جامعة حماة

كلية الطب البيطري

مقرر علم الأدوية

المحاضر الأولى

الأدوية المضـــــــادة للفطـــــور

Antifungal Drugs

الدكتورة سلوى الدبس

العام الدراسي 2020

تُـدعى الأمـراض الخمجيـة التـي تسـببها الفطـور بالفطـارات Mycoses وهـي غالبـاً أمـراض مزمنـة، والفطـور هـي كائنـات حقيقيـة النـوى وتملـك جـداراً خلويـاً صـلباً مكونـاً بشـكل رئيسـي مـن مـادة الكيتـين بخـلاف البكتريـا التـي يكـون المكـون الرئيسـي للجـدار الخلـوي فيهـا هـو الببتيـدوغيكان، يحتـوي غشـاء الخليـة الفطريـة علـى الأرغوسـتيرول ولـيس علـى الكولسـترول الموجـود فـي خلايـا الثديات، تقسم الأخماج الفطرية إلى قسمين:

أخماج فطرية خارجية (جلدية).

أخماج فطرية تحت جلدية وجهازية وهي الأخطر.

كمـا تُقسـم الفطـور إلـى الخمـائر Yeast ومنهـا المبيضـات البـيض candida albicans، والعفن ومنها فطور الرشاشيات Aspergillus

الإصـابة بـالفطور تسـبب العديـد مـن المشـاكل الحقليـة فـي تربيـة الحيـوان وهـذه المشاكل يمكن تقسيمها بشكل أساسي الى قسمين رئيسين وهما:

أولاً: الأمـراض الفطريـة والتـي تنـتج عـن غـزو الفطـور لجسـم الحيـوان أو أي عضو من أعضائه الداخلية أو الخارجية.

ثانيـاً: التسـممات الفطريـة والتـي تنـتج عـن دخـول السـموم التـي تفرزهـا الفطـور إلى جسم الحيوان.

وهـذه الفطـور والسـموم الفطريـة تسـبب الخسـائر الكبيـرة فـي تربيـة الحيـوان وتصـيب الحبـوب المخزنـة فتقلـل مـن قيمتهـا الغذائيـة حيـث تعتبـر الإصـابة بـالفطور والسـموم الفطريـة بمثابـه البوابـة لـدى الحيـوان فعنـد الإصـابة بهـا تفـتح المجال لأى مسبب مرضي آخر ليغزو جسم الحيوان.

وتـؤدي إلـى ضـعف الشـهية وانخفـاض اسـتهلاك الغـذاء وانخفـاض نسـبة التحويـل وتسـيئ لنوعيـة اللحـم ، وزيـادة فرصـة الإصـابة بـالأمراض الفيروسـية والبكتيرية وغيرها من العوامل الممرضة.

بالإضـافة لـذلك فـإن معالجـة الإصـابات الفطريـة تعتبـر أصـعب مـن معالجـة الإصـابات البكتيريـة وتسـتغرق فتـرة طويلـة للشـفاء، وذلـك لأن الفطـور تنمـو بـبطء والخليـة الفطريـة تتميـز بحيويـة عاليـة ونشـاط اسـتقلابي جيـد وتبقـى فـي الأنسـجة الحيـة لفتـرات طويلـة صـامدة أمـام العوامـل الفيزيائيـة والكيميائيـة المختلفة.

مضادات الفطور:

تقسم مضادات الفطور حسب آلية تأثيرها على الخلية الفطرية إلى:

1-مضـادات الفطـور التـي تثبـط تشـكل الكيتـين فـي جـدار الخليـة الفطريـة: Chiten Synthase Inhibitions

يتواجد الكيتين في جدار الخلية الفطرية وبعد غيابه تصبح عرضة لتسرب محتوياتها والموت، من أهم المضادات الفطرية التي تعمل على تثبيط تركيب الكيتين هي: كاسـبوفنجين(Caspofungin)، كريـزوفلفين(Kreseofolvin)، نيكومايسـين (Nikkomycin) وبولي أوكسين (Polyoxins).

2-مضـادات الفطـور التـي تـؤثر علـى الغشـاء السيتوبلاسـمي للخليـة الفطريـة (تثبـط أو تمنع اصطناع الأرجوستيرول) وتقسم بدورها إلى:

أ: مضادات الفطور البولينية: تؤثر على الغشاء السيتوبلازمي للخلية الفطرية حيث ترتبط مع الأرجوستيرول ونتيجة هذا الارتباط يحدث تخريب لغشاء الخلية الفطرية

وتتشكل ثقوب فيه مما يؤدي لموت الخلية الفطرية، وهي تضم كل من المضادات الفطرية التالية: النستاتين Nystatin، الأمفوتيراسين ب Amphotercin B، الناتامايسين Natamicin وبيماريسين Pimaricin.

ب: مضادات الفطور الآزولية وثلاثية الآزول: وهي مركبات كيميائية عضوية مشتقة من عائلة الأميدازول وهي تمنع تصنيع الأرجوستيرول اللازم لبناء غشاء الخلية الفطرية من خلال ثبيط تشكل الأنزيمات اللازمة له والتي تعتمد على السيتوكروم P450 كما تعمل على تعطيل أنزيمات الأكسدة في الخلية الفطرية مما يؤدي إلى تجمع الدهون الفوسفورية ضمن الخلية وبالتالي موتها. وهي تضم كل من المضادات الفطرية التالية:

ميكونازولMicoconazole، كيتوكونازول Ketoconazoie، ايكوكونازولEcoconazole،أوكسي كونازولOxiconazole، سول كونازولSulconazole، تيوكونازولTioconazole، فلوكونازولLUCONAZOLE، كلوتريمازول Clotrimazole.

ج. مضادات الفطور التي تثبط انقسام الخلية الفطرية وتثبط تشكل الأحماض النووية (DNA,RNA): مثل فلوسيتوزين Flucytosin .

د: مضادت الفطور الببتيدية: AntiFungal Peptides

تثبط النمو عند الفطور من خلال تثبيط تصنيع البروتين مما يؤدي إلى تحليل وتخريب الغشاء السيتوبلازمي أو من خلال تأثيرها على السيتوبلازما الخلوية أو من خلال تأثيرها على النواة. مثال عليها:

باسيلومايسين (Bacillomycin)، سيرينجوتوكسين (Syringiotoxins)،

سيباسيدين (Cepacidines)

التصنيف الآخر لمضادات الفطور هو:

أولاً- مركبات قديمة مثل:

- سلفات النحاس: (التوتة الزرقاء).
- مركبات الزئبق: مثل كلور الزئبق وأوكسيد الزئبق الأصفر و ثاني يودور الزئبق.
- مركبات الكبريت: مثل المونوسالفيوران والريزوسينول.
- الأصباغ: مثل صبغة الجنشيانا وصبغة الروزأنيلين.

ثانياً- مركبات الحديثة:

- الأحماض الدهنية مثل حمض البروبيونيك وحمض الخل وحمض الفوسفوريك، حمض البيوتريك، حمض البالميتيك.
- مضادات حيوية مثل النيستاتين والكريزوفلفين والناتامايسين والأمفوتيراسين ب.
- مركبات طاردات الديدان مثل البندازول والإيفرمكتين.
- المعادن الطينية مثل البنتونايت والزيولايت والسبيولايت.

سنتحدث بشيء من التفصيل عن بعض مضادات الفطور:

أولاً: النستاتين.

هو واحد من أقدم المضادات الفطرية الحيوية من فئة البوليينات (Polyenes) تم استخلاصه من الفطور العقدية Streptomyces noursei يستخدم ضد طيف واسع من الفطور والخمائر ويتميز بفعالية عالية ضد الفطور الجلدية والفطور التي تصيب الأغشية المخاطية، وأيضاً

الفطور التي تصيب القناة الهضمية، يستخدم بشكل خاص للوقاية والعلاج من الفطور التالية:

المبيضات البيض (*Candida albicans*)

وفطر الرشاشيات (Aspergillus)

الكروانية المتماثلة (Coccidioides immitis)

والمكورات المستخفية *(Cryptococcus neoformans)*

والنوسجات المغمدة *(Histoplasma capsulatem)*

والجذريات (Rhizopus) لكنه لايؤثر في حالة الإصابة بفطر القراع.

- يؤثر النستاتين على الغشاء الخلوي للخلية الفطرية حيث يرتبط مع الستيرولات (الارجوستيرول) مما يغير بنفاذية الغشاء الخلوي ويسبب خروج شوارد البوتاسيوم لخارج الخلية وبالتالي موتها.
- لا يمتص النستاتين من الأنبوب الهضمي ويطرح معظمه من المستقيم دون أن يُحدث تغيرات عليه.
- يستعمل موضعياً لمعالجة الإصابات الفطرية التي تصيب الأغشية المخاطية والجلد والأذن.
- ويستعمل عن طريق الفم لعلاج إصابات الجهاز الهضمي.
- ويستعمل أيضاً لعلاج الاصابات الفطرية التناسلية على هيئة مراهم أو تحاميل مهبلية.
- لا يُعطى عن طرق الحقن لأنه شديد السمية على الأنسجة الداخلية.
- يستعمل عند إصابة الدواجن بالفطور والسموم الفطرية بجرعة 100غ/ طن العلف.
- بعض مركبات النستاتين تحتوي كمية عالية من الكالسيوم لذلك لا تُعطى مع التتراسكلين؛ لأنه يحول دون امتصاص التتراسكلين من الأمعاء.

ثانياً: الأمفوترسين ب.

- مضاد حيوي فطري طبيعي يفرزه فطر Actinomyces nodosus يتميز بالتأثير على عدد كبير من الاصابات الفطرية (الرشاشيات، المبيضات،القراع، المكورات الخفية، المنسجات، العفن، الشعرية المبوغة)، له تأثير ضد بروتزوا الدم والكوكسيديا، ويعتبر الخيار الأول في علاج الأخماج الفطرية المهددة للحياة.
- له تأثير مثبط للنمو الفطري إلا أنه يتحول إلى تأثير قاتل لبعض الزمر الفطرية عند زيادة الجرعة، يؤثر الامفوترسين ب على الغشاء الخلوي للخلية الفطرية من خلال الارتباط مع الارجوستيرول الموجود في الغشاء الخلوي للخلية الفطرية
- ضعيف الامتصاص من الأمعاء لذلك يُعطى عن طرق التسريب الوريدي البطيء.
- من تأثيراته الجانبية أنه يسبب فشلاً كلوياً، بسبب تأثيره السام على النفرونات الكلوية، وقد يسبب التهاب موضع الحقن(التهاب وريدي خثاري)، فقر دم، هبوط في الضغط، اضطراب شوارد البدن، قيء، ارتفاع في درجة الحرارة، ونظراً للسمية الشديدة التي يسببها الأمفوترسين ب فإنه لا يعطى إلا في الاصابات الفطرية الشديدة وضمن جرعات دقيقة.
- التداخلات الدوائية: يُنصح بعدم مشاركة الأمفوترسين ب مع الأدوية التي تُطرح من الكلية مثل الأمينوغلوكوسيدات (الجنتاميسين، الستربتومايسين، الكاناميسين، أميكاسين، النيومايسين)، كما يتعارض مع الببتيدات مثلالكولستين. وله تضاد دوائي مع ميكونازول.

ثالثاً: الكريزوفلفين.

- هو مضاد حيوي يفرزه فطر Pencillium nigricans
- يتداخل مع بلمرة بروتين الخلية الفطرية حيث له تأثير مثبط لاصطناعه، كما يُثبط عملية انقسام الخلية الفطرية.
- له تأثير ضد الجراثيم، يستخدم لعلاج معظم أنواع الفطور، فعال ضد القراع.
- يمتص بسرعة من الأنبوب الهضمي وبعد امتصاصه يتجمع في النسيج تحت الجلد وفي العضلات والكبد ويبدي تأثيره العلاجي.
- سمية الكريزوفلفين ضعيفة قد يؤدي إلى اندفاعات جلدية، واضطرابات هضمية على شكل قهم، تقيؤ، اسهال، ونقص في عدد الكريات البيضاء.
- يستقلب الكريزوفلفين في الكبد.
- لايُعطى للحوامل لأن له تأثير مشوه للأجنة.
- يسبب تثبيط في تشكل الحيوانات المنوية.
- اعطاء الكريزوفلفين مع مركب فينوباربيتال يسبب انخفاض في مستوى تركيز الكريزوفلفين في الدم، وبالتالي عند اعطائهما مع بعضهما يجب تعديل جرعة الكريزوفلفين.

رابعاً: زمرة الآزولات Azole Antifungals

تتألف هذه الزمرة من صنفين مختلفين من الأدوية:

1- **مشتقات الأميدازول:** تُعطى موضعياً في علاج الأمراض الفطرية الجلدية أهمها (الكيتوكونازول، ميكونازول، كلوتريمازول).

2- **مشـــتقات التريـــازول:** تُعطـى جهازيـاً فـي الوقايـة والعـلاج مـن الأخماج الجلدية والجهازية، أهمها(فلوكونازول وإيتراكونازول)

ملاحظـــة: تتشـابه جميـع مشـتقات الآزول فـي آليـة عملهـا وطيـف فعاليتها' لكنها تختلف في حرائكها الدوائية واستخداماتها العلاجية.

الكيتوكونازول: يزيد من نفاذية الغشاء الخلوي للخلية الفطرية مسبباً عيب وخطأ استقلابي ثانوي مما يؤدي لتثبيط النمو في الخلية الفطرية.

له تأثير ضد معظم الفطور الداخلية والخارجية، ومخبرياً له تأثير ضد المكورات العنقودية الذهبية والبشروية، النوكارديا، المكورة المعوية، وأنماط فيروس الحلأ البسيط.

وبسبب السمية البسيطة للكيتوكونازول بالمقارنة مع الأمفوترسين ب فإنه يستعمل من أجل علاج العديد من الاصابات الفطرية.

يُعطى عن طريق الفم ويصل الدواء لقمة تركيزه في الدم بعد(1-4) ساعات، بعد امتصاصه من الفم ينتشر الى الصفراء، اللعاب، البول، السائل المفصلي، صملاخ الأذن، وإلى الجهاز العصبي المركزي، ويتواجد بتراكيز عالية في الكبد. يتعزز امتصاص الكيتوكونازول في الوسط الحمضي لذلك يفضل عدم اعطاء مضادات الحموضة مع الكيتوكونازول.

من تأثيراته الجانبية حدوث تخريب شديد في الكبد وتشوهات خلقية في أثناء مرحلة الحمل وقصوور فشر الكظر.

نترات المايكونازول مشابه للكيتوكونازول يؤثر على الغشاء الخلوي للخلية الفطرية.

له تأثير مضاد للجراثيم ايجابية الغرام.

يستعمل بصورة كريم وغسول لعلاج حالات الاصابة بالقراع عند الكلاب والقطط تستمر المعالجة 2-6 أسابيع ليتم القضاء على الفطور.

خامساً: سلفات النحاس.

هي عبارة عن بلورات زرقاء ناصعة تحتوي على خمسة جزيئات من الماء عديمة الرائحة طعمها قابض تنحل بسهولة في الماء، وتنحل بصعوبة في الميثانول لكنها لاتنحل في الإيتانول وهي عبارة عن مضاد قوي للفطريات والميكروبات الضارة، المحاليل المركزة من سلفات النحاس لها تأثير كاوي للأغشية المخاطية ومخثر للبروتين، أما المحاليل المخففة لها تأثير قابض ومعقم للأنسجة، وهي تستعمل موضعياً عن طريق المس على الجلد بتركيز (2-5)% على شكل محلول أو عجينة، كما تستعمل داخلياً مع الأحماض العضوية لمعالجة الفطور الداخلية، عن طريق الماء بتركيز(25-50) ملغ/لتر ماء، وعن طريق العلف بتركيز50-100غ/طن العلف.

تعد سلفات النحاس المصدر الأفضل من بين مصادر النحاس لإضافتها إلى الخلطة العلفية لقدرتها على تحفيز آليات النمو، ولكلفتها المنخفضة، وتوفر مصادرها التجارية كما تستخدم سلفات النحاس كمواد مطهرة مضادة للفطريات والأحياء الدقيقة الضارة خاصة الكلوستريديا، ومن ميزات سلفات النحاس انها لا تسبب أية مقاومة من الميكروب ضدها، أي لا يحدث أية مناعة تجاهها للميكروب وهذا ما يطلق عليه bacterial resistance. كما وتعتبر سلفات النحاس واحدة من أكثر المواد الكيميائية فعالية ضد المسببات المرضية لذلك فهي تستخدم بشكل كبير في البرك وأحواض تربية الأسماك لتعقيم المياه ومنع نمو الطحالب والأعشاب المائية وللقضاء على الطفيليات والبكتريا والفطور والإصابات المرضية المسببة من قبل الأوالي.

لها تأثير ضد القراع تستخدم على هيئة مرهم أو عجينة بتركيز 5%، أو بصورة محلول مائي بتركيز 1-2%.

لها تأثير قابض وكاوٍ تستعمل مع الأحماض العضوية لعلاج الفطور الداخلية عن طريق الماء بتركيز 10غ/200 لتر ماء، أو عن طريق العلف بتركيز 100غ/طن علف.

سادساً: الأحماض العضوية.

مثل حمض البنزوئيك وحمض السالسيليك، حمض الفوسفوريك، حمض الخل.

لها تأثير قاتل على الفطور سواء الخارجية أو الداخلية من خلال خفض درجة PH الوسط، بحيث تجعل الوسط غير مناسب لنمو الفطور والجراثيم.

تعطى الأحماض العضوية بالمشاركة مع سيليكات الألمنيوم بمقدار 1-2 كغ/ طن العلف.

سابعاً: المونوسالفيوران.

يستعمل خارجياً كمبيد حشري لهامات الجرب والاصابات الفطرية الجلدية عند الأرانب وبقية الحيوانات.

ثامناً: سيليكات الألمنيوم الثلاثية.

مضاد للسموم الفطرية وسموم الجراثيم بطريق الادمصاص سواء كان ذلك في الأمعاء أو في العلف.

تغير من طبيعة السم الفطري أو الجرثومي فيزيائياً أو كيميائياً بحيث يفقد السم الفطري تأثيره السمي ولا يستطيع النفوذ عبر جدار الأمعاء وبذلك تنجو كل الأجهزة من تأثيرات السم الفطري المتعددة التي قد تصل إلى الجهاز المناعي.

تاسعاً: المعادن الطينية.

تشمل الزيولايت، والسيبولايت وهي تتحد من السموم الفطرية وتجعلها غير قابلة للامتصاص، جرعتها 1-2 كغ/طن العلف.

عاشراً: الإيفرمكتين.

له تأثير ضد الديدان الأسطوانية والطفيليات الخارجية وله تأثير ملحوظ على الفطور الخارجية وله استعمال واسع.

الحادي عشر: النتروفورفيورال.

يستعمل لمعالجة الاصابات الجرثومية الثانوية ويفيد في الفطور الجلدية وخاصة المونيلا، له تأثير فعال ضد الجراثيم، يستعمل موضعياً مرة في اليوم لمعالجة الإصابات الفطرية الجلدية والجرب.