جامعة حماة

كلية الطب البيطري

مقرر علم الأدوية

المضـــــــــــــــــــــــادات الحيوية

Antibiotic Drugs

مركبات نيترو أميدازولات و الكلورامفنكولات

الدكتورة سلوى الدبس

العام الدراسي ٢٠٢٦

مركبات نيترو أميدازولات Nitroimidazoles

تشمل مركبات نيترو أميدازولات Nitroimidazoles، ميترونيدازول metronidazole، ايبرونيدازول ipronidazole ، ديميتريدازول dimetridazole ، تينيدوازول Tinidazoleوهي مركبات متغايرة الحلقة تحتوي على عدد حلقات مماثل لمركبات النتيوفيوران، يعتبر الميترونيدازول أكثر المركبات استخداماً في الطب البيطري.

ميترونيدازول Metronidazole

مضاد حيوي نوعي **قاتل**، فعّال فقط ضد اللاهوائيات سلبية الغرام.

وفعال ضد الطفيليات وحيدة الخلية

آلية العمل Mechanism of action:

يعتبر الميترونيدزول طليعة دواء pro-drug يدخل إلى داخل الجراثيم اللاهوائية والطفيليات وحيدات الخلية protozoa ثم يتحول بواسطة أنزيم الاختزال التأكسدي إلى مركب ذو سمية عالية، يخرب المادة النوويةDNA للخلية الجرثومية أو الطفيلية، أي أنه يعمل على تدمير واتلاف الـ **DNA** الجرثومي أو الطفيلي وتثبيط انتساخه (يؤثر على النواة).

الطيف العلاجي:

- يعتبر الميترونيدازول **ذو فعالية جيدة جداً** في القضاء على الجراثيم اللاهوائية المجبرة وخاصة المطثيات وضد الطفيليات وحيدة الخلية (المتحولات، الجيارديا، المشعرات).
- وهو **ذو فعالية متوسطة** في القضاء على الملوية البوابية(جرثومة المعدة).
- بينما **لا يبدي فعالية** في التأثير على الجراثيم الهوائية مثل المكورات العقدية streptococci والعنقودية staphylococci والاشريكية القولونية *Escherichia coli*.

الاستعمال السريري:

يستعمل عند الخيول والكلاب والقطط والعجول والحملان والابقار والطيور من أجل معالجة الأخماج الشديدة بسبب المتعضيات اللاهوائية التي تشمل كل من:

١. علاج الإنتانات في البطن المسببة باللاهوائيات والطفيليات وحيدة الخلية مثل الجيارديا والمتحولات والمشعرات.
٢. علاج إنتانات الجهاز العصبي المركزي والخراجات الدماغية.
٣. علاج أخماج القناة التناسلية والبولية الجرثومية والطفيلية.
٤. علاج الإصابة بـ الأوالي، والإنتانات بال Helicobacter Pylori الملتوية البوابية(جرثومة المعدة) في حالة القرحة المعدية.
٥. تدبير التهاب الكولون، والإسهال المرتبط بالمطثية العسرة.
٦. الاسهال المخاطي والاسهال العادي المسبب بالجراثيم اللاهوائية، والمسبب بالأميبيا.
٧. علاجات عدوى الاسنان وبشكل خاص خراجات الاسنان والتهاب اللثة.

الحركية الدوائية Pharmacokinetics:

- **يمتص** بشكل جيد بعد إعطائه عن طريق الفم في السبيل المعدي المعوي، **وتصل نسبة توافره** في البلازما إلى٨٠- ١٠٠ %، لذلك تكون مستوياته المصلية تقريباً نفسها في حال إعطائه فموياً أو إعطائه حقناً، **ينتشر** بشكل واسع ضمن الجسم بما فيه الجهاز العصبي المركزي حيث أنه **يستطيع عبور الحاجز الدموي الدماغي.**
- **يرتبط ببروتين** مصل الدم بنسبة ٢٠٪، **ويستقلب** في الكبد ويطرح عن طريق البول بنسبة ٧٧٪، و١٤٪ عن طريق البراز، عمر النصف الحيوي عند الكلاب والخيول ٣-٥ ساعات.

المشاركة الدوائية:

✓ تزيد مشاركة الميترونيدازول مع الأموكسيسيللين من فعاليته بسبب زيادة دخول الميترونيدازول إلى داخل الخلايا.
✓ يجب الانتباه عند استخدام الميترونيدازول تجنب شرب الكحول تماما لأنه يسبب تسمم شديد على شكل غثيان شديد وقيء وسرعة في ضربات القلب.

الآثار الجانبية Adverse effects :

- تسبب الجرعات العالية أو الاعطاء طويل الأمد سمية كلوية بول غامق،أما الاستخدام العلاجي فهو يسبب لون بول غامق عرضي يزول بانتهاء العلاج.
- مع أعراض عصبية تشمل رأرأة العين، رنح، نوبات صرع.
- وأعراض هضمية تشمل الغثيان والإقياء، والاسهال.
- قلة كريات بيض(عدلات) عكوسة، نقص في الصفيحات الدموية.

ولا يجوز اعطاء مركبات نتروأميدازولات للحيوانات المنتجة للبروتين الحيواني (الأبقار والأغنام) بسبب التأثير المسرطن له (الذي أثبت على حيوانات التجارب وعند الاضطرار للعلاج بالميترونيدازول يجب الانتباه لفترة سحب الدواء).

الجرعة:

١٠ ملغ/كغ

ملاحظات هامة:

- عند الإصابة باللاهوائيات كالجراثيم المعوية التي تسبب الديزنتاريا المعوية عند الأبقار والأغنام، والجراثيم التي تسبب تعفن الأظلاف وتعفن الجروح الغائرة لن تنفع كل أدوية الكوكب إذا لم يتم استعمال الميترونيدازول(ملك اللاهوائيات).

- يثبط الميترونيدازول الأنزيمات الكبدية المسؤولة عن الاستقلاب(جملة سيتوكروم p450) لذلك فإن اعطاء الميترونيدازول مع الأدوية التي تستقلب بواسطة هذه الجملة يؤدي إلى نقص استقلاب تلك الأدوية وبالتالي زيادة فعاليتها أو الدخول في التأثيرات الجانبية الناتجة عن زيادة مستواها في الدم.

الكلورامفنكولات:

الكلورامفنكول:

مضاد حيوي موقف لنمو الجراثيم، لكن من الممكن أن يصبح قاتلاً للجراثيم بالجرعات العالية، أو عند استخدامه ضد الجراثيم شديدة الحساسية تجاهه، يؤثر على بروتين الخلية الجرثومية وبالتحديد على القطعة الكبيرة (تحت الوحدة الريبوزومية الجرثومية) 50S.

وهو مضاد حيوي طبيعي ينتجه فطر **ستربتومايسيز فنزويلا**، اكتشف عام ١٩٤٧، وكان يُستخلص طبيعياً، ثم بعد ذلك تم تصنيعه مخبرياً.

- ✓ وهو من أول المضادات الحيوية **واسعة الطيف** استخداماً ليس فقط على الجراثيم الايجابية والسلبية الغرام، بل على العضويات الدقيقة أيضاً مثل الريكتسيات، النوكارديا، المفطورات.
- ✓ يمتلك الكلورامفنكول **إلفة وتعشق كبير** للارتباط مع الريبوزومات في الخلايا الحية بما فيها الخلايا الثديية المتكاثرة بسرعة مثل خلايا نقي العظام مما يؤدي إلى تثبيط نقي عظمي غير عكوس.

الاستعمالات:

يستعمل من أجل معالجة الأخماج عند الكلاب والقطط والخيول، خاصة:

١- أخماج الجهاز التنفسي.

٢- أخماج الجملة العصبية المركزية(التهاب السحايا).

٣- أخماج العين.

٤- أخماج الجراثيم اللاهوائية والسالمونيلا.

وهو ممنوع الاستعمال عند الحيوانات المنتجة للبروتين الحيواني(اللحم، البيض، الحليب) المعد للاستهلاك البشري.

الحركية الدوائية:

يمتص كلورامفنكول بسرعة من الأمعاء ويصل لقمة تركيزه بالمصل بعد ٣٠ دقيقة من الاعطاء الفموي، ثم **ينتشر** الكلورامفنكول بشكل واسع في أنسجة الجسم ويصل إلى تراكيز عالية في الكبد والكلية وتراكيز علاجية في السوائل والأنسجة (السائل الخلطي والسائل الزلالي)، ويحقق مستوى عالي في الجهاز العصبي المركزي(٥٠٪ من مستواه في مصل الدم) ويزداد هذا المستوى إذا كانت السحايا ملتهبة. يبلغ نصف عمر الازالة عند الكلاب ١-٥ ساعات، عند

القطط ٤-٨ ساعات، عند الأمهار أقل من ساعة واحدة. يتم إزالة الكلورامفنكول عن طريق **الاستقلاب** الكبدي من خلال الارتباط مع حمض جلوكورونيك، **يطرح** بشكل أساسي عن طريق البول.

مضادات الاستطباب:

- ✓ لا يعطى للحيوانات التي تتحسس للكلورامفنكول.
- ✓ يعطى بحذر شديد عند الحيوانات التي تعاني من اضطراب في الصيغة الدموية خصوصاً حالات فقر الدم غير المتجدد.
- ✓ يستعمل بحذر شديد في حال الاعاقة الوظيفية للكبد والكلية وذلك خشية حدوث تراكمات دوائية.
- ✓ يجب إعطاؤه بحذر شديد عند مواليد الحيوانات لأن الكبد لديها يكون غير قادر على إتمام كامل لعملية اقتران الكلورامفنكول مع حمض الغلوكورونيك مما يؤدي لتراكم السموم في الأنسجة.
- ✓ يطرح حوالي ٥٠٪ من الكلورامفنكول الموجود في مصل الدم مع الحليب لذلك يجب الحذر عند اعطائه للأمهات المرضعة خاصة في الاسبوع الأول بعد الولادة.

التأثيرات الجانبية:

يعتبر كلورامفنكول ذو سمية قليلة إذا استخدم بالجرعات العلاجية المحددة عند الحيوانات، لكن في حال زيادة الجرعة أو الاستعمال لفترة طويلة فهو يسبب:

- تثبيط دموي نخاعي.
- فقر دم لاتنسجي، كما يسبب فقر دم انحلالي، حيث تكون الأعراض التسممية على نقي العظم على شكل تفجي(تشكل فجوات) في الكريات الحمر، اللمفاويات، العدلات.
- كما يسبب تثبيط مناعي وتثبيط للنشاط البلعمي خاصة عند اعطائه بالجرعات العالية مما يعيق عمليات الاستجابة المناعية بعد إعطاء اللقاحات.
- بالإضافة لظهور أعراض هضمية على شكل غثيان وقهم واسهال.
- يزيد سمية بعض الادوية الاخرى مثل فينوباربيتال الصوديوم، فينوتوئين وذلك عن طريق تثبيط أنزيمات الاستقلاب الكبدية سيتوكروم p450.

الجرعات:

الكلاب:٤٥-٦٠ ملغ/كغ.

الخيول: ١٠-٥٠ملغ/كغ.

الطيور:٨٠ ملغ/ كغ.

الفلورفنكول:

يعتبر الفلورفنكول مشتق مفلور، حيث تستبدل مجموعة الأمين NO2 بـ ميتيل الكبريتيت SO2 CH3

يمتلك فلورفينكول طيف واسع على الجراثيم ويمتلك فعالية ضد بعض أنواع الجراثيم التي أبدت مقاومة للكلورامفنكول، كما أن فعاليته في أنابيب الاختبار أقوى من الكلورامفنكول والثيامفنكول.

الاستعمالات:

يستعمل لمعالجة الأخماج التنفسية المترافقة بالباستوريلا عند الأبقار، ويستعمل عند الدواجن لمعالجة المشاكل التنفسية. ولايترك ثمالات كالكلورامفنكول.

مضادات الاستطباب:

لا يُعطى الفلورفنكول عن طريق الوريد.

التأثيرات الجانبية:

الاعياء والاسهال وقلفة استهلاك الماء، وتورم في مكان الحقن العضلي.

التداخلات الدوائية:

يتضاد مع المضادات القاتلة للجراثيم مثل: البنسلينات و السيفالوسبورينات والأمينوغليكوزيدات، كما يتضاد مع المضادات الحيوية التي ترتبط مع الوحدة الريبوزومية 50 S مثل:
اريثرومايسين، تايلوزين، لينكومايسين، كلندامايسين.

الجرعة:

٢٠ ملغ/كغ حقناً عضلياً يعاد بعد٤٨ ساعة، أو بجرعة واحدة ٤٠ ملغ/كغ تحت الجلد.