

## مضادات الفطور

### *Antifungal agents*

مضادات الفطور الموضعية *topical agents for dermatophytes*

المضادات الحيوية المضادة للفطور

مضادات الفطور النكليوزيدية

الأليل أمينات ومشتقاتها

مضادات الفطور الأزولية

### مقدمة عامة عن علم الفطور الطبي:

بالرغم من اكتشاف كون بعض الامراض تسببها فطور ممرضة قد سبق أعمال كل من كوخ وباستور مع الجراثيم الممرضة بسنوات عدة فإن علم الفطور الطبي قد بقي مهملًا مقابل التركيز على علم الجراثيم ولم يلقى اهتماماً إلا مؤخراً وذلك بسبب مايلي:

١- ندرة الامراض الخطيرة التي تسببها الفطور.

٢- الطبيعة الحميدة لمعظم الأمراض الفطرية.

٣- الحاجة لقاعدة مورفولوجية لتمييز هوية هذه البنى المعقدة نسبياً.

تقسم الامراض الفطرية إلى سطحية وعميقة. تتميز السطحية منها بكونها الاكثر شيوعاً وتسببها غالباً مجموعة من الفطور تدعى dermatophytes ويتضمن ذلك مجموعة متنوعة من tinea أو ringworm (السعفات) و التي تصيب الشعر والجريبات الشعرية وما بين المناطق او في الثنيات و الاماكن الخالية من الشعر والاطافر. تتميز الاصابات بكونها غير خطيرة ومحدودة. العامل الممرض ينتمي لفطور saprophytes (الرمية) مع مقدرة غير عادية على هضم الكيراتين !. على عكس الامراض الفطرية الجهازية فهذه الامراض معدية وتنتقل من مضيف لآخر كما في قدم الرياضي athlet's foot.

### الأمراض الفطرية الجهازية:

تتميز الامراض الفطرية العميقة بكونها ذات توزع بوغي وتكون شائعة في اجزاء جغرافية من العالم دون أخرى. وتسببها فطور مختلفة يوضحها الجدول التالي:

**TABLE 6.5 Clinical Types of Fungal Infection**

Type	Disease State	Causative Organism
Superficial infections	Tinea versicolor Piedra	<i>Pityrosporum orbiculare</i> <i>Trichosporon cutaneum</i> (white) <i>Piedraia hortae</i> (black)
Cutaneous infections	Ringworm of scalp, hairless skin, nails  Candidosis of skin, mucous membranes, nails; sometimes generalized	Dermatophytes, <i>Microsporum</i> , <i>Trichophyton</i> , <i>Epidermophyton</i> <i>Candida albicans</i> and related forms
Subcutaneous infections	Chromomycosis Mycotic mycetoma Entomophthoromycosis	<i>Fonsecaea</i> and related forms <i>Allescheria boydii</i> , <i>Madurella mycetoma</i> , etc. <i>Basidiobolus haptosporus</i> , <i>Conidiobolus coronatus</i>
Systemic infections	Histoplasmosis Blastomycosis Paracoccidioidomycosis Coccidioidomycosis Cryptococcosis Sporotrichosis Aspergillosis Mucormycosis Histoplasmosis duboisii	<i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Blastomyces dermatitidis</i> <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> <i>Coccidioides immitis</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Sporothrix schenckii</i> <i>Aspergillus fumigates</i> <i>Mucor</i> spp., <i>Absidia</i> spp., <i>Rhizopus</i> spp. <i>Histoplasma capsulatum</i> var. <i>duboisii</i>

تتميز العوامل الممرضة بكونها فطور رمية تسكن في التراب ولكنها قد تكيفت للعيش ضمن البيئة الداخلية للمضيف!. يعتبر الطريق الرئوي باستنشاق الأبواغ هو الشائع والذي قد يبدي أعراضاً مشابهة للرشح الشائع. في معظم الحالات ، لا تبدي هذه الأمراض لأي أعراض سريرية وقد تكتشف بالصدفة. يتعامل الجهاز المناعي معها ويغلفها او يرسل لها الخلايا العملاقة الشائعة في فرط التحسس من النمط IV. يمكن لبعض الاخماج أن تتطور لتصبح معممة ومنتشرة ومميتة.

#### الامراض الفطرية الانتهازية:

لقد تطورت مجموعة من الامراض الفطرية الانتهازية مؤخراً بسبب مايلي:

١- الاستخدام غير المضبوط لمضادات الجراثيم.

٢- العلاج الكيميائي للسرطان.

٣- العلاج الكورتيزونات.

٤- العلاج بالأشعة.

تسبب المعالجة السابقة تجريد المريض من الفلورا الطبيعية أو إضعاف الجهاز المناعي مما يسمح لبعض المتعضيات ذات الفوعة الضعيفة لتصبح ممرضة كما في حال مرض المبيضات الجهازية systemic candidiasis, aspergillosis. تعد خميرة المبيضات البيض candida albicans عاملاً انتهازياً شائعاً. تعتبر هذه الخميرة (yeast) من الفلورا الطبيعية وخاصة في المهبل وتصبح ممرضة عند استخدام موانع الحمل الفموية بشكل خاص.

من الامثلة على الامراض الانتهازية الفطرية: التهاب الفم الفطري بالمبيضات وهو شائع عند ذوي سوء التغذية ومرضى الإيدز. أيضاً، تطهير الامعاء بمضادات حيوية قبل الجراحة يسمح للفلورا الفطرية الطبيعية أن تصبح عالية الخمج.

## الامراض الفطرية الجلدية dermatophytose:

من الأمراض الفطرية الشائعة جداً والتي تصيب الطبقات المتقرنة من الجلد وملحقاتها كالشعر و الاظافر. تعتمد مقدرة هذه الفطور الإمراضية على خواصها الفيزيولوجية في هضم واستقلاب البروتينات المتقرنة غير المنحلة (الكيراتين). عند الإنسان : تكون أصناف trichophyton و microsporium و epidermophyton الاكثر شيوعاً.

The biochemical use of keratin is rare and is shared by the dermatophyte species of the family Gymnoascaceae, with only a few species of the family Onygenaceae, and certain tineae.

In humans, the genera *Trichophyton* (notably *T. rubrum* [nails, beard, smooth skin], *T. tonsurans* [scalp, beard, nails], *T. violaceum* [scalp, skin nails], *T. mentagrophytes* [commonest cause of athlete's foot], *T. verrucosum* [scalp, beard], and *T. rubrum* [psoriasis-like lesions of smooth skin, infections of nails]), *Microsporium* (*M. gypseum* [scalp], *M. fulvum* [scalp, hairless skin], and *M. canis* [scalp, hairless skin]), and *Epidermophyton* (eczema) contain the most common dermatophytes.

تسبب الأنماط السابقة ما يسمى بالسعفات والتي يلخصها الجدول التالي:

**TABLE 6.4** Locations of the Common Types of Tinea (Ringworm)

Type	Location
Tinea manuum	Hand
Tinea cruris	Groin
Tinea sycosis	Beard
Tinea capitis	Scalp
Tinea unguium	Nails

يسبب فطر *pityrosporum orbicular* لنمط آخر من السعفات ويسمى النخالية المبرقشة *tinea versicolor*.

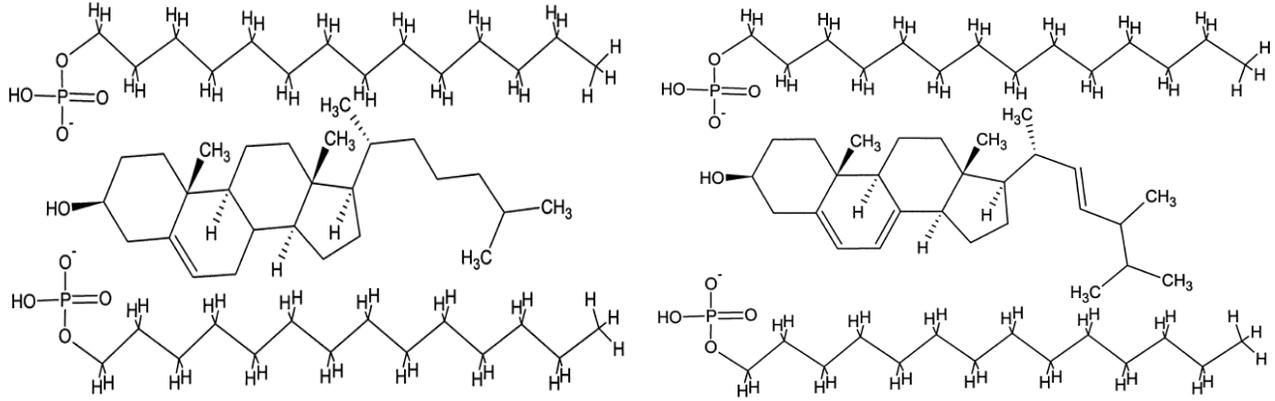
هناك أيضاً نمط من الأمراض الفطرية تحت الجلد *subcutaneous* وتتميز العوامل المسببة بكونها من الفطور الرمية و التي وصلت لتحت الجلد نتيجة رضوض. و يمكن العودة للجدول الاول لمعرفة بعض هذه الامراض.

مهما كان العامل الفطري الممرض (الجدول الاول) فإن المعالجة صعبة بسبب كون الفطور من حقيقيات النوى كما الثدييات وهي تملك لبني كيميائية حيوية وغشاء خلوي مشابه تقريباً. هذا يعني أن مضادات الفطور ستكون سامة أيضاً للخلية البشرية.

ومع ذلك فهناك فرق بسيط بين الغشاء الخلوي للفطر والبشر:

يتميز الغشاء الخلوي بكونه مكون من ليبيدات ثنائية الطبقة وهي غير قادرة على أن تاخذ وظيفتها وتكون متماسكة إلا بوجود الستيرويدات المنظرة ضمنها كعوامل مصلبة *stiffening agent*. يكون الرأس القطبي ممثلاً بمجموعة ٣ هيدروكسي أما الهيكل اللاقطبي فيتوافق تماماً مع السلسلة اللاقطبية للبيدات (انظر الشكل التالي).

يكون الستيروول عند الانسان هو الكوليستيروول و أما عند الفطور فيكون الارغوستيروول. في الحقيقة، لقد مكن التركيز في اصطناع وإيجاد عوامل مضادة للفطور بالاعتماد على هذا الفرق من تخفيف الآثار الجانبية السامة لمضادات الفطور.



الارغوستيرول منطراً ضمن الغشاء ثنائي الطبقة  
الكوليستيرون منطراً ضمن الغشاء ثنائي الطبقة  
(يتميز الارغوستيرول بوجود رابطتين مضاعفتين إضافيتين وجذر ميثيل)

سنبدأ الآن بتناول مضادات الفطور بشيء من التفصيل:

#### أولاً: مضادات الفطور الموضعية *topical agents for dermatophytes*

تسمى الامراض الفطرية الجلدية *dermatophytes* بالسعفات *tinea* أو *ringworm* ولما كان الجلد حاجزاً مانعاً لاختراق الأدوية فإنه يتم غالباً مشاركة بين العوامل الفطرية الموضعية ومادة حالة للتقرنات كحمض الصفصاف أو مركبات ألفا هيدروكسي.

#### الحموض الدسمة:

يوجد على سطح الجلد طبقة من الحموض الدسمة تدعى *sebum* وتشكل جزءاً من المناعة الطبيعية. ومن هنا كانت فكرة استخدام الحموض الدسمة كمضادات فطور سطحية ولو أنها ذات تأثير ضعيف. تمتلك الحموض الدسمة العالية نسبياً أو أملاحها ميزة كونها غير طيارة *nonvolatile* لدى تطبيقها على الجلد.

#### حمض بروبيونيك:

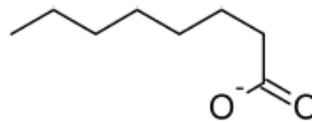
غير مهيج ولا سام وتستخدم أملاح الصوديوم والأمونيوم والكالسيوم كقاتلات فطور أيضاً. يتميز برائحة وصفية وينوب في الماء والكحول وتفضل أملاحه كونها عديمة الرائحة وغير طيارة.

#### بروبيونات الزنك:

ذواب في الماء وقليل الذوبان في الكحول. تستخدم كمضاد فطور ضمن اللزقات الطبية *adhesive tape*.

#### كابريلات الصوديوم:

تستخدم موضعياً لعلاج الأمراض الفطرية الجلدية التي تسببها المبيضات و أنماط *trichophyton* و *microsporum* و *epidermophyton* على شكل محلول ومرهم ومسحوق.

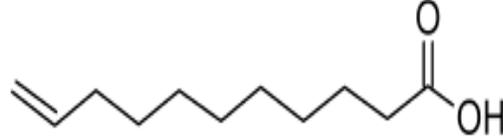


### كابريلات الزنك:

حساسية للرطوبة وغير ذواب في الماء او الكحول.

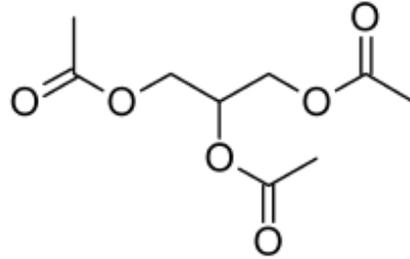
### حمض أنديسلينيك **undecylenic acid**:

يستحصل من تقطير زيت الخروع وغير ذواب في الماء. يوجد بتركيز ١٠% ضمن المستحلبات والمراهم ولا يطبق على الاغشية المخاطية كونه مخرش. يستخدم لعلاج قدم الرياضي.



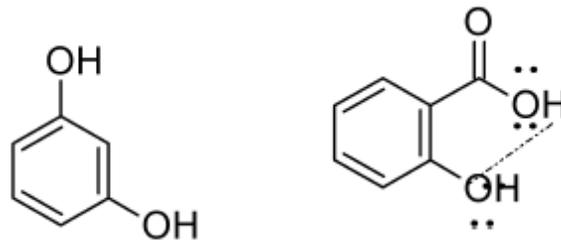
### ترياسيتين **triacetin** :

ثلاثي خلات الغليسرين، ذواب في الماء والكحول وتعود آلية تأثيره لتحرر حمض الخل بفعل الايستيراز.



### حمض الصفصاف مع الريزيرسينول **salicylic acid & resorcinol** :

يتميز بكونه حمض عطري قوي  $pKa$  2.5 مع خاصية مطهرة وحالة للكيراتين. قليل الذوبان في الماء مقارنة مع باراهيدروكسي بنزويك بسبب تشكيل رابطة هيدروجينية داخلية. يوجد على شكل بلورات إبرية بيضاء أو بلورات رقيقة. الريزورسينول: ذواب في الماء والكحول ويملك خاصية مطهرة وحالة للتقرنات.

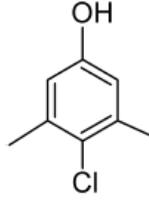


### حمض البنزويك **Benzoic acid**:

ضعيف النفوذية ويجب مزجه مع الريزيرسينول أو حمض الصفصاف (مرهم *Whitfiels's*)

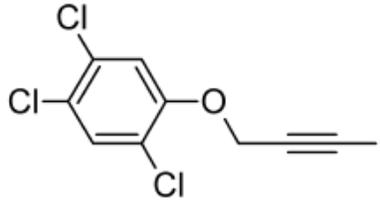
الفينولات: تتداخل هذه العوامل مع بناء غشاء الخلية الفطرية الحساسة لهذه العوامل :

باراكلوروميثاكسلينول: يستخدم لعلاج السعفات وضمن الشامبوات.



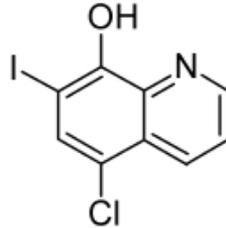
### هالوبروجين haloprogin:

ايتر يحوي كلوريد ويوديد ورابطة ثلاثية، يستخدم ضمن الكريمات والمحاليل بتركيز ١%، حساس للضوء ويجب الانتباه لثباتيته. كما ويسبب ألم أثناء التطبيق.



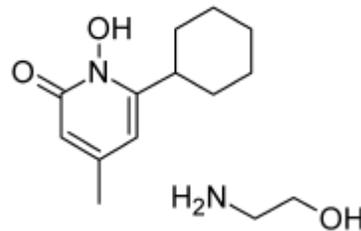
### كليوكينول clioquinol:

يسمى *vioform* يوجد على شكل كريم ومرهم بتركيز ٣% كما يستخدم مهلبياً لعلاج المشعرة المهبلية. يستخدم لعلاج قدم الرياضي والسعفة بين الثنيات *Jock itch*. كما ويشارك مع الهيدروكورتيزون.

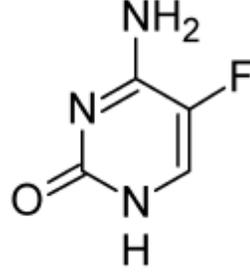


### سيكلوبيروكس أولامين *ciclopirox olamine*:

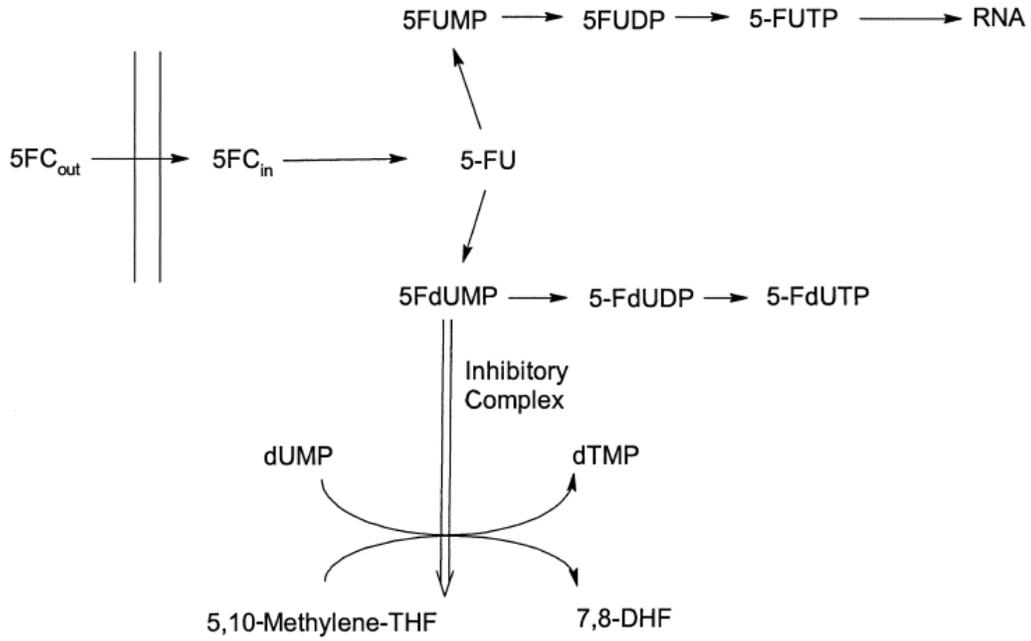
يستخدم موضعياً ضد معظم الفطور الجلدية والمبيضات الممرضة. يعتبر الدواء النوعي للمبيضات الجلدية والسعفات الرأسية والقدمية والنخالية المبرقشة يعتبر خط معالجة ثاني لعلاج سعفات الأظافر. يثبط نقل الحموض الامينية لداخل الخلية الفطرية بالتركيز الضعيفة و اما بالتركيز الأعلى فيسبب تضعع غشاء الخلية الفطرية. يستخدم بتركيز ١% على شكل ملح الايتانولاميني الذواب في الماء.



مضادات الفطور النكليوزيدية:  
فلوسيتوزين: ويرمز له 5FC



يعتبر عامل فطري فعال فموياً ضد الامراض الفطرية الجهازية الخطرة التي تسببها سلالات *Candida* و *Cryptococcus*. يمثل المخطط التالي آلية تأثير الفلوسيتوزين: يدخل 5FC للخلية الفطرية بالنقل الفعال باستخدام آلية إدخال البيريميدينات ثم يخضع لتفاعل نزع الامين بتفاعل أنزيمي يتوسطه *Cytosine deaminase* حيث ينتج 5FU (فلورويوراسيل) وهو المستقلب الفعال. يدخل المركب الأخير في اصطناع الريبونكليوتيدات الريبية والريبية منقوصة الأوكسجين. مما يسبب تثبيط اصطناع كل من RNA و DNA. (THF تتراهدروفولات).



يمكن ان تنتج مقاومة لهذا العامل وفق عدة مستويات:

١- نتيجة عدم نفوذية الغشاء الخلوي لـ 5FC.

٢- مستوى نزع الامين.

٣- مستوى تفاعل الفسفرة.

يتم تخفيض عامل المقاومة عن طريق المشاركة مع عديدات الألكن التي تسبب وجود ثقب ضمن الغشاء الخلوي للفطر مما يسمح بدخول 5FC إضافة لاستخدام جرعات منخفضة من العامل الفطري لتخفيف تطوير أي مقاومة تجاه الدواء.

## المضادات الحيوية المضادة للفطور:

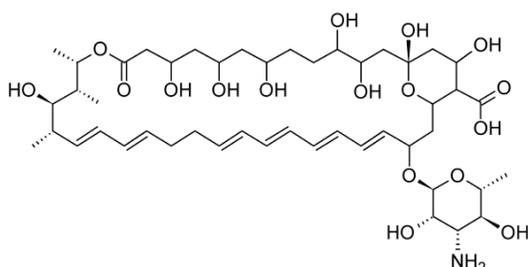
تتكون بكونها ذوات بنى معقدة ويمكن تصنيفها ضمن زمريتين:

عديدات الألكن *polyene*: لا يستخدم منها سوى ثلاث مركبات (أمفوتيري سين *B* و نيسيتاتين وناتاميسين).

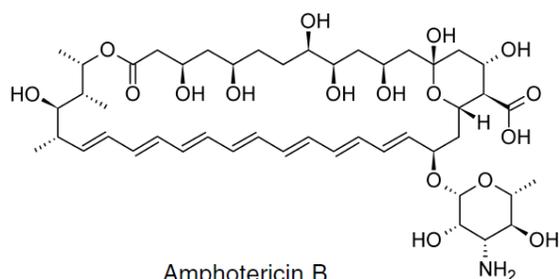
الزمرة الثانية: مركب وحيد هو غريزوفولفين.

## عديدات الألكن *polyene*:

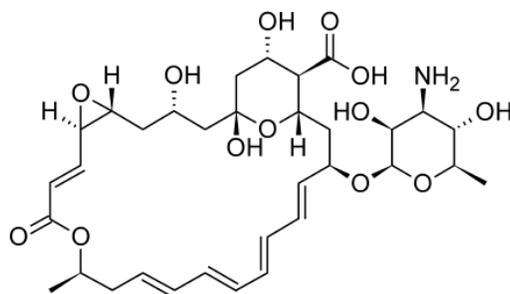
تم عزلها من أنواع بكتيريا توجد في التربة من عائلة *streptomyces*. تمتلك هذه البنى لنظام حلقة كبيرة لاكتونية حاوية على روابط مضاعفة مترافقة *conjugated double bonds*.



Nystatin



Amphotericin B



Natamycin

- يمكن تصنيف عديدات الألكن النافعة سريريا وفقاً لحجمها إلى قسمين تبعاً لحجمها:  
نظام حلقي من ٣٨ ضلع: الأمفوتيري سين *B* والنيسيتاتين.  
نظام حلقي من ٢٦ ضلع: الناتاميسين.
- يختلف عدد الروابط المضاعفة بين البولي ألكن من مركب لآخر:  
الأمفوتيري سين *B*: *heptaene* ، النيسيتاتين *hexaene* ، الناتاميسين *pentaene*.
- تمتلك البولي ألكن لسلسلة من زمر الهيدروكسيل على الجزء المشتق من الحمض كما تملك جزء غليكوزيدي يدعى *mycosamine* (دي أوكسي أمينو هكسوز).
- ليست فعالة ضمن البكتيريا ، الفيروسات والريكتيسيا. لكنها تملك فعالية ضد بعض الأولي كالليشمانيا.
- ذات طيف فطري واسع ضد الخمائر *yeast* والعفونات *mold* الممرضة و الفطور المسببة للأمراض الجلدية *dermatophytes*.
- تثبط التراكيز القليلة من البولي ألكن *in vitro* لكل من:

*Candida spp.*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *H. capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Mucor mucedo*, *Aspergillus fumigatus*, *Cephalosporium spp.*, and *Fusarium spp.*

- تتميز المعالجة الجهازية بهذه المركبات بصعوبات تتعلق بسمية هذه البنى وعدم ثباتيتها وقلة ذوابيتها في الماء ويعتبر الأمفوتيريسين B الوحيد من بينها الذي يعطى جهازياً وذلك ضمن صيغة صيدلانية حاوية على عامل فعال على السطح detergent و أما العوامل الأخرى فذات استخدام موضعي.
- تتميز البنية الفراغية لعديدات الالكن بشكل مشابه لجسم برميل ممثلاً بالبنية اللاقطبية وغطاء ممثلاً بالرأس القطبي (السكر) وبالتالي فإنها عندما تخترق غشاء الخلية الفطرية تتصرف كمكون زائف من مكونات الغشاء حيث ترتبط بالقرب من الارغوستيرول وتسبب تمزق الغشاء وتوقف الفعالية الانزيمية ضمن الغشاء وتسرب مكونات الخلية الفطرية ولا سيما شوارد البوتاسيوم حيث تم ملاحظة ذلك لدى تجريب الأمفوتيريسين B *in vitro*. أظهر هذا الدواء فعالية مثبطة للنمو الفطري بالتراكيز الضعيفة وفعالية قاتلة بالتراكيز الكبيرة مما يضع فرضية ان المركب بتراكيز صغيرة يرتبط بأنزيم غشائي مثل ATPase.

### الأمفوتيريسين B

- تم عزله عام ١٩٥٦ من actinomycete يدعى streptomyces nodosus في فنزويلا وقد تميزت المادة المعزولة وقتها بكونها حاوية على مادتين قابلتين للفصل حيث دعينا أمفوتيريسين A و B ومن ثم تبين أن الشكل B هو الشكل الأكثر فعالية.
- تكمن آلية التأثير بتفاعل الأمفوتيريسين B مع الارغوستيرول مما يشكل لتجمع ثابت على شكل قناة وهذا ما يسمح بتسرب محتويات الخلية الفطرية. تساهم الروابط الهيدروجينية الناجمة عن الكربوكسيل والهيدروكسيل والامين في تثبيت القناة وإبقائها مفتوحة. تعود سمية الأمفوتيريسين B لكونه يتفاعل مع الكوليستيرول بشكل مشابه.
- إن اسم الأمفوتيريسين مشتق من كونه حاوٍ على زمرة كاربوكسيل و أخرى أمين ومع ذلك فهو عديم الانحلال ضمن الماء كما انه ضعيف الذوبان ضمن المذيبات العضوية. تتميز أملاحه أيضاً بضعف ذوابيتها مما يعيق تقديمه جهازياً. للتغلب على الصعوبات السابقة فإن المركب يعطى على شكل مبعثر غرواني موقى ضمن مذيلات micelles من دي أوكسي كولات . هذا الشكل حساس للضوء والحرارة والملح والعوامل الفعالة على السطح.
- الاستخدام السريري ضد الاخماج الفطرية الخطيرة مثل:  
coccidioidomycosis and histoplasmosis, sporotrichosis, North American blastomycosis, cryptococcosis, mucormycosis, and aspergillosis.
- يطور ٨٠% من المرضى لسمية كلوية مما يستدعي وقف المعالجة. لا يعطى المركب عضلياً بل وريدياً وقد يسبب انحلال دموي بسبب مقدرته على تحرير الكوليستيرول من الكريات الحمر.
- تتم معالجة أخماج CNS الفطرية مثل cryptococcosis عن طريق مزج المستحضر مع السائل الدماغي الشوكي المستحصل عبر سرنغ بزل ثم إعادة حقن المزيج من نفس فتحة البزل.
- يوجد المستحضر على شكل جفافة Iyophylized cake powder حاوية على الأمفوتيريسين B ٥٠ ملغ مع دي أوكسي كولات ٤١ مغ والذي يحل ضمن ١٠ مل ماء. يجب هذا المستحضر حمايته من الضوء وأن يكون ضمن البراد وأما من أجل التسريب الوريدي فيستخدم محلول سكري وليس ملحي حتى لا تتفكك المذيلات micelles.

- من أجل تخفيف سمية الأمفوتيرييسين فقد تم وضع الاستراتيجية التالية: مزج الامفوتيرييسين مع حامل ليبيدي كما في المستحضرات التالية:

- Amphotericin B colloidal dispersion (**Amphocil, Amphocyte**), which contains nearly equal parts of the drug and cholesterol sulfate in a suspension of disklike particles;
- **Abelcet**, a 1:1 combination of amphotericin B with L- $\alpha$ -dimyristoylphosphatidylcholine (7 parts) and L- $\alpha$ -dimyristoylphosphatidylglycerol (3 parts) to create a suspension of ribbonlike sheets;
- liposomal amphotericin B (**AmBisome**), a small laminar vesicular preparation consisting of an approximately 1:10 molar ratio of amphotericin B and lipid (hydrogenated soy phosphatidyl choline, cholesterol, and distearoylphosphatidylcholine in a 10:5:4 ratio) for an aqueous suspension.

**التفسير:** الامفوتيرييسين B أكثر شراهة للحامل الليبيدي مقارنة مع الكوليستيرول ضمن الخلية البشرية. يتركز المستحضر ضمن البطانة الشبكية الداخلية وضمن النسيج للمفاوية والطحال والكبد والرئتين حيث يتواجد الفطر. ثم يتحرر المركب الفعال بفعل أنزيم الليباز. لقد أظهرت المركبات السابقة سمية كلوية قليلة كما ان الشكل الليبوزومي فعال ضد الخمج الرئوي بالرشاشيات pulmonary aspergillosis.

- يستخدم الامفوتيرييسين موضعياً لعلاج بعض الأصابات الجلدية والمخاطية بالمبيضات (كريم ومرهم ولوسيون ٣%) كما ويوجد مستعلق فموي ١٠% لعلاج التهاب البلعوم بالمبيضات.

## Nystatin

- تم عزله عام ١٩٥١ من actinomycete يدعى streptomyces noursei.
- يوجد على شكل مسحوق أصفر وهو قليل الذوبان في الماء والمذيبات العضوية كما انه غير ثابت في الرطوبة والحرارة والضوء.
- يسمى الجزء اللاسكري نيسستاتينوليد ويتميز بوجود ست روابط مضاعفة ( ٤ متجاورة مفصولة بزمرتي متيلين عن اثنتين متجاورتين).
- يحتوي المركب على زمرة كاربوكسيل وثمانية جذور هيدروكسيل ووظيفة لاكتون.
- تكتمل البنية بارتباط الجزء اللاسكري aglycon بالميكوزامين وقد تم تحديد هذه البنية المعقدة بأشعة X.
- لا يمتص النيسستاتين فمويًا كما أنه شديد السمية جهازياً بسبب عدم انحلاليته.
- يستخدم موضعياً لعلاج التهابات المعوية بالمبيضات كما يوجد على شكل مضغوطات مهبلية لعلاج التهاب المهبل بالمبيضات.
- يمكن ان يشارك مع التتراسكلين لمنع نمو الفطور الانتهازي.
- بالرغم من نقاوة المركب والمعرفة الجيدة ببنيته فإنه يعبر عنه بالوحدة وليس بالملغ (املغ يعادل ٢٠٠٠ وحدة وفقاً لـ USP).

## Natamycin

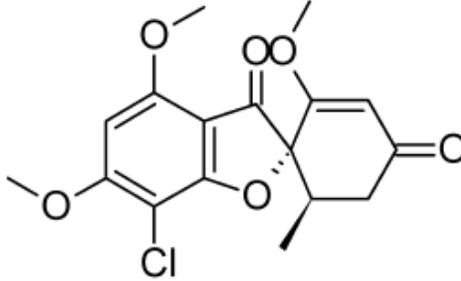
- تم عزله عام من streptomyces natalensis.
- يتميز بكونه الأضعف من سابقه حيث يتكون من حلقة ذات ٢٦ ضلع ويتميز بوجود الايبوكسيد.
- عدد الروابط المضاعفة ٥ من بينها أربعة مترافقة كما أنه مركب مذئذب amphoteric (وجود الكاربوكسيل والامين).

- يتميز الناتااميسين بكونه قاتل ومثبط بالتراكيز الصغيرة حيث يسبب تسرب البوتاسيوم وتحلل الغشاء الخلوي بينما البولي ألكن الأكبر مثبطة بالتراكيز الصغيرة وقاتلة بالكبيرة.
- فعال ضمن الخيطيات *filamentous fungi* و انواع الرشاشيات والمكنسيات والسيفالوسبوريوم و *fusarium*.
- يستخدم كمعلق عيني ٥% لعلاج التهاب الملتحمة الفطري *fungus conjunctivitis* والتهاب القرنية *keratitis* والتهاب الجفن *blepharitis*.

#### مضادات فطور اخرى من زمرة المضادات الحيوية:

#### غريزوفولفين Grisofulvin

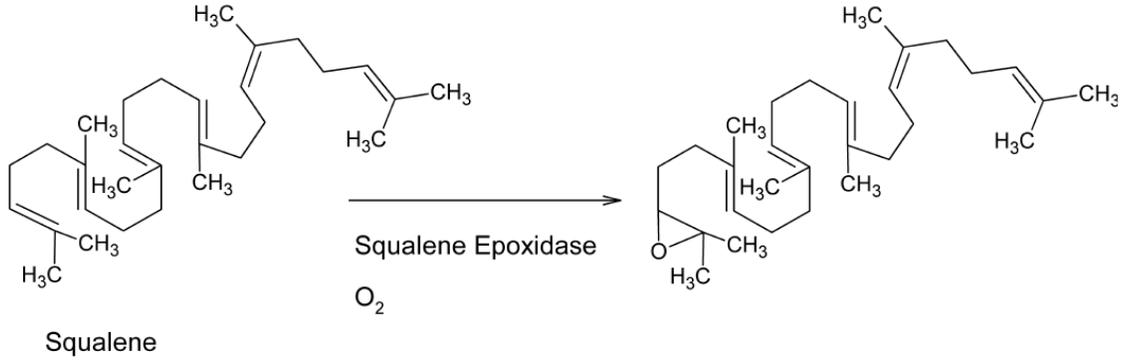
- تم الحصول عليه من الفطر المكنسي *penicillium grisofulvum* وقد استخدم في البداية لعلاج الفطور التي تصيب النباتات *curling factor*.
- في عام ١٩٥٩ تم إدخاله جهازياً لعلاج السعفات *tinea*.



- يتميز بوجود بنية سبيرو و *spiro*. قليل الذوبان بالماء وجيد الذوبان في المذيبات العضوية كما أنه جيد الثبات عندما يكون جافاً.
- تم استخدامه جهازياً لعلاج سعفات الجلد والشعر والأظافر التي تسببها انواع *T و M و E*. يصل بعد إعطائه جهازياً إلى الخلايا المولدة للكيراتين حيث يعتبر مثبطاً للنمو الفطري. يحتاج علاج سعفة الأظافر لعدة أشهر بسبب النمو البطئ لهذه النسج.
- لا يملك فعالية مضادة للبكتيريا وغير فعال ضد النخالية المبرقشة.
- يتميز يتوافر حيوي ضعيف ويتم تحسين امتصاصه عن طريق استخدام تقنية التنعيم *micronized grisofulvin* حيث يزداد الامتصاص كلما صغر حجم الجزيئات بسبب ازدياد الانحلالية كما أن تقنية التنعيم الفائق أثبتت امتصاصاً أفضل بمقدار الثلث مما سمح بتخفيض الجرعة بنفس المقدار. يفضل إعطاء الدواء مع طعام دسم لتحسين الامتصاص.
- تعود السمية الانتقائية للغريزوفولفين لمقدرته على التركيز ضمن الكيراتين حيث تتغذى عليه الفطور الجلدية.

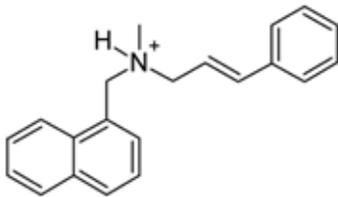
## الأليل أمينات ومشتقاتها allylamines & related compounds:

تم اكتشافها نتيجة دراسات مكثفة لعلاقات البنية بالتأثير أثناء البحث عن مضادات فطرية آلية التأثير: تتداخل مع مرحلة مبكرة من الاصطناع الحيوي للارغوستيرول حيث تثبط أنزيم سكوالين ايبوكسيداز الضروري لاصطناع نواة الستيروول مما يسبب تراكم السكوالين وعدم اصطناع الارغوستيرول وبالتالي عدم ثبات غشاء الخلية الفطرية (تأثير قاتل للفطور الجلدية إلا انه مثبط نمو للخمائر الممرضة كالمبيضات). يعتبر الأليل أمين مثبط ضعيف للسكوالين ايبوكسيداز البشري إلا أن اصطناع الكوليستيرول لا يتأثر لدى الثدييات.

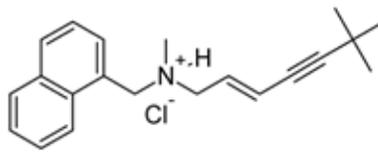


يطبق النافتيبين والتيربينافين موضعياً لعلاج سعفة القدم والمغبن والجسد الذي تسببها *T. rubrum* و *E. floccosum*. التولنافات ليس من الاليل امين ولكنه يصنف معها بسبب تثبيطه للسكوالين ايبوكسيداز كما ويمتلك طيف مشابه. تتميز هذه المركبات بكونها أسس ضعيفة كما ان أملاحها ضعيفة الانحلال بالماء.

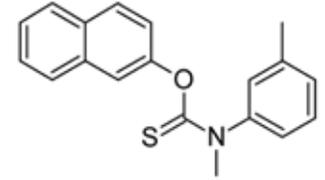
النافتيبين هيدروكلوريد **naftifine hydrochloride**: يستخدم على شكل كريم او جيل ١% لعلاج قدم الرياضي وسعفات المغبن وأحياناً لعلاج النخالية المبرقشة.



نافتيبين



تيربينافين



تولنافات

تيربينافين هيدروكلورايد **terbinafine hydrochloride**: متوفر بشكل كريم ١% للتطبيق الموضعي كما أنه أكثر فعالية من النافتيبين يمكن استخدامه بالطريق الفموي لعلاج سعفة الأظافر.

التولنافات **tolnaftate**: عبارة عن ثيوايستر لـ *B naphthol* وهو قاتل فطري ضد الفطور الجلدية ويستخدم ضمن الكريمات والرذاذات والمحاليل والجيل. يتم مقياسه بمطياقية فوق البنفسجي عند طول موجة ٢٥٧ بعد حله بالميتانول.

## مضادات الفطور الأزولية Azole antifungal agents

تعتبر مضادات فطور صناعية وتمتلك انتقائية سمية للفطر دون الإنسان. حسب نوع الأزول فيمكن علاج أخماج تتراوح من الأمراض الجلدية الفطرية وحتى الأخماج العميقة الخطرة. يتركز البحث حالياً على إيجاد أزولات مخترقة للحاجز الوعائي الدماغي BBB. تمثل المركبات الأولى مثل كلوتريمازول و ميكونازول لبنى مشتقة من ايميدازول ومن ثم تبين أن استخدام مشتقات تريازول *triazoles* (مشابه *Bioisoster*) هو الأفضل.

تعتبر الازولات فعالة ضد الأخماج الفطرية السطحية والتي تصيب الأغشية المخاطية كما أنها فعالة ضد خمائر المبيضات. من جهة أخرى تبدي الازولات فعالية ضد الأخماج الجهازية بالخمائر مثل النوسجات.

**آلية التأثير:** التراكيز المرتفعة تبدي تأثيراً قاتلاً وأما التراكيز المنخفضة فهي مثبطة للنمو. يترافق التأثير القاتل بتخريب الغشاء الخلوي وفقدان مكونات خلوية رئيسية مثل الحموض الأمينية وشوارد البوتاسيوم أما التأثير المثبط فيترافق مع تثبيط الأنزيمات الغشائية. تعتبر أنزيمات سيتوكروم *p450* ، لانوستيرول ١٤ ألفا دي ميتيلاز هدفاً محتملاً لهذه المركبات. يمتلك السيتوكروم بنية هيم والتي تحتوي حديد في بنيتها وبالتالي فإن أزواج الالكترونات الأساسية لحقات الأزوت تحتل هذا الموقع مما يمنع عمل الانزيم مما يثبط بالنتيجة اصطناع الايرغوستيرول كما في المخطط:

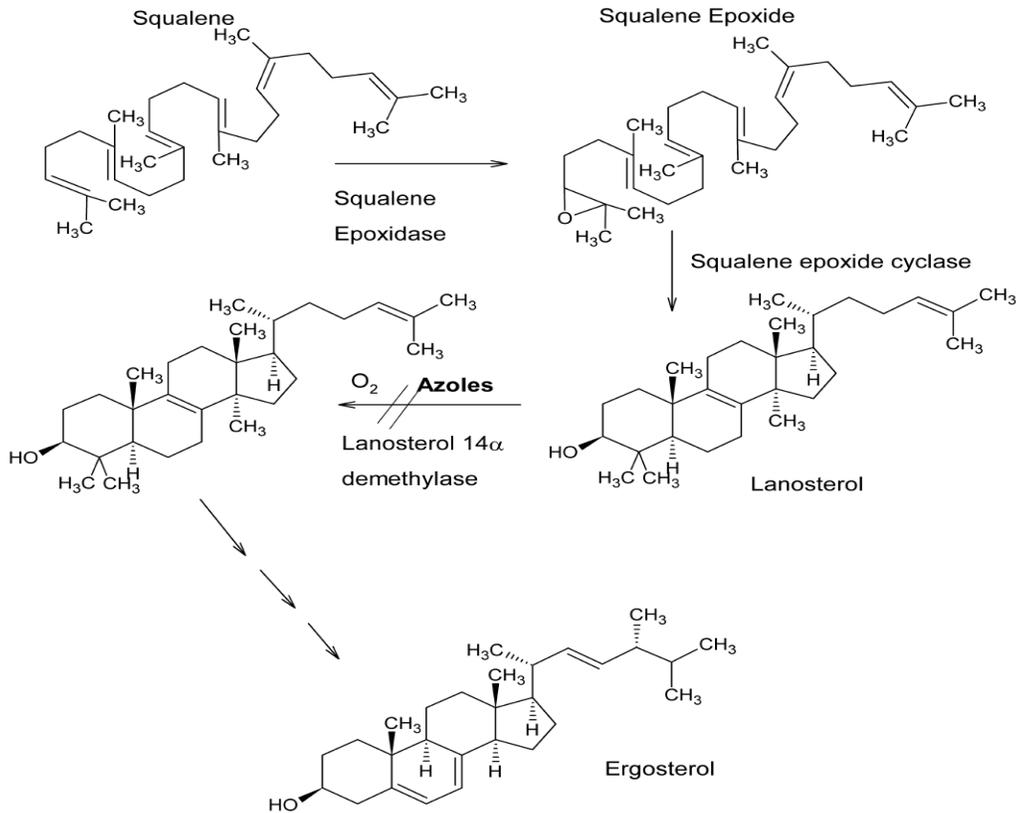


Figure 6.5 • The inhibitory action of azole antifungal agents on the lanosterol 14- $\alpha$ -demethylase reaction.

تثبط الازولات لأنزيم لانوستيرول دي ميتيلاز البشري الضروري لاصطناع الكوليستيرول إلا أن ذلك يحتاج لتراكيز أعلى مما يعطي انتقائية للفطور مقابل الإنسان. تتميز التريازولات بسمية كبدية أقل بسبب ضعف الألفة للسيتوكروم لدى الثدييات مقارنة مع الايميدازولات.

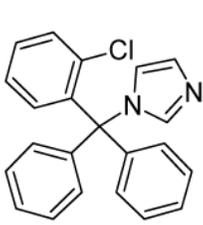
### علاقة البنية بالتأثير:

- ✓ تتطلب البنية وجود نواة أساسية ضعيفة (الايמידازول أو التريازول  $Pka$  6.5-6.8) مرتبطة برابط نتروجين-كربون إلى بقية البنية.
- ✓ يرتبط أزوت الأميدين (٣ في الايמידازول و ٤ في التريازول) بحديد الهيم ضمن انزيم السيتوكروم  $P450$  مما يثبط تنشيط الأوكسجين الجزيئي ويمنع أكسدة الركيزة الستيروئيدية.
- ✓ تمتلك الأزولات الفعالة لعدة نوى عطرية ويجب كون واحدة على الأقل أن تكون مستبدلة بهالوجين وتعتبر ذرة الفلور الأفضل.
- ✓ ينتج الاستبدال في الموقع ٢ أو ٤،٢ لمركبات فعالة أما الاستبدال في مواقع أخرى فيفقد المركب فعاليته.
- ✓ في الحقيقة فإن الجزء اللاقطبي الكبير في الأزولات يحاكي لركيزة الأنزيم (لانوستيرول) في الشكل والحجم.
- ✓ تعتبر الأزولات ذوابة في الدسم وغير ذوابة في الماء باستثناء فلوكونازول الذي يملك حلقتي تريازول مما يسمح بإعطائه وريدياً.

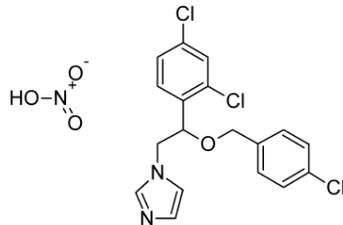
### أهم المركبات:

**كلوتريمازول *Clotrimazol***: يستعمل موضعياً لعلاج السعفات والمبيضات كما يستخدم لعلاج النخالية المبرقشة.

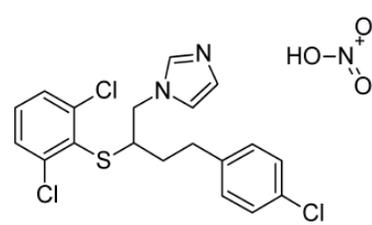
يوجد على شكل كريم ١% ومحلول ضمن  $PEG 400$  وجيل كما و يوجد على شكل كريم مهبلي ومضغوطات مهبلية ١٠٠ و ٥٠٠ ملغ كما انه شديد الثبات ويملك عمر على الرف لـ ٥ سنوات.  
لا يستخدم فموياً وغير مناسب للعلاج جهازياً.



كلوتريمازول



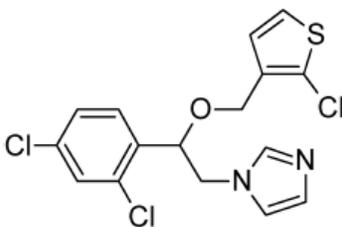
ميكونازول نترات



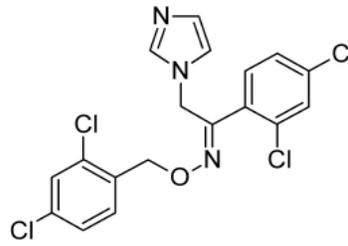
بوتوكونازول

الايكونازول نترات *econazol nitrate*: ضعيف الذوبان في الماء ويستخدم بشكل كريم موضعي ١% لعلاج السعفات والتهاب الجلد بالمبيضات.

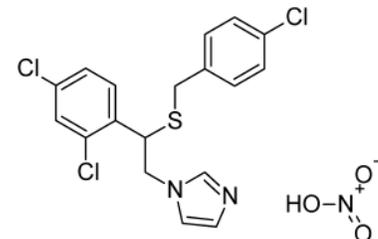
بوتوكونازول نترات *butoconazol nitrate*: فعال لعلاج التهاب المهبل بالمبيضات بشكل كريم ٢%.



tioconazole



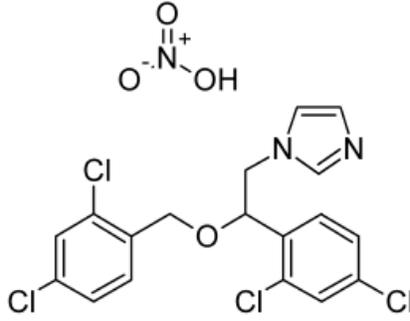
oxiconazole nitrate



Sulconazol nitrate

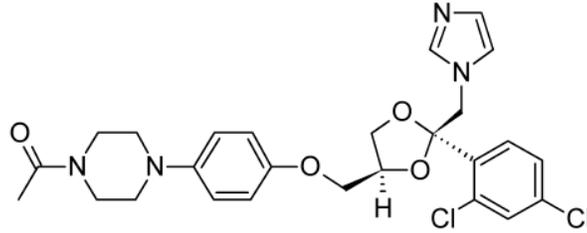
يتميز أوكسي كونازول بوجود وظيفة أوكسيم اما تيوكونازول فهو أكثر فعالية من الأزولات الاخرى لعلاج *torulopsis glabrata* ويوجد على شكل مرهم مهبلي ٦,٥% لعلاج التهاب المهبل الفطري بالمبيضات.

## ميكونازول نترات *miconazole vitrate*:



يوجد الشكل الحر بشكل قابل للحقن ممزوجاً مع بولي ايتلين غليكول وزيت الخروع ويستخدم لعلاج الاخماج الجهازية العميقة. يوجد أيضاً بشكل مسحوق ومحلول وكريم وكريمات مهبلية وبيوض ويحتاج التأثير الموضعي لتراكيز ٢%.

## كيٲوكونازول *ketoconazole*:



- ✓ ايميدازول واسع الطيف لعلاج الڤتانات الفطرية الجهازية.
- ✓ أساس ضعيف وقليل الذوبان في الماء.
- ✓ يعتمد توافره الحيوي على قيمة *pH* حمضية وبالتالي فإن مضادات الحموضة وحاصرات *H2* ومضادات الكولينرجية تقلل من امتصاصه. يستقلب إلى شكل غير فعال وي طرح بشكل أساسي بالطريق الكبدي المعوي. كما يرتبط بنسبة ٩٥% بروتينات البلازما.
- ✓ تعود السمية الكبدية لتثبيط اصطناع الكوليستيرول إضافة إلى أن الجرعات العالية تقلل من مستوى التيستوستيرون والكورتيزون مما يثبط السيٲوكروم ٤٥٠ الضروري لاصطناع الهرمونات الستيروئيدية. وبما ان الكيٲوكونازول يثبط للسيٲوكروم اوكسيداز فإنه يجب الحذر عند إعطاء مركبات تستقلب بهذا الهرمون كالفينيتوين والسيكلوسبورين وتيرفينادين كما أنه يزيد من خافضات السكر الفموية ومضادات التخثر الكومارينية.
- ✓ يعتبر الكيٲوكونازول مزيجاً من أربع مماكبات فراقية *diasosteromers* ولا تمتلك جميعها نفس الفعالية.
- ✓ يستخدم لعلاج الڤتانات الفطرية الجهازية مثل :

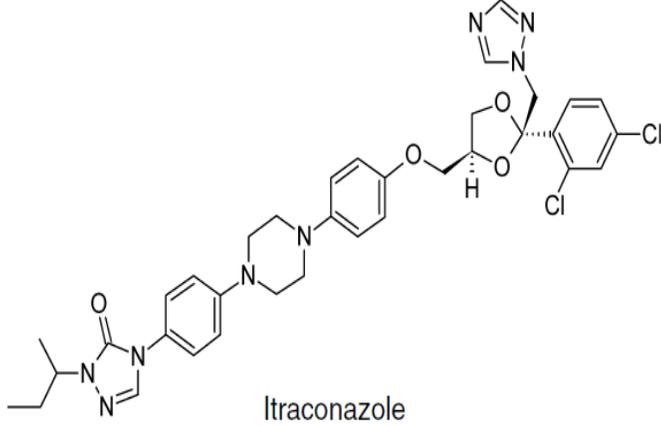
candidiasis (including oral thrush and the chronic mucocutaneous form), coccidioidomycosis, blastomycosis, histoplasmosis, chromomycosis, and paracoccidioidomycosis.

- ✓ يستخدم لعلاج الأمراض الفطرية الجلدية الراجعة التي لا تستجيب للعلاج الموضعي ولا الفموي بالغريزوفولفين.
- ✓ لا يجوز استخدام الكيٲوكونازول والبولي ألكن في آن واحد حيث يعاكس أحدهما الآخر.
- ✓ يستخدم الكيٲوكونازول ضمن الشامبوهات لعلاج سعفات الرأس وبشكل موضعي ٢% لعلاج المبيضات الجلدية.

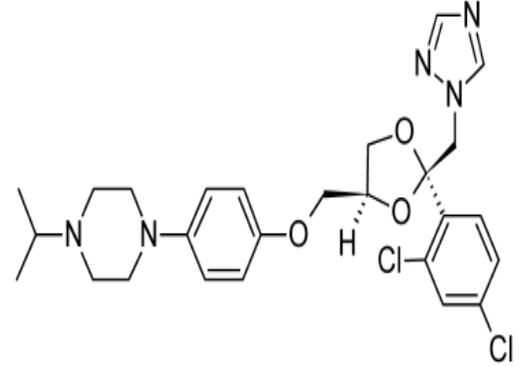
✓ تتم المقايسة بحل المركب ضمن حمض الخل الثلجي وميثيل ايتيل كيتون ثم تقايس في وسط لا مائي من بيركلوريك ٠,١ ن.

### المركبات التالية من زمرة تريازول:

**تيركونازول Terconazole:** يستخدم لعلاج التهابات المهبل الفطرية بالمبيضات على شكل كريم ٠,٤% أو ٠,٨% لمدة علاج ٣ أو ٧ أيام أو على شكل تحاميل مهبلية تحوي ٨٠ ملغ. يختلف عن كيتوكونازول بوجود حلقة تريازول وعدم وجود مجموعة كيتون.



Itraconazole

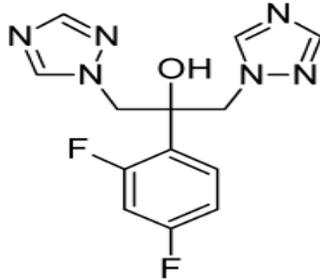


Terconazole

### **ايتراكونازول Itraconazole:**

- ✓ يحتوي حلقتي تريازول إحداها ضعيفة القلوية والاخرى غير قلوية (تريازول ٣ ون).
- ✓ فعال فمويًا ويعتبر بديلاً جيداً للكيتوكونازول وهو اكثر فعالية وتحملًا منه.
- ✓ يتم امتصاصه بشكل أفضل في بيئة حامضة إذا ما أعطي فمويًا كما يزيد الطعام من امتصاصه فيما تقلل مضادات الحموضة ومضادات H2 من توافره الحيوي. يرتبط بروتين البلازما بنسبة ٩٩% كما ويستقلب في الكبد ولا ينطرح الشكل الحر عبر البول وبالتالي لا يتم تعديل الجرعة في حال الفشل الكلوي.
- ✓ يستخدم لعلاج الأخماج الفطرية العميقة.
- ✓ لا يسبب سمية كبدية ولا تثبيطاً للكظر او التيستستيرون بالجرعات العلاجية.
- ✓ يثبط السيوكروم أوكسيداز P450 وبالتالي يزيد من تراكيز مضادات الهستامين (تيرفينادين وأستيميزول).

### **فلوكونازول Fluconazole:**



✓ ذواب في الماء، ثنائي التريازول واسع الطيف ويتميز بوجود ذرتي فلور على حلقة البنزن.

- ✓ يعطى فموياً أو ووريدياً بشكله الأساس الحر ٢ملغ/ ١ مل محلول معادل للتواتر ملحي أو ٥% ديكستروز.
- ✓ توافره الحيوي جيد بسبب انحلاله بالماء والعائد لوجود حلقتي أساس ضعيف مما يعدل من خاصية محبة الدسم العائدة لحلقة دي فلوروبنزن كما ان امتصاصه لا يتأثر بحموضة المعدة ولا بالطعام (على خلاف الكيتوكونازول والايترakonazol).
- ✓ يصل نصف العمر حتى ٣٤ ساعة كما ويصل للسائل الدماغي الشوكي *CSF*.
- ✓ يرتبط ببروتين البلازما بنسبة ١٠% وينطرح بالبول بشكله الحر ولا يخضع للاستقلاب بالكبد.
- ✓ يتداخل مع كل من خافضات اسكر الفموية والسيكلوسبورين بسبب تثبيط السيتوكروم *P450* ولا يتداخل مع اصطناع الكورتيزون و الأندروجين.
- ✓ يستخدم لعلاج داء المبيضات العميق والمريئي والبلعومي.
- ✓ يستخدم لعلاج داء المخفيات السحائي *cryptococcal meningitis* والوقاية منه في مرضى الإيدز.

انتهت المحاضرة