

علم تأثير الأدوية ٣

المحاضرة السابعة

د. طلة الملي

مضادات الفطور

**KEEP YOUR EYES
ON THE STARS,
AND YOUR FEET ON
THE GROUND.**

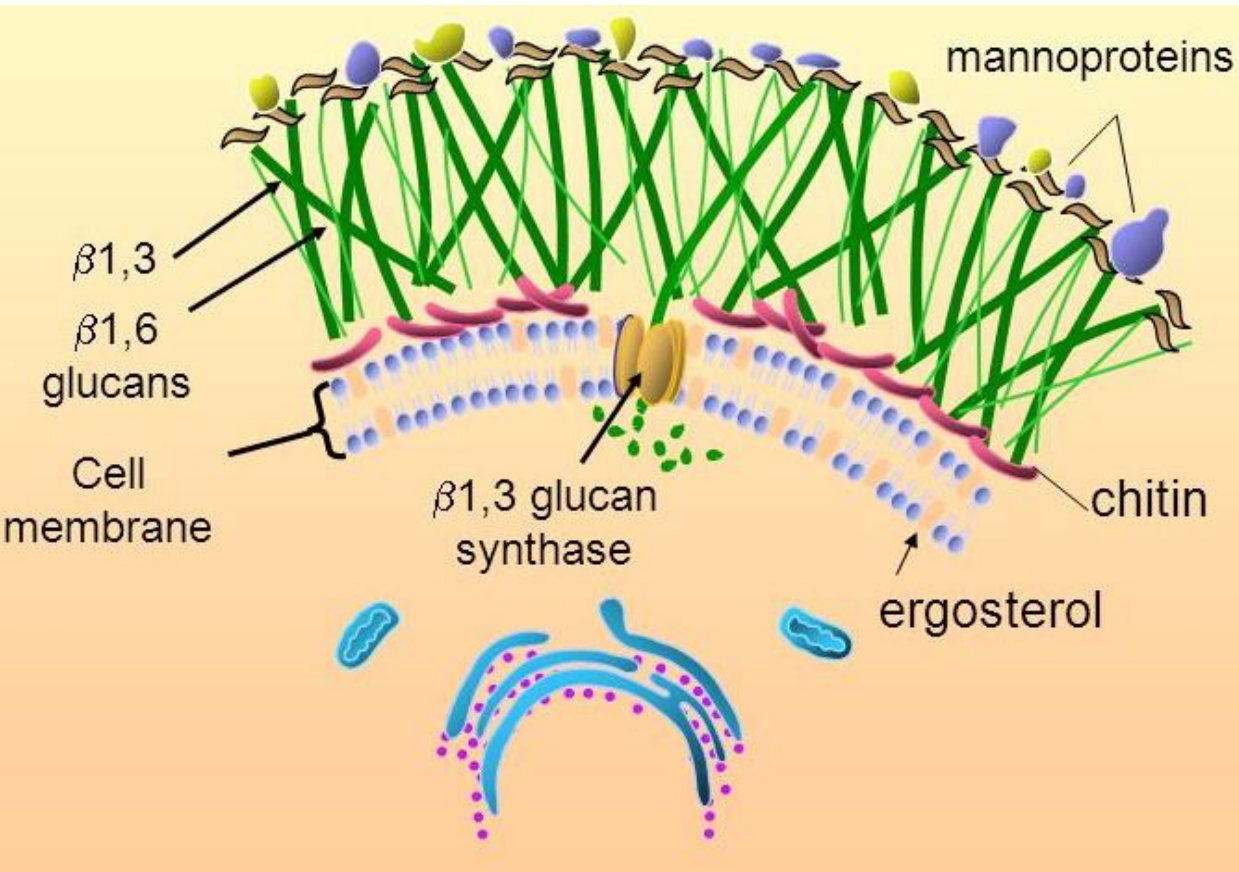
THEODORE ROOSEVELT



SUCCESS

Fungal Infection

- ❖ الفطور: هي كائنات سوية النوى تمتلك جدار خلوي صلب، يتألف من الكيتين (بوليمير-N-أستيل غلوكوز أمين) بدلاً من الببيتيدوغليكان في الجرثوم.
- ❖ يحتوي جدار الخلية الفطري على الأרגوستيرول (ستيرول نوعي) بدلاً من الكوليسترول في أغشية الثدييات.
- ❖ من العلامات المميزة للفطر هي الحكة.



الأمراض الفطرية

1. عداوى فطرية سطحية على الجلد Superficial Infections:



- ♥ السعفة (tinea) وهي عبارة عن فطر جلدي .dermatophyte infection
- ♥ فطار ظفري onychomycosis.
- ♥ داء المبيضات المهبلي vaginal candidiasis.
- ♥ قشرة الرأس dandruff وهي أيضاً عبارة عن فطور.

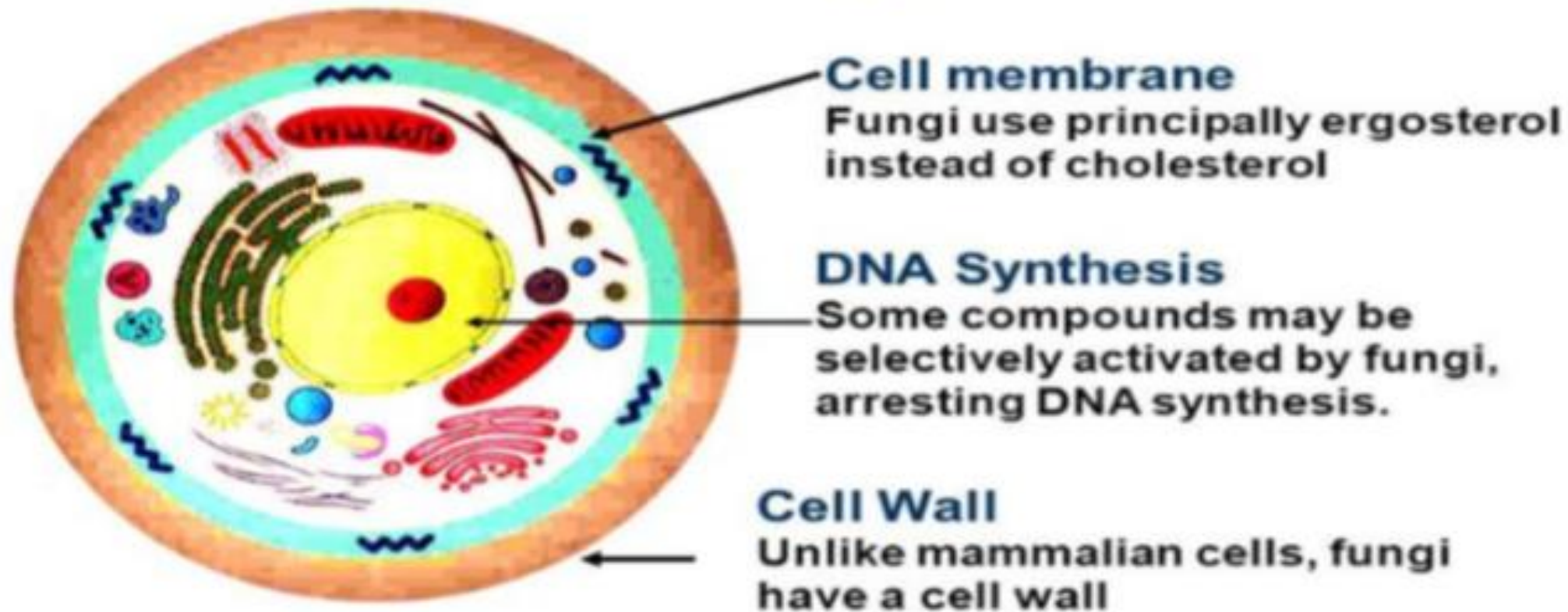
2. فطور تحت الجلد Subcutaneous Infection.

3. جهازية Systemic Mycoses:

❖ **صعبة مهددة للحياة تظهر داخلاً عند تغير الـ pH داخل الجسم، فإن أخذ المضادات الحيوية لفترة طويلة سيسبب موت الفلورا في الأمعاء ويصبح الوسط ملائم لنمو الفطور، فتبدأ باستغلال الموقف والظهور داخل الجسم.**

الأهداف الرئيسية المستهدفة في حال الإصابات الفطرية:

What are the targets for antifungal therapy?



الأدوية الفطرية

الأدوية المضادة للعداوى
الفطرية الجلدية:

Drugs for Cutaneous
Mycotic Infections

Topical agents azole

أدوية الأخماج الفطرية
تحت الجلدية والأخماج
الفطرية الجهازية:

Drugs for
Subcutaneous and
Systemic Mycotic
Infections:

Amphotericin B,
Flucytosine

Azoles

Echinocandins

الأدوية الفطرية:

تقسم إلى مجموعتين رئيسيتين:

A. أدوية الأخماج الفطرية تحت الجلدية والأخماج الفطرية الجهازية:

❖ Drugs for Subcutaneous and Systemic Mycotic Infections:

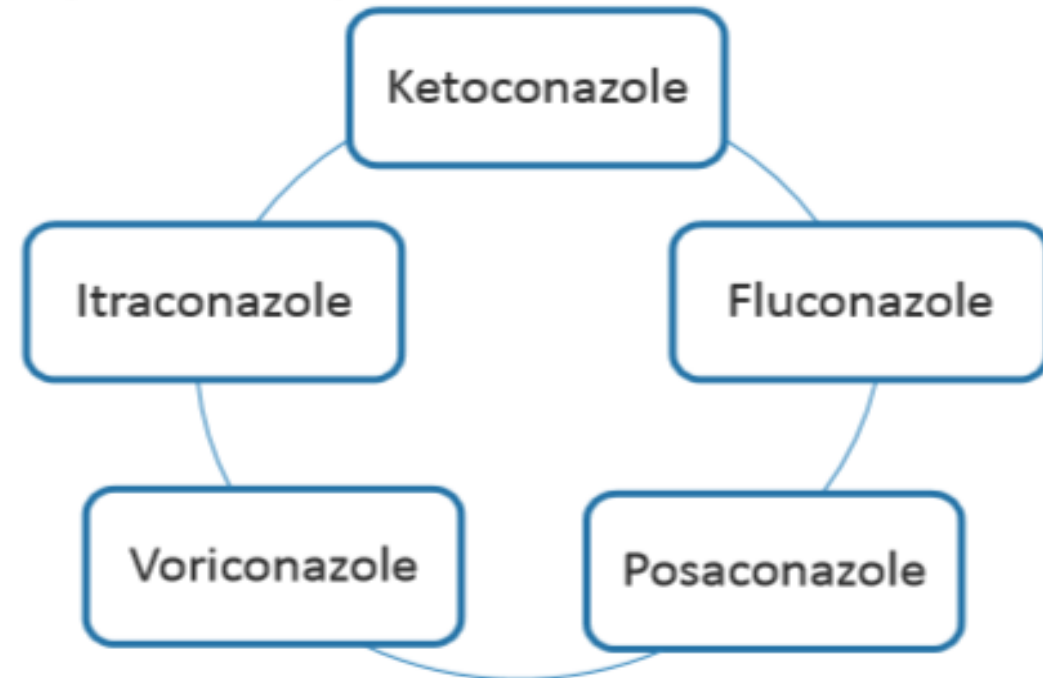
1. Amphotericin B, Flucytosine.

2. Azoles: → →

كلها تنتهي باللاحقة -zole

3. Echinocandins:

Caspofungin – Micafungin – Anidulafungin



B. الأدوية المضادة للعداوى الفطرية الجلدية:

❖ Drugs for Cutaneous Mycotic Infections:

1. Terbinafine (الأكثر قوة)
2. Griseofulvin
3. Nystatin (الأكثر انتشاراً)

❖ الأدوية الموضعية من مجموعة الآزول (كريمات azole Topical agents ومحاليل فطرية):

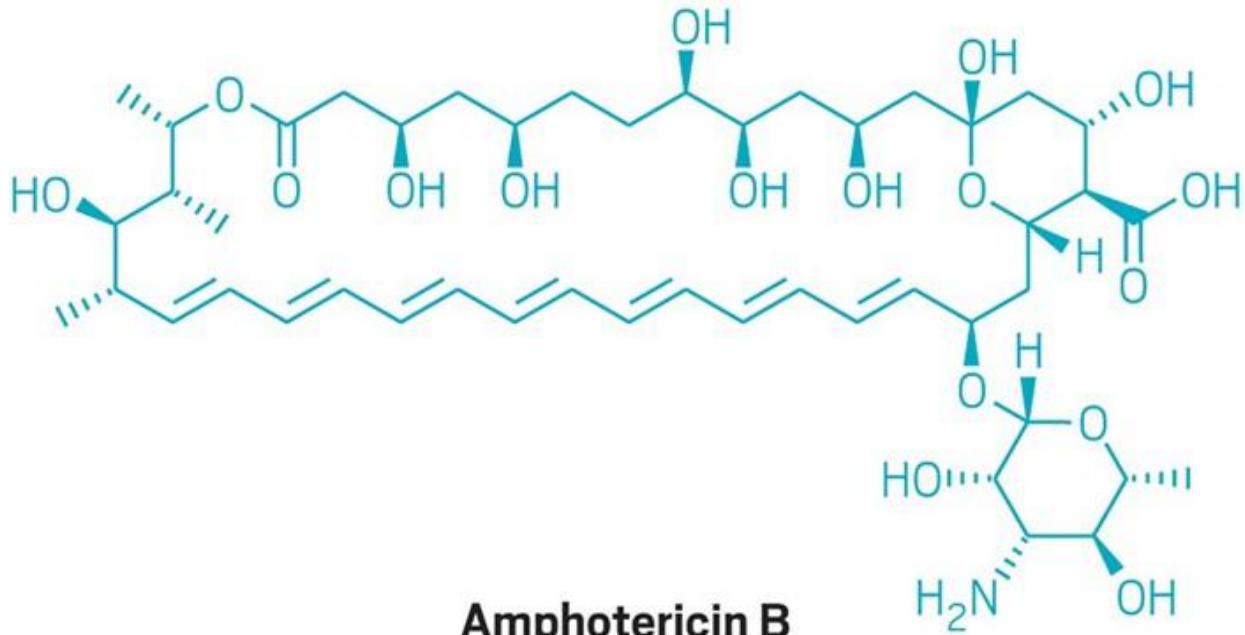
Miconazole

Butoconazole

Clotrimazole

Terconazole

Amphotericin B



من الصادات البولينية، ينتج طبيعياً بواسطة فطر.

بالرغم من سميّته لا يزال الدواء المفضل لمعالجة
الفطارات الجهازية المهدّدة للحياة (المعدّدة جداً).

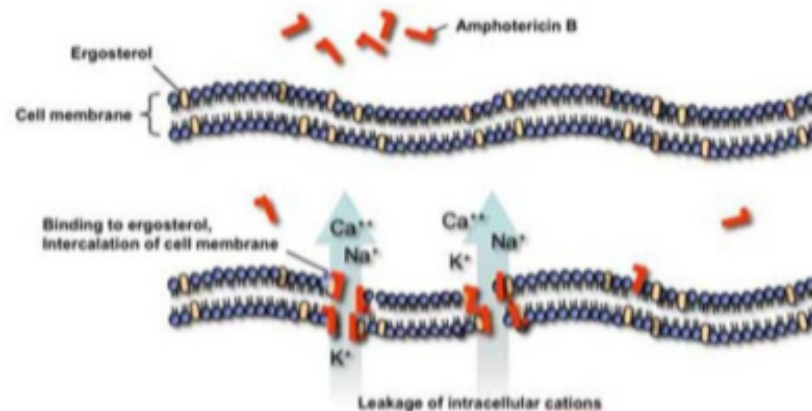
آلية التأثير:

- في البداية ترتبط جزيئات الأمفوتريسين B مع الأرغوستيرول الغشائي ←
- فيساهم هذا الارتباط في تشكيل مسامات اصطناعية ضمن الجدار الخلوي للفطر ←
- مما يؤدي لاضطراب الوظيفة الغشائية الفطرية ←
- وهذا الاضطراب في غشاء الخلية الفطرية، سيسمح بتسرُّب الجزيئات الكبيرة والكهارل مثل شوارد البوتاسيوم والمغنيزيوم إلى الخلية الفطرية وسيسبب

موت الخلية الفطرية.

AMPHOTERICIN-B

MECHANISM OF ACTION



كما هو موضح في الصورة
كيف تتوضع جزيئات
الأمفوتريسين وتُحدث
مسامات.

الطيف المضاد للفطور:

يملك الأمفوترسين:

❖ طيفاً مبيداً للفطور.

❖ وطيفاً كابحاً بالاعتماد على التركيز .

ويؤثر على طيف واسع من الفطور، وتشمل:

❖ المبيضات البيض candida albicans.

❖ النوسجات المحفظية capsulatum histoplasma.

❖ المستخفيات cryptococcus neoformans.

❖ الفطور الكروانية coccidioides immitis.

❖ الفطور البرعمية blastomyces dermatitidis.

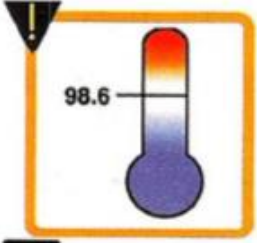
❖ الرشاشيات many strains of aspergillus.

❖ اللاشمانيا leshmaniasis.

المقاومة:

تحدث نتيجة تناقص محتوى الأرجوستيرول في الأغشية الفطرية.

الآثار الجانبية:



حمى



قشعريرة



قصور
الكلية



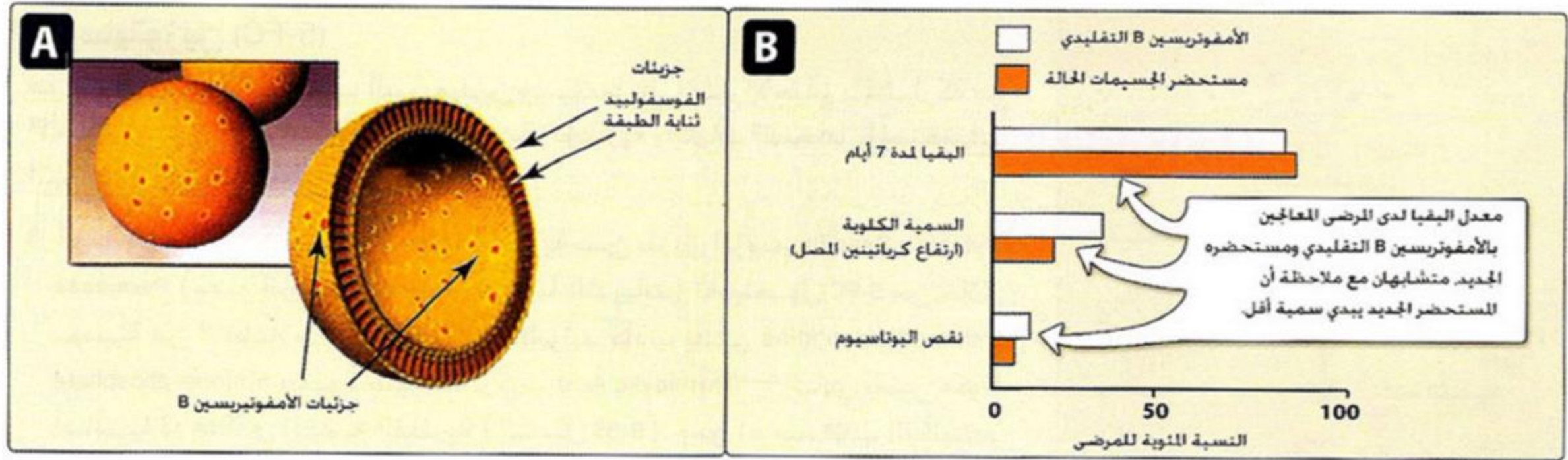
هبوط
الضغط



فقر الدم

الشكل 5.35

التأثيرات الجانبية للأمفوتريسين B.



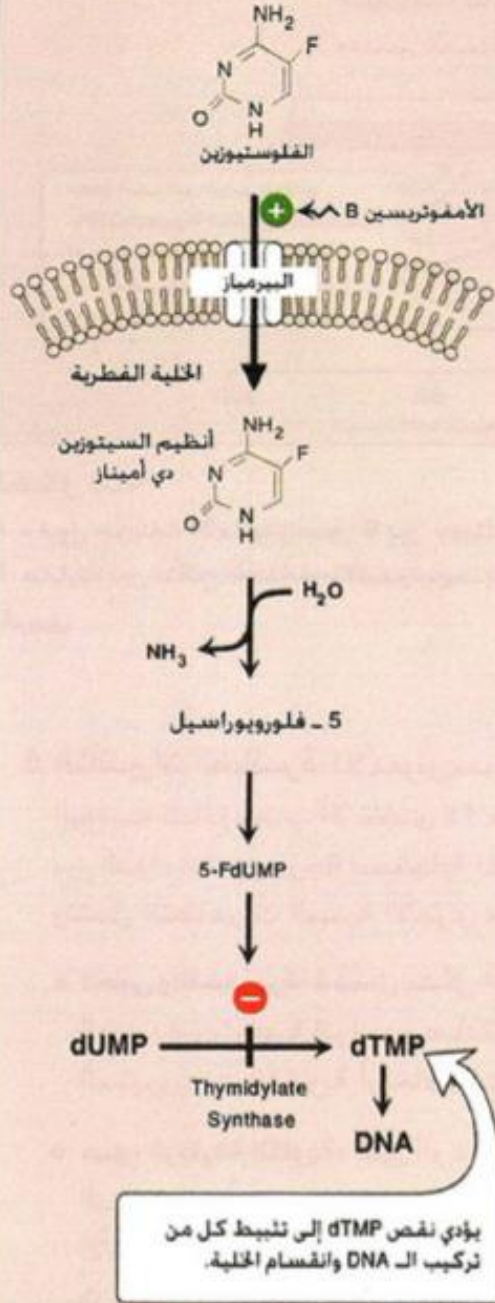
الشكل 4.35

A. دخول جزيئات الأمفوتيريسين B بين جزيئات الفوسفوليبيد في الجسيم الشحمي الكروي (AmBisome™)
 B. مقارنة بين نتائج المعالجة بالأمفوتيريسين B التقليدي ومستحضره الجديد عند مرضى السرطان الذين يعانون من نقص العدلات والارتفاع الحروري.

Flucytosine

هو مضاد استقلاب للبيريدين، وهو عبارة عن مثبّط فطري.
يرمز لهذا الدواء بـ 5-FC.

آلية التأثير:



المقاومة:

- ❖ تحدث المقاومة نتيجة تناقص مستويات الأنزيم الذي يحول الـ 5-fc إلى 5-fu.
- ❖ تعد المقاومة نحوه منخفضة بمشاركته مع مضاد فطري آخر ← لا يُستعمل لوحده، وغالباً ما تتم مشاركته.

استخدامه:

- ❖ يستعمل بالمشاركة مع الأمفوتيريسين B لمعالجة الفطارات الجهازية والتهاب السحايا الناجم عن المُستخفيات المستحدثة والمبيضات البيض.
- ❖ يشارك مع الإيتروكونازول لمعالجة الفُطار البرعمي الصبغي.

الحركية الدوائية:

- ❖ امتصاصه جيد فمويًا.
- ❖ توزيعه واسع، وينفذ الى السائل الدماغي الشوكي.
- ❖ يُطرح دون تبدل في البول.
- ❖ يجب ضبط الجرعة عند مرضى قصور الكلية.



الفطار = chromoblastomycosis
البرعمي الصبغي



Amphotericin B

الشكل 7.35

التآزر بين الفلوسيتيوزين والأمفوتيريسين B.

الآثار الجانبية:

❖ يسبب قلة العدلات reversible neutropenia.

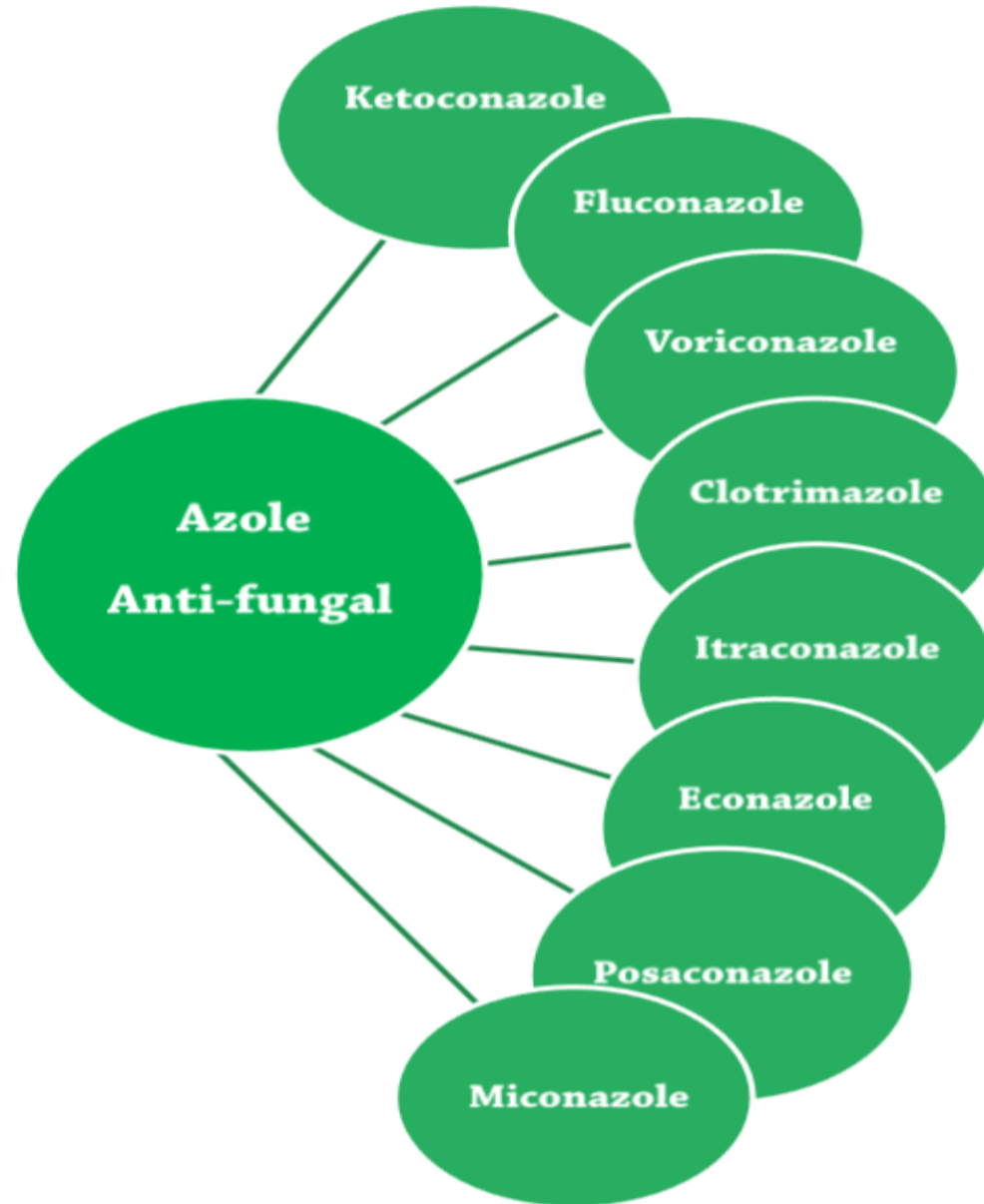
❖ نقص الصفائح الدموية thrombo-cytopenia.

❖ تثبيط نخي العظام اعتماداً على الجرعة، فكلما زادت الجرعة زاد التأثير المثبط

لنخى العظام Dose-related bone marrow depression

❖ خلل في وظيفة الكبد مع ارتفاع أنزيم الترانس أميناز المصلي والفوسفاتاز القلوية.

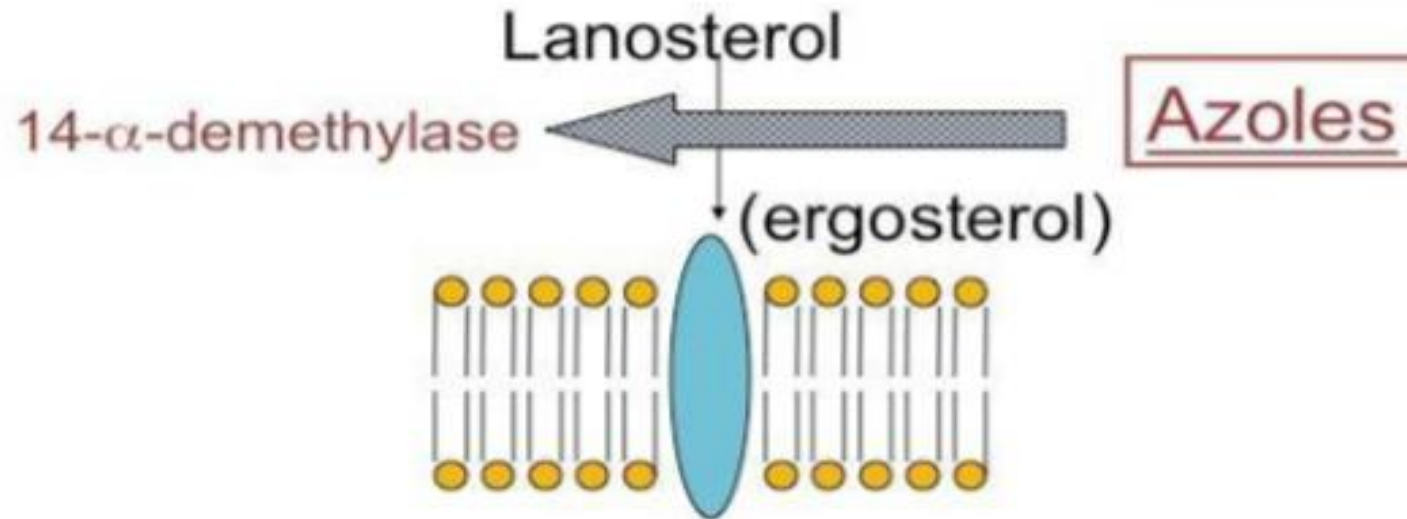
❖ اضطرابات هضمية: غثيان، إقياء، إسهال، التهاب قولون وأمعاء حاد.



آلية التأثير Mechanism of action

هذه المجموعة تثبّط عمل أنزيم C-14 α -demethylase، أحد أنزيمات السيتوكروم P450 الفطرية ← مما يؤدي إلى حجب عملية نزع الميثيل من اللانوستيرول ← وبالتالي تمنع تحوله إلى الأרגوستيرول ← وهذا يخلق اضطراب في تركيب الغشاء ووظيفته ← فتكون المحصلة هي تثبيط نمو الخلية الفطرية.

أي تعمل على تثبيط تشكّل الأרגوستيرول

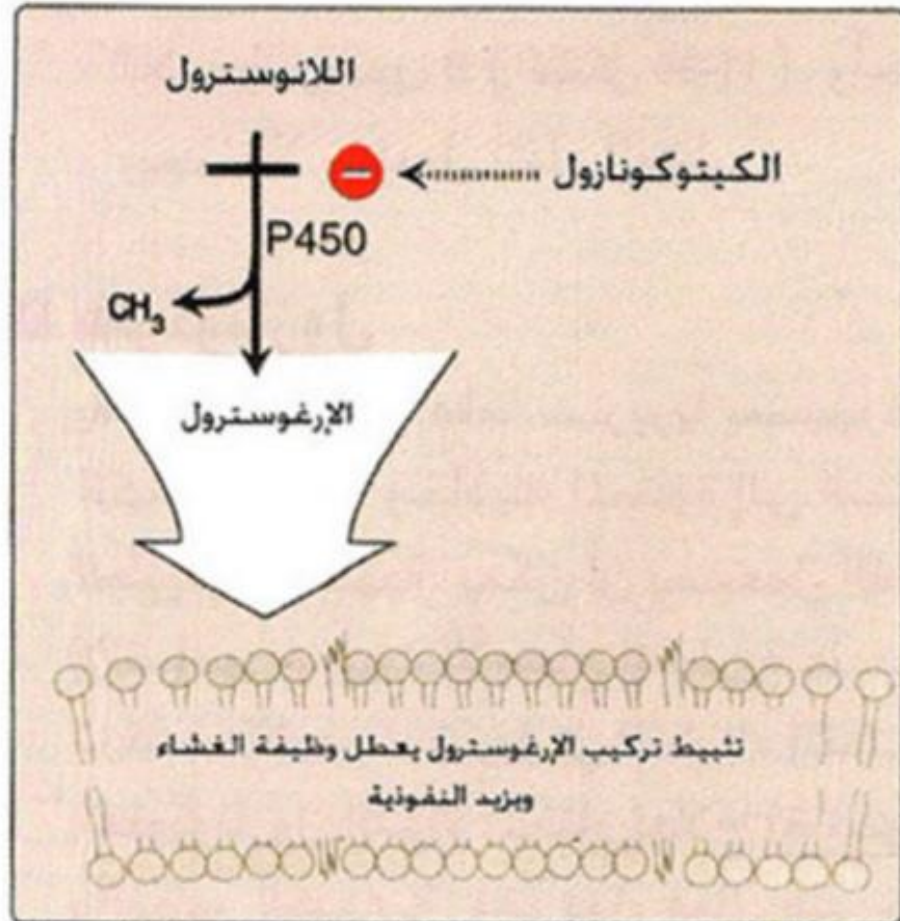


Ketoconazole

أول دواء فطري فموي من المجموعة لمعالجة
الفُطارات الجهازية systemic mycoses، وهو
مثبِّط للفطور fungi static.

طيفه الفطري:

فعال ضد المبيضات البيض candida albicans.
النوسجات المحفظية capsulatum histoplasma في الرئة والعظم والجلد
والنسيج الضام.
يستخدم كخط علاج ثاني بديل عن الإيثروكونازول لمعالجة داء المبيضات الجلدي
المخاطي mucocutaneous candidiasis.
الفطور الكروانية coccidioides immitis.
الفطور البرعمية blastomyces dermatitidis.
ولا يؤثر في الرشاشيات.



المقاومة Resistance:

تنتج إما من:

a. تشكل طفرات في جين C-14 α -demethylase فينتج عنها تناقص ارتباط الأزول.

b. أو من تطور مضخة إخراج الأزول خارج الخلية.

الحركية الدوائية Pharmacokinetics

يُعطى فمويًا، ويحتاج حموضة معدية (الشرط الأساسي لامتصاصه أن يكون الوسط حمضي) للذوبان والامتصاص من مخاطية المعدة.

يرتبط ببروتينات البلازما على نحو كبير.

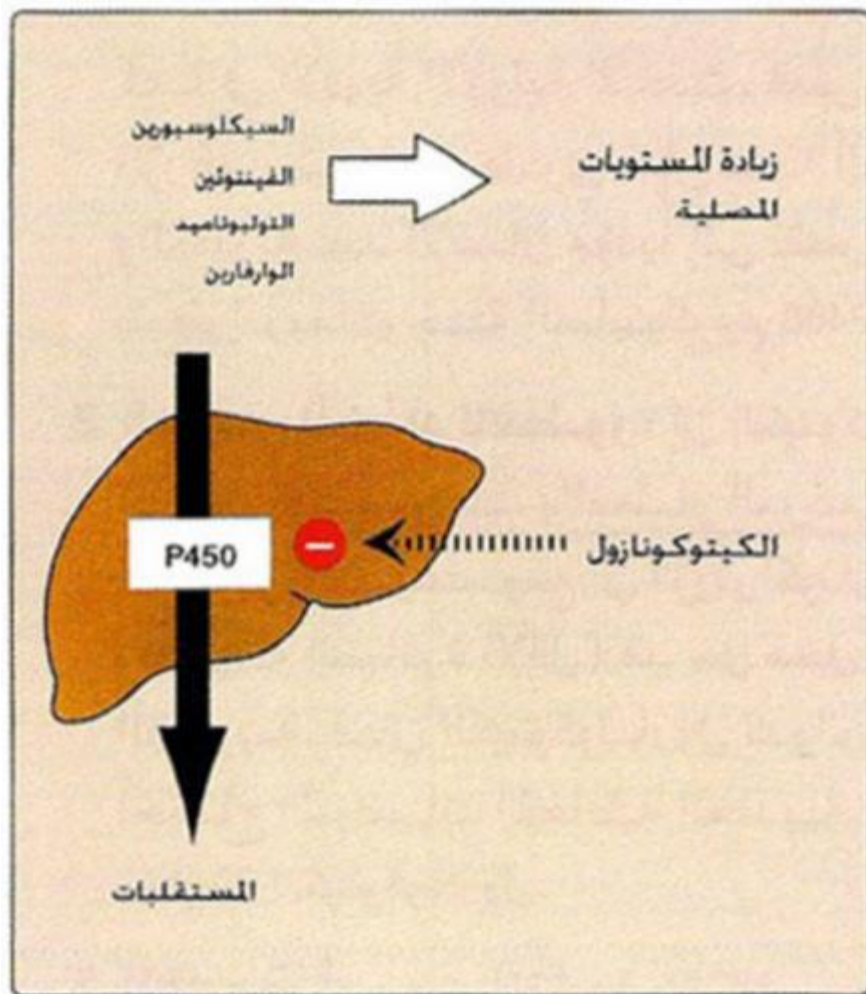
لا يدخل CSF.

يُستقلب بشكل كبير في الكبد.

يُطرح في الصفراء.



الكبتوكونازول



الشكل 10.35

يزيد الكيتوكونازول سمية الأدوية الأخرى عبر تثبيطه لجملة السيتوكروم P450.



الشكل 11.35

يجب ألا يعطى الأمفوتيريسين B والكيتوكونازول معاً.

تأثيراته الجانبية: Adverse effects

1. اضطرابات هضمية معتمدة على الجرعة:

غثيان، قهم (فقدان شهية)، إقياء.

2. تأثيرات صماوية★ على الغدد الصم:

فهو يحصر تركيب الأندروجين والستيروئيدات الكظرية مما يؤدي إلى نقص إنتاج
التستسترون والكورتيزون، وينتج عن هذه التأثيرات:
اضطرابات الحيض لدى الأنثى.
تثدي الرجل.
نقص الرغبة الجنسية.

3. التحسس allergies.

4. التهاب الكبد hepatitis.

5. مشوهٌ للجنين teratogenic :

تم اكتشاف هذا التأثير على حيوانات التجربة

فهو حتماً لا يُعطى للحوامل.

Fluconazole

مهم سريرياً فهو لا يسبب تأثيرات غذية، لأنه لا يثبط السيتوكروم المسؤولة عن تركيب الأندروجينات.

الحركة الدوائية:

ينفذ عبر CSF.
يُعطى فمويًا، ووريديًا.
امتصاصه جيد، ارتباطه بالبروتينات واستقلابه ضعيف.
يُطرح بالبول.
كما أنه يثبط السيتوكروم P450 ، مما يعزز سمية:
Phenytoin, tolbutamid, warfarin

التأثيرات الجانبية:

1. يسبب غثيان.
2. إقياء vomiting.
3. طفح rashes.
4. مشوهٌ للجنين teratogenic.

طيفه الفطري:

الدواء المفضل لـ :the drug of choice

1. داء المستخفيات Cryptococcus neoformans.
2. إنتان الدم بالمبيضات البيض candidemia.
3. الفطار الكرواني coccidiomycosis.
4. كل أشكال داء المبيضات الجلدي المخاطي.

Itraconazole

ذو طيف واسع broad antifungal spectrum

لا يملك تأثيرات جانبية صموية (على الغدد الصم).

الحركية الدوائية لهذا الدواء:

- ❖ يحتاج لوسط حمضي لذوبانه (مثل الكيتوكونازول).
- ❖ يزيد الطعام من توافره الحيوي.
- ❖ توزّعه وارتباطه بالبروتينات واسع.
- ❖ يُستقلّب بشكل واسع إلى مستقلّب فعال hydroxyitraconazole.

طيفة الفطري:

الدواء المفضل لمعالجة itraconazole is now the drug of choice for:

- ❖ الفطار البرعمي blastomycosis.
- ❖ الرشاشيات.
- ❖ داء الشعريات المبوغة proteomyces.
- ❖ الفطار نظير الكرواني paracoccidiomycosis.
- ❖ داء النوسجات histoplasmosis.

تداخلاته الدوائية:

❖ يثبط استقلاب كل من: مضادات التخثر الفموية، الستاتينات (خافضات الشحوم)، الكينيدين.

❖ الأدوية المحرصة للسيتوكروم p450 تزيد من استقلابه.

❖ يجب تجنب استعماله للحامل.

تأثيراته الجانبية Adverse effects:

	إقياء	غثيان Vomiting
	وذمة edema	طفح Rash
صداع Headache	ارتفاع الضغط Hypertension	نقص بوتاسيوم الدم Hypokalemia

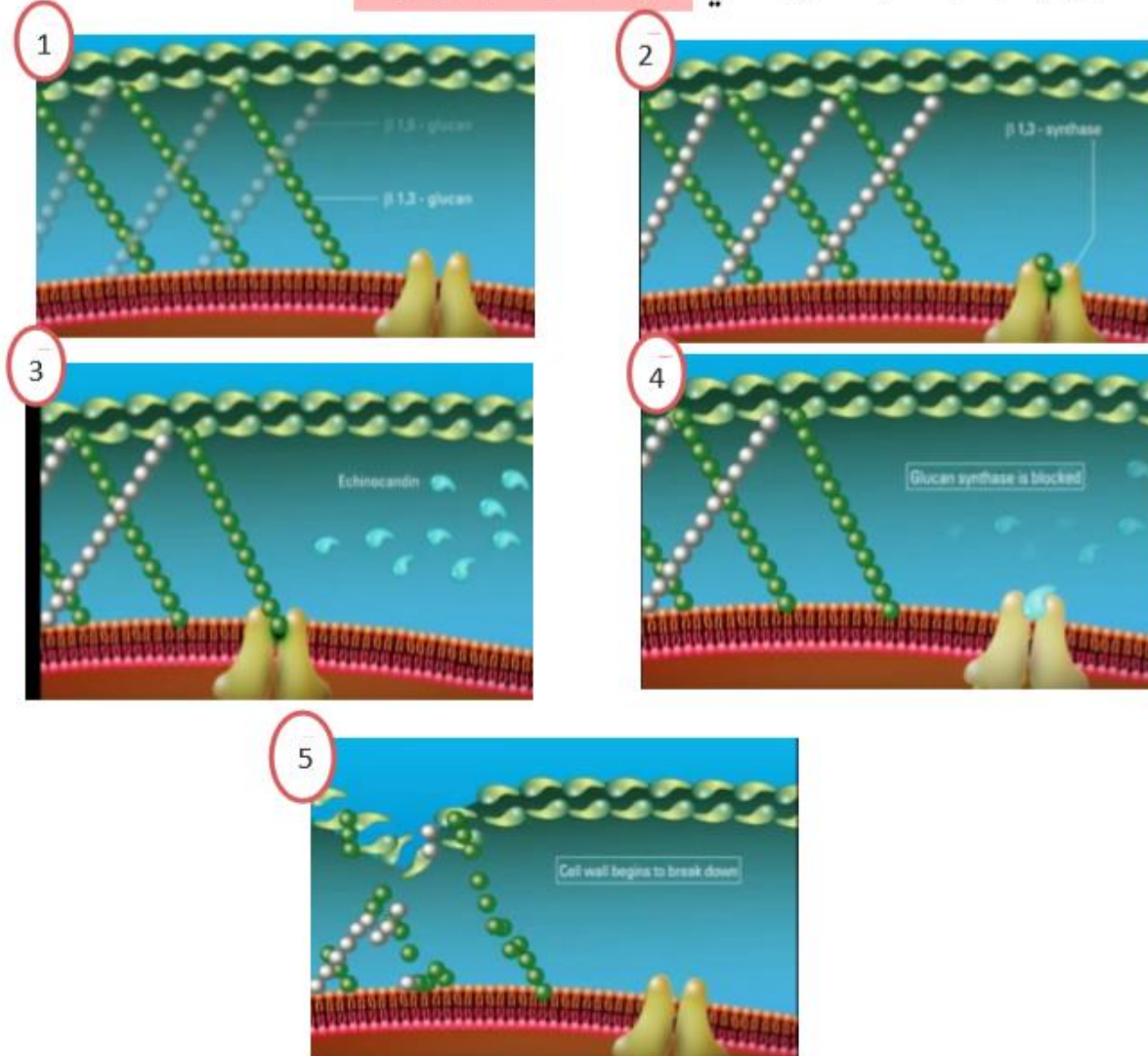
Echinocandins:

تضم مجموعة الـ Echinocandins :

Caspofungin – Micafungin – Anidulafungin

آلية عمل هذه المجموعة:

تقوم هذه المجموعة بتنشيط تركيب أنزيم β -glucan synthase (1,3) الذي يعد أحد الأنزيمات الضرورية لتشكيل الجدار الخلوي ← فينتج عن تنشيط ذلك الأنزيم تنشيط تركيب جدار الخلية ← وبالتالي تمرّق جدار الخلية وموتها.



طيفها الفطري:

فعالة ضد الرشاشيات والمبيضات فقط spectrum is limited to Aspergillus
and candida
ومنها سنتحدث عن:

Caspofungin

الحركة الدوائية:

- ♥ غير فعال عن طريق الفم.
- ♥ يرتبط ببروتينات المصل بشكل كبير.
- ♥ عمره النصفى 9-11 ساعة.
- ♥ يُستقلب ببطء، ويُطرح بالطريقين البولي والبرازي urinary and fecal routes
- ♥ Micafungin and Anidulafungin تُعطى وريدياً.

التأثيرات الجانبية:

يسبب الحمى – الطفح – الغثيان – التهاب الوريد
Adverse effects include fever, rash, nausea, and phlebitis.
لا يُشارك Caspofungin مع cyclosporine لأنه يرفع نسبة الأنزيمات الكبدية.

المجموعة المستخدمة في علاج الحالات الجلدية

تضم هذه المجموعة:

	Griseofulvin	Nystatin
Terbinafine	Clotrimazole	Terconazole
	Miconazole	Butoconazole

من مجموعة ال azole التي تستخدم موضعياً في حالات الفطور الشائعة

Miconazole, Clotrimazole, Butoconazole, Terconazole

من زمرة ال azole

تتسعمل موضعياً فقط بسبب سميّتها
Topically active drugs because
of their severe toxicity
آلية عملها تشبه آلية عمل الكيتوكونازول.

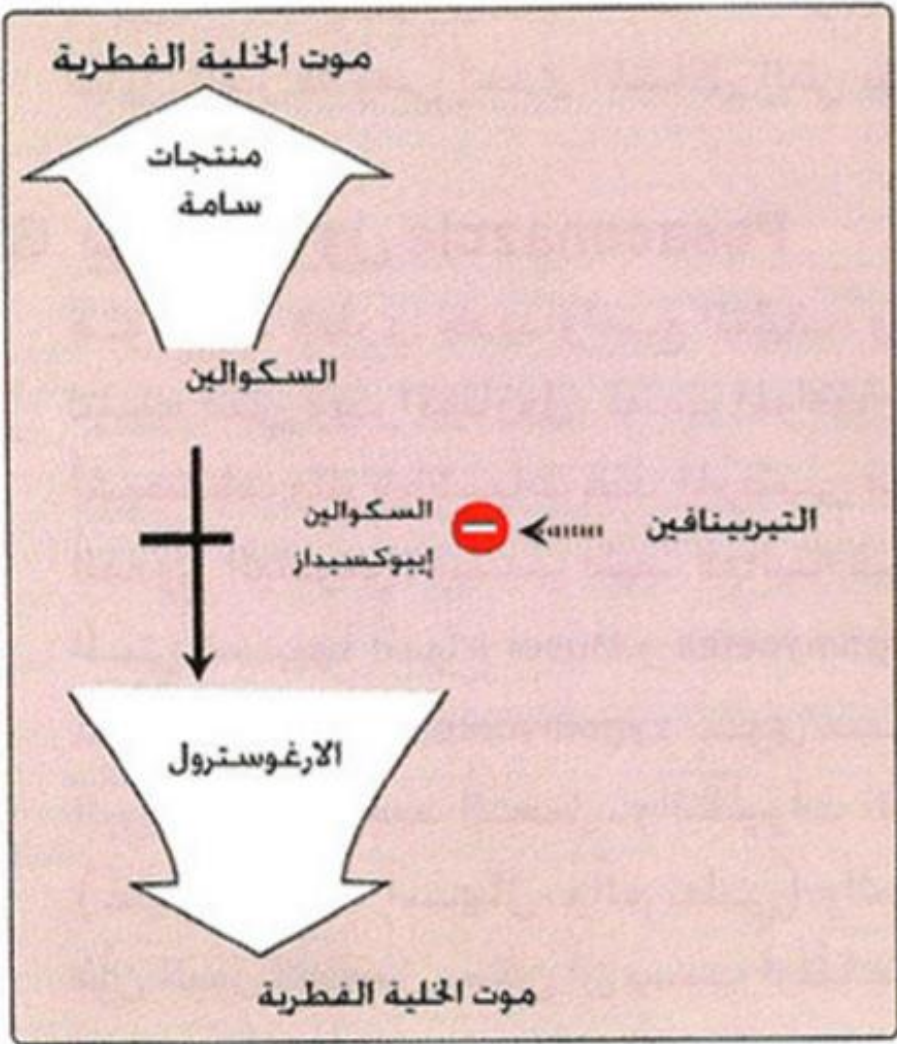
تسبب:

➤ التهاب جلدي تماسي contact dermatitis

➤ تخريش فرجي vulvar irritation

➤ وذمة edema.

Miconazole مثبّط فعال لاستقلاب Warfarin.

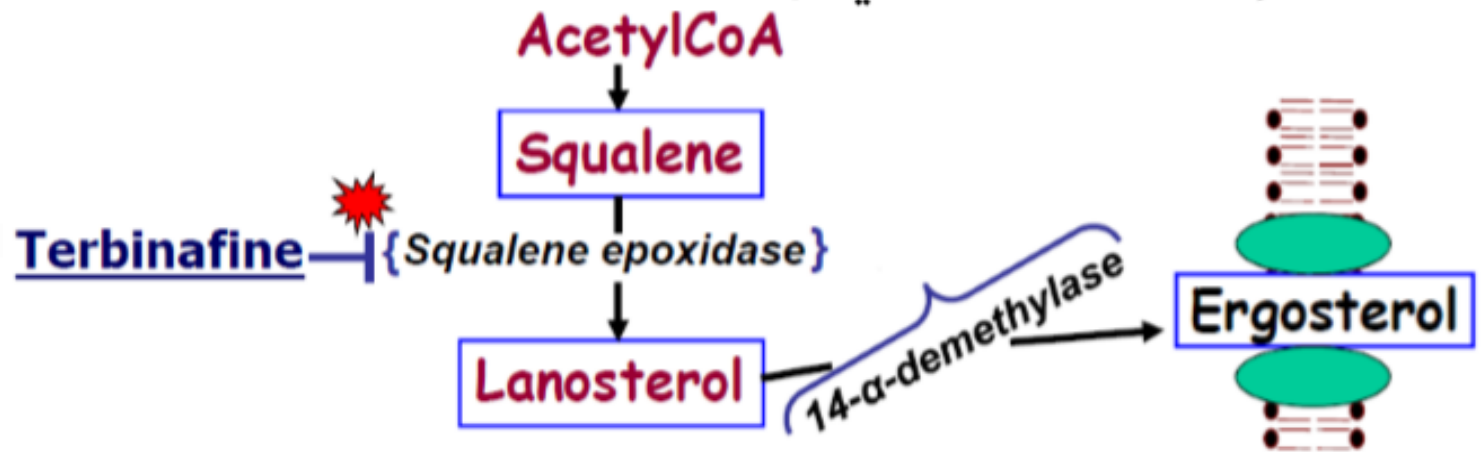


الشكل 13.35
آلية تأثير التيربينافين.

Terbinafine

آلية عمله:

يثبّط عمل أنزيم squalene epoxidase الذي يعد ضروري لاصطناع الأروغوستيرول، مما يؤدي إلى نقص اصطناع الأروغوستيرول وتراكم كمية كبيرة سمية من السكوالين، وهذا التراكم الكبير للسكوالين يؤدي إلى موت الخلية الفطرية.

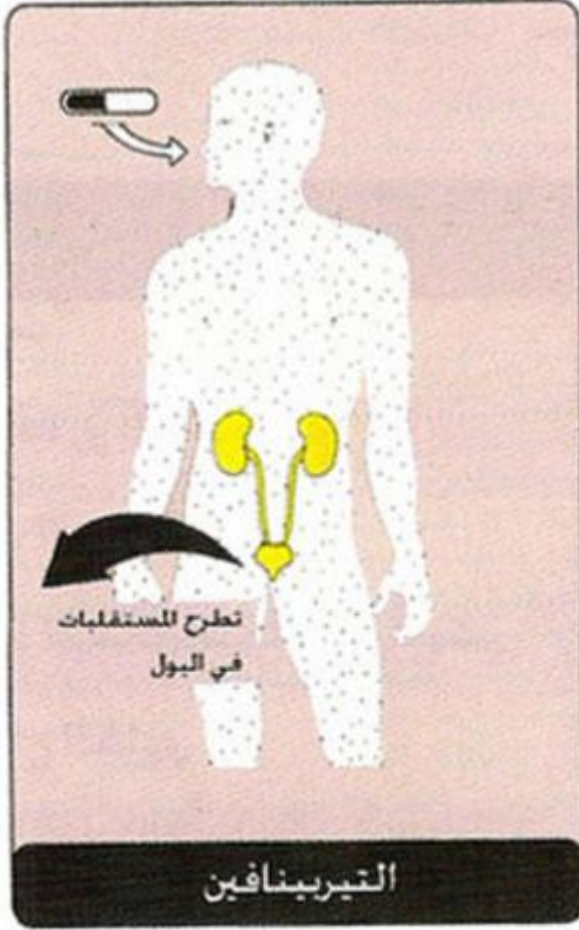


أما بالنسبة لتأثيره على الخلايا البشرية:

"يحتاج لجرعات أكبر لكي يثبّط الأنزيم البشري المطلوب لتركيب الكوليسترول."

استخداماته:

- ❖ هو دواء مبيد للفطور Fungicidal.
- ❖ هو الدواء المفضل لمعالجة فُطارات الأظافر، وهذه الأدوية تحتاج لفترة طويلة من العلاج ليعاود الظفر الجديد بالظهور.
- ❖ فعاليته محدودة بالفُطارات الجلدية والمبيضات.



الشكل 14.35

طريقة إعطاء ومصير التيربينافين.

الحركية الدوائية:

- ❖ جيد التحمل يستعمل لمدة 3 أشهر.
- ❖ فعال فمويًا.
- ❖ يرتبط 99% منه بالبروتين (تركيزه الحر منخفض).
- ❖ يترسب بالجلد والأظافر والنسيج الشحمي.

لا يعطى للمرضع.

- ❖ عمره النصفى 200-400 ساعة أي 8-13 يوم.
- ❖ استقلاب كبير ويطرح بالبول.

التأثيرات الجانبية Adverse effects:

- a. اضطرابات هضمية: إسهال – عسرة هضم – غثيان.
- b. صداع.
- c. طفح.
- d. اضطراب الذوق والرؤية Taste and visual disturbances.
- e. يسبب ارتفاع مستويات أنزيمات الكبد elevation in serum liver enzyme levels.
- f. يُنقص Rifampin مستوياته الدموية، بينما يزيد الـ Cimetidine.

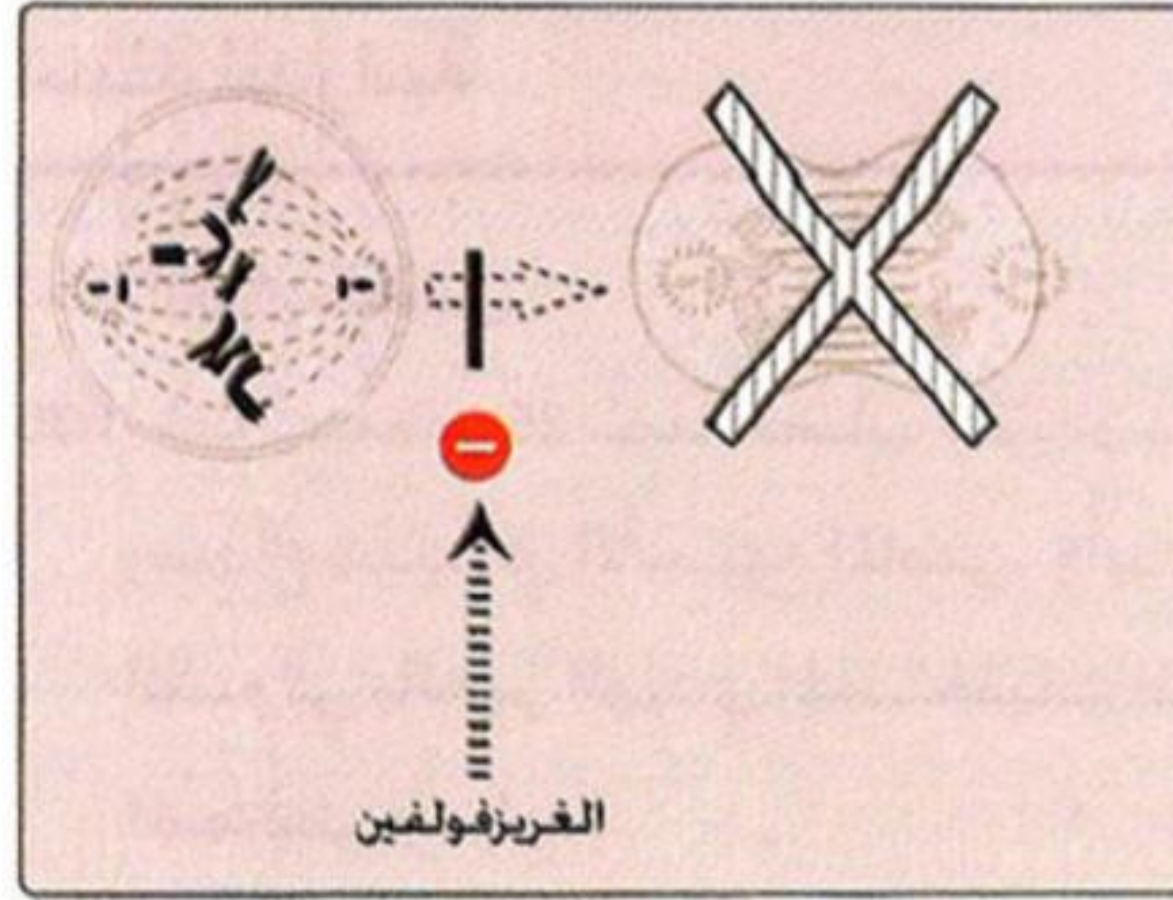
Griseofulvin

- ♥ كابح للفطور Fungistatic
- ♥ يُستَخدم لمعالجة فطارات الأظافر.
- ♥ يُستَخدم لمدة 6-12 شهر.
- ♥ يسبب عدد من التداخلات الدوائية نتيجة تحريضه لجملة السيتوكروم p450.

تم استبداله بـ Terbinafine.

- ♥ يتعزز الامتصاص بالوجبات الغنية بالدهن.
- ♥ يتراكم في الأنسجة الجديدة الحاوية على الكيراتين ←
- ♥ فيسبب اضطراب المغزل الانقسامى للخلايا الفطرية ←
- ♥ وبالتالي يثبط انقسام الفطور لمنع حدوث عدوى للأنسجة الجديدة 😊
- ♥ يرتبط مع الكيراتين الجديد ليحمي الجلد من الالتهاب الجديد.

تعتمد المعالجة على سرعة استبدال الظفر



الشكل 15.35

تثبيط الانقسام بواسطة الغريزفولفين.

Nystatin

(يتواجد بشكل حب، كريم، تحاميل نسائية)

- ♥ مضاد حيوي بولييني.
- ♥ يشبه الأمفوتيرسين بالبنية الكيميائية وآلية الفعل والمقاومة.
- ♥ لا يمتص فمويًا، يُطبَّق موضعياً في الفم وعلى الجلد، لا ينفع في الأمراض الهضمية.
- ♥ لا يُعطى حقناً.
- ♥ استعماله محدود بسبب سميته الجهازية، يقتصر على عداوى المبيضات البيض الموضعية.
- ♥ يُعطى فمويًا لمعالجة الأخماج بالمبيضات البيض الفموية.
- ♥ تأثيراته الجانبية نادرة لقلة امتصاصه.
- ♥ يُطرح بالبراز.