/Magnesium Hydroxide	✓	✓	✓	Decreased fluoroquinolone levels may occur. Give antacids 2 to 4 hours before or after the fluoroquinolone.
Caffeine	✓			Pharmacologic effects of caffeine may be increased.
Cyclosporine	✓	✓		Nephrotoxic effects may be increased. Data conflicting.
Theophylline	✓	✓		Increased theophylline levels may occur. Data conflict with norfloxacin.
Warfarin	✓	✓	✓	Increased anticoagulant effect may occur.

نتیجه: فلوئورو کینولونها ترکیبات جدید ضد میکروبی هستند که علاوه بر وسعت طیف از طریق خوراکی نیز مؤثرند. آنها بر طیف وسیعی از باکتریهای هوازی اثرات باکتریسیدی خود را اعمال میکنند. بنظر میرسد که درمان بسیاری از عفونتهای میکروبی بکمک این داروها ساده تر شده باشد.

مأخذ:

- 1- Hooper, D.C. & Wolfson, J.S. Fluoroquinolone Antimicrobial Agents. N. Engl. J. Med, 324, 384-392 Feb. 91.
- 2- Neu, H.C. Other Antibacterial Agents (Quinolones), in: Human Pharmacology (Wingard, L.B. et al), Wolf Publishing Limited, 685-687, 1991.
- 3- Neu, H.C. Quinolones: A new class of antimicrobial agents with wide potential uses. Medical Clinics of North America, 72(3) May 1988.
- 4- Paton, J.H. & Reeves, D.S. Fluoroquinolone Antibiotics microbiology, pharmacokinetics & clinical use. Drugs, 36: 149-196, 1988.
- 5- Talley, J.H. Fluoroquinolones: New miracle drugs? Postgraduate Medicine 89(1) 101-103 Jan. 91.
- 6- Tatro, D.S. Ofloxacin Drug Interactions, Drug News letter 10(5), 37, May 91.
- 7- Walker, R.C. & wright, A.J. The Quinolones Mayo Clinic Proceeding 62: 1007-1012 Nov.87.

ششم: در درمان اوستئومیلیت های مزمن ناشی از باسیلهای گرم منفی که مزمن شده اند، کارآئی کینولونهای خوراکی آنها را کاندیداهای مناسبی برای آغاز درمان میکند. تا دست یابی به اطلاعات مقایسه ای بیشتر بک استراتژی محافظه کارانه برای درمان اوستئومیلیت ممکنست مرکب از درمان پارنترال اولیه به مدت ۲ هفته باشد که طی آن اطلاعات میکروشناسی جمع آوری و تخلیه مواد عفونی تکمیل شود. متعاقباً حدود ۴ هفته یا بیشتر، درمان با کینولونهای خوراکی را ادامه می دهند (1).

تداخلات دارویی

در جدول شماره (۳) عمده ترین تداخلات دارویی فلوئورو کینولونها با داروهای دیگر ذکر گردیده است بطور خلاصه مصرف همزمان افلوکساسین با کافئین، سیکلوسپورین یا تئوفیلین آثار معنی داری ایجاد نمیکند اما تداخل اثر آن با وارفارین ضرورت مونیاتور کردن بیمار را خاطر نشان میسازد برای اجتناب از تداخل اثر با آنتاسیدها، شایسته است که مصرف کینولون ۲ ساعت قبل یا بعد از مصرف آنتاسید صورت بگیرد (6).