المحاضرة الخامسة

الأدوية المضادة للفطريات Anti- fungal Drugs

الدكتورة سلوى الدبس

العام الدراسي 2022-2023

العدوى الفطرية Fungal Infections:

الفطريات هي كائنات سوية النوى تمتلك جداراً خلوياً صلباً، يتألف من الكيتين بدلاً من الببتيدوجليكان في الجرثوم، كما يحتوي غشاء الخلية الفطرية على الأرجوستيرول (ستيرول نوعي) بدلاً من الكولسترول في أغشية الجراثيم مما يجعل الفطريات مقاومة للمضادات الحيوية، وصعبة المعالجة وتحتاج لفترة زمنية طويلة بالمقارنة مع الإصابة الجرثومية.

أنواع الأمراض الفطرية:

1 - الإصابات الفطرية الجلدية: تصيب الطبقات السطحية من الجلد والشعر والأظافر، مثل السعفة، الفطار الظفري، قشرة الرأس.

2- الاصابات الفطرية تحت الجلد: تصيب الطبقات العميقة تحت الجلد تصل للعضلات مثل سبورترايكوزيس.

3- الاصابات الفطرية المخاطية: تصيب الطبقات المخاطية من الجسم مثل الغشاء المخاطي للمهبل، مثل داء المبيضات المهبلي.

4- الاصابات الفطرية الجهازية: حيث تصل الفطريات للدم وهي حالة خطيرة جداً غالباً تنتهي بالوفاة، وتحدث هذه الإصابات عند الأشخاص الذين يعانون من نقص المناعة مثل مرضى الإيدز أو المرضى المصابين بأمراض خطيرة مثل الفشل الكبدي، أو المرضى الذين يتلقون خافضات المناعة مثل المرضى الذين تعرضوا لزرع نقي العظم.

- إن الاصابة الفطرية الداخلية تظهر عند تغير الـ PH داخل الجسم، فإن أخذ المضادات الحيوية لفترة طويلة يسبب موت الفلورا في الأمعاء ويصبح الوسط ملائم لنمو الفطريات، فتنتهز الفرصة وتظهر داخل الجسم.

الأعضاء الرئيسية المستهدفة للقضاء على الخلية الفطرية:

1- جدار الخلية الفطرية: على عكس الخلايا الحية الثديية فإن الخلية الفطرية تمتلك جداراً خلوياً قاسياً يحتوي على الكيتين، توجد مجموعة واحدة فقط من مضادات الفطريات تستهدف الجدار الخلوي هي **Echinocandins** تضم أفراد مثل كاسبوفنجين، ميكافنجين، أديولافنجين.

2- الغشاء الخلوي: إن الغشاء الخلوي للخلية الفطرية يحتوي على الأرجوستيرول عوضاً عن الكولسترول الموجود في الخلايا الثديية والجرثومية، إن معظم مضادات الفطريات تستهدف الغشاء الخلوي مثل:

مركبات الآزول(فلوكونازول)

والبولينات(أمفوترسين ب- النيستاتين)

مجموعة أليل أمين (تيربينافين).

3- الحمض النووي الـ DNA: مثل مجموعة **الفلوربيرميدين(فلوسيتوزين).**

الأدوية المضادة للفطريات:

التقسيم الأول: حسب آلية التأثير.

أولاً: المضادات التي تؤثر على جدار الخلية الفطرية وهي مجموعة واحدة هي مجموعة Echinocandins وهي تضم (كاسبوفنجين، ميكافنجين، أنديولافنجين).

آلية عملها: تقوم هذه المجموعة بتثبيط تركيب أنزيم B-Glucan synthase الذي يعد أحد الانزيمات الضرورية لتركيب الجدار الخلوي، مما يؤدي لتثبيط تركيب جدار الخلية وبالتالي تمزق جدار الخلية وموتها.

طيفها الجرثومي: فعالة ضد المبيضات البيض و الرشاشيات فقط.

كاسبوفنجين: يعطى عن طريق الوريد حيث أنه غير فعال عن طريق الفم، عمره النصفي 9- 11 ساعة، يستقلب ببطء ويطرح بالطريقين البولي والبرازي.

التأثيرات الجانبية: يسبب الحمى والطفح والغثيان والتهاب الوريد.

ثانياً: المضادات التي تؤثر على الغشاء الخلوي للخلية الفطرية وهي تضم:

1- مجموعة البولينات تضم: (أمفوترسين ب Amphotericin B ، نستاتين)

أمفوترسين ب: من الصادات البولينية، ينتج طبيعياً من قبل المتسلسلة العقدية Streptomyces nodosus، بالرغم من سميته العالية لايزال الدواء المفضل لعلاج الإصابات الفطرية الجهازية المهددة للحياة، إلا أنه يستخدم في الحالات الحرجة التي لا تستجيب للعلاج بمضادات الفطريات الأخرى.

آلية التأثير: ترتبط جزيئات الأمفوترسين ب مع الأرجوستيرول الغشائي فيساهم هذا الارتباط في تشكيل مسامات ضمن الغشاء الخلوي واضطراب في الوظيفة الغشائية الفطرية، وهذا الاضطراب سيسمح بتسرب الجزيئات الكبيرة والكهارل مثل شوارد البوتاسيوم والمغنزيوم إلى داخل الخلية الفطرية مما يسبب موتها.

- يعطى بالدواء بالتسريب الوريدي البطيء، يكون على شكل معلق غرواني أو جسيمات شحمية من أجل انقاص السمية الكلوية.
- يجب ضبط الجرعة عند مرضى سوء الوظيفة الكبدية والكلوية.
- يمتلك الأمفوترسين ب تأثيراً موقفاً للفطور في الجرعات القليلة وتأثيراً قاتلاً للفطور في الجرعات الكبيرة.
- ويؤثر على طيف واسع من الفطريات مثل:

المبيضات البيض، النوسجات المحفظية، المستخفيات، الفطريات الكروانية، الفطريات البرعمية، الرشاشيات.
الآثار الجانبية:

(سمية متعلقة بالتسريب)

- ✓ تكون على شكل حمى وقشعريرة
- ✓ وتشنج عضلي.
- ✓ وصدمة على شكل هبوط الضغط مع نقص البوتاسيوم. وذلك عند تسريب الدواء بشكل سريع

(يمكن التقليل من الآثار الجانبية عن طريق اعطاء الدواء بالتسريب الوريدي البطيء وإعطاء مضادات الهستامين أو خافضات الحرارة أو الستيروئيدات القشرية السكرية قبل إعطائه).

(سمية متعلقة بالجرعة) حيث أنه يسبب:

- ✓ نقص في الارتشاح الكبيبي.
- ✓ نقص في الوظيفة الأنبوبية الكلوية.
- ✓ نقص تصفية الكرياتين.
- ✓ زيادة اطراح شاردتي المغنزيوم والبوتاسيوم.

لكن هذه السمية هي سمية عكوسة، أي بمجرد ايقاف الدواء تعود الوظيفة الكلوية إلى وضعها الطبيعي.

كما أنه يسبب فقر دم سوي الصباغ وسوي الحجم ناتج عن نقص تشكل الأريثروبيوتين الكلوي نتيجة تأثيره السمي على الخلايا الكلوية.

النستاتين: يتواجد بشكل حب وكريم وتحاميل نسائية.

- هو مضاد حيوي بوليني.
- يشبه الامفوترسين ب بالبنية الكيميائية وآلية الفعل والمقاومة.
- لايمتص فموياً يطبق موضعياً على الفم وعلى الجلد، لاينفع في الامراض الهضمية.
- لايعطى حقناً.
- استعماله محدود بسبب سميته الجهازية، يقتصر على عداوى المبيضات البيض الموضعية.
- يعطى فموياً لمعالجة الأخماج بالمبيضات البيض الفموية.
- تأثيراته الجانبية نادرة لقلة امتصاصه.
- يطرح بالبراز.

2- مضادات الفطريات الآزولية Azoles anti- fungals(كيتوكونازول، ميكونازول، ايكونازول ، كلوتريمازول، فلوكونازول، اتراكونازول، فوريكونازول، بوساكونازول)

تقسم مجموعة الآزول إلى قسمين:

مجموعة أميدازول Imidazole المجموعة القديمة من الآزول، ومجموعة تريازول Triazole وهي المجموعة الجديدة من الآزول والجدول الآتي يوضح أهم الفروق بين المجموعتين القديمة والحديثة من الآزولات:

أميدازول Imidazole	تريازول Triazole
موضعية تستخدم للاصابات الجلدية والعدوى الفطرية السطحية	موضعية وجهازية
تطبق موضعياً على الجلد وعلى الاغشية المخاطية للمهبل، تكون على شكل مراهم وكريمات وتحاميل مهبلية.	تعطى عن طريق الفم أو الوريد
سامة أكثر وتسبب أثر معاكس للهرمون الذكري	سميتها أقل ولا تسبب أثر معاكس للهرمون الذكري
مفعولها قصير وطيفها أضيق	مفعولها طويل وطيفها أوسع
وهي تضم مركبات مثل: كيتوكونازولKetoconazole	وهي تضم مركبات مثل فلوكونازول Fluconazole

ميكونازول Miconazole	اتراكونازول Itraconazole
ايكونازول Econazole	فوريكونازولVoriconazole
كلوتريمازول Clotrimazole	بوساكونازول Posaconazole

آلية التأثير: تعمل هذه المجموعة على تثبيط تشكل الأرجوستيرول في غشاء الخلية الفطرية.

كيتوكونازول Ketoconazole: أول مضاد فطري فموي من المجموعة الآزولية، استخدم لمعالجة الفطارات الجهازية وهو مثبط للفطور، حالياً لا يستخدم كمضاد للفطريات بسبب انتشار مقاومة الفطريات له، وقد تم الاستعاضة عنه بمركبات مثل ميكونازول، كلوتريمازول.

الحركية الدوائية:

- يعطى فموياً ويحتاج حموضة معدية (الشرط الأساسي لامتصاصه أن يكون الوسط حمضياً).
- يرتبط مع بروتينات البلازما على نحو كبير، يستقلب في الكبد.
- يطرح في الصفراء.

التداخلات الدوائية: يتداخل مع الأدوية التي تنقص حموضة المعدة مثل مضادات الحموضة، مضادات H2، مثبطات مضخة البروتون PPI، سكرالفات(فهذه الأدوية تضعف امتصاص الدواء).

يتداخل مع الريفامبين الذي يعد محرض لجملة السيتوكروم مما يؤدي إلى انقاص فعالية الدواء.

تأثيراته الجانبية:

- اضطرابات هضمية معتمدة على الجرعة(على شكل غثيان واقياء وقهم).
- تأثيرات صماوية(يحصر تركيب الأندروجين والستيروئيدات الكظرية) مما يؤدي إلى انقاص انتاج التستوستيرون والكورتيزون وينتج عن هذه التأثيرات:

اضطراب الحيض لدى الأنثى.

تثدي الرجل.
نقص الرغبة الجنسية، ضعف الإنجاب.

- التحسس.
- التهاب الكبد.
- تشوه الأجنة(تم اكتشاف هذا التأثير على حيوانات التجربة فهو لا يعطى للحوامل).

فلوكونازول Fluconazole مهم سريرياً ويعتبر من أفضل الأدوية في مجموعة التريازول لأنه يتمتع بالعديد من المزايا مثل:

a) طول فترة التأثير.
b) قلة السمية والآثار الجانبية(فهو لا يسبب تأثيرات غدية ولا يثبط الاندروجينات)
c) سعة الطيف وعدم التفاعل مع الأدوية الأخرى.
d) سهولة الاستخدام حيث يعطى مرة واحدة فقط يومياً أو أسبوعياً.
e) كما أنه يستطيع عبور الاغشية المحيطة بالدماغ وبالتالي يستخدم لعلاج عدوى السحايا الفطرية الذي يحصل عند مرضى الإيدز.

طيفه الفطري: يعد الدواء المفضل لعلاج:

داء المستخفيات.
إنتان الدم بالمبيضات البيض.
الفطار الكرواني.
كل أشكال المبيضات الجلدي المخاطي.

التأثيرات الجانبية:

يسبب غثيان وإقياء وطفح له تأثير مشوه للأجنة.

الحركية الدوائية: مشابهة لحركية الكيتوكونازول.

اتراكونازول Itraconazole واسع الطيف، لا يملك تأثيرات جانبية صماوية على الغدد

الحركية الدوائية: يحتاج إلى وسط حمضي لذوبانه مثل كيتوكونازول يزيد الطعام من توافره الحيوي

توزعه واسع وارتباطه بالبروتينات جيد.

يستقلب بشكل واسع إلى مركب فعال هو هيدروكسي اتراكونازول.

طيف الفطري:

الدواء المفضل لعلاج الفطار البرعمي.
الرشاشيات.
داء الشعرانيات المبوغة.
الفطار نظير الكرواني.
داء النوسجات.
التداخلات الدوائية: يثبط استقلاب كل من مضادات التخثر الفموية، الستاتينات، الكينيدين.

الادوية المحرضة للسيتوكروم P450 تزيد من استقلابه.

يجب تجنب استعماله عند الحامل، يستخدم حبة واحدة أسبوعياً بتركيز 150 mg، أو حبة واحدة يومياً بتركيز 50 mg

التأثيرات الجانبية: إقياء، غثيان، وذمة، طفح، ارتفاع الضغط، طفح، نقص بوتاسيوم الدم، فهو لا يسبب تأثيرات غدية، ولا يثبط الاندروجينات.

بوساكونازول Posaconazole: مضاد فطري واسع الطيف وهو دواء جديد يستخدم فموياً.

استخداماته: الوقاية من عدوى المبيضات، الرشاشيات التي تتميز بمقاومتها لكل مضادات الفطريات عدا البوساكونازول وفوريكونازول خصوصاً عند مرضى الايدز، عند المرضى الذين تعرضوا لزراعة نخاع العظم بـ 3 جرعات يومياً.

تأثيراته الجانبية: اقياء وطفح وصداع وغثيان واسهال وارتفاع في وظائف الكبد.

3- مجموعة أليل أمين وهي تضم تيربينافين: آلية عمله تثبيط عمل أنزيم سكوالين ايبوكسيلاز المسؤول عن تحويل السكوالين إلى أرجوستيرول، مما يؤدي إلى نقص اصطناع الأرجوستيرول وتراكم كمية كبيرة من السكوالين مما يؤدي إلى موت الخلية الفطرية.

استخداماته: دواء مبيد للفطريات، هو الدواء المفضل لعلاج فطارات الأظافر، وهذه الأدوية تحتاج لفترة طويلة ليعاود الفطر الجديد بالظهور.

فعاليته محدودة بالفطارات الجلدية والمبيضات.

الحركية الدوائية: جيد التحمل يستعمل لمدة 3 أشهر.

فعال فموياً.

يرتبط معظمه ببروتينات مصل الدم تركيزه الحر منخفض.

يترسب بالجلد والأظافر والنسيج الشحمي.

عمره النصفي 200-400 ساعة أي 8-13 يوم.

التأثيرات الجانبية :

اضطرابات هضمية، اضطراب الذوق والرؤية، طفح وصداع، وارتفاع مستوى الانزيمات الكبدية.

ثالثاً: مجموعة المضادات الفطرية التي تؤثر على الحمض النووي للخلية الفطرية تضم مجموعة الفلوربيرميدين(فلوسيتوزين Flucytosine).

مثبط فطري، مضاد استقلاب للبيريميدين.

آلية التأثير: يدخل إلى داخل الخلية الفطرية ويتحول بواسطة سلسلة تفاعلات من الشكل غير الفعال إلى الشكل الفعال الذي يثبط تشكل الاحماض الضرورية لاصطناع الـ DNA والضرورية لاصطناع الـ RNA وبالتالي سوف يثبط اصطناع البروتينات في الخلية الفطرية.

يستعمل بالمشاركة مع الامفوترسين ب لمعالجة الفطارات الجهازية والتهاب السحايا الناجم عن المستخفيات المستحدثة والمبيضات البيض.

كما يشارك مع الكيتوكونازول في القضاء على الفطار البرعمي الصبغي.

الحركية الدوائية:

امتصاصه جيد فموياً، توزعه واسع وينفذ للسائل الدماغي الشوكي، يطرح دون تبدل في البول، يجب ضبط الجرعة عند مرضى القصور الكلوي.

الآثار الجانبية:

1- يسبب قلة العدلات.
2- نقص الصفيحات الدموية.

3- تثبيط تقي العظم بالاعتماد على الجرعة، فكلما زادت الجرعة زاد التأثير المثبط انقي العظم.
4- خلل في وظيفة الكبد مع ارتفاع أنزيم الترانس أميناز المصلي والفوسفاتاز القلوية.
5- اضطرابات هضمية على شكل غثيان واقياء واسهال والتهاب قولون وأمعاء حاد.

التقسيم الثاني لمضادات الفطريات: حسب استخدامها

1- أدوية الأخماج الفطرية تحت الجلدية و الأخماج الفطرية الجهازية: مثل

- أمفوترسين ب، فلوسيتوزين
- مركبات الأزول: ميكونازول، بيوتوكونازول، كلوتريمازول، تيركونازول
- Echinocandins: مثل كاسبوفنجين، ميكافنجين، أنديولافانجين.

2- الأدوية المضادة للعدوى الفطرية الجلدية:

كلوتريمازول	ايكونازول	ميكونازول
تيرابينافين	كريزوفلفين	النستاتين

الأدوية المضادة للديدان Anthelmintic drugs

الديدان التي تخمج الإنسان 3 أنواع:

- الديدان الممسودة
- الديدان المثقوبة.
- الديدان الشريطية.

وكذلك تقسم الادوية التي تعالج الديدان إلى:

الأدوية المضادة للممسودات	الأدوية المضادة للمثقوبات	الأدوية المضادة للشريطيات
بنزيميدازول Benzimidazole	برازكوانتيل praziquantel	نيكلوساميد Niclosamide
بيرانتيل pyrantel		
بيبرازين Piperazin		

ايفرمكتين Ivermactin		
دي ايتيل كاربامازين Diethylcarbamazine		

آلية عمل الأدوية المضادة للديدان:

- تثبط الاستقلاب في الطفيلي، وتمنع التغذية عنه وبالتالي تسبب موت الدودة.
- تساهم في إحداث شلل في العضلة الدودية، ومن ثم يتم طرحها إما عن طريق تمعجات الأمعاء أو عن طريق إعطاء المسهلات.
- تتداخل في حركة الشوارد أو في عمل النواقل العصبية مثل الاستيل كولين أو النيكوتين.

أولاً: الأدوية المستخدمة في علاج الممسودات

الممسودات هي: ديدان حبلية متطاولة تسبب أخماجاً معوية وأخماجاً دموية نسيجية. أما الأدوية الستخدمة في القضاء عليها فهي:

A. مركبات البنزيميدازول Benzimidazole وهي تضم:

1- البندوازل.

2- ميبندازول.

3-ثيابندازول.

آلية عمل مركبات هذه المجموعة: تحصر التقاط الغلوكوز لدى الطفيلي فتؤدي لنفاذ الغليكوجين من مخازنه في الدودة وبالتالي ينتج عنه توقف حركة الطفيلي والشلل.

الطيف: الدواء المختار لعلاج الديدان السوطية، الديدان الدبوسية، الممسودات، الاسكاريس والديدان الخيطية.

يزداد امتصاص الدواء عند أخذه مع وجبة دسمة.

مضاد استطباب عند الحوامل.

التأثيرات الجانبية: اسهال، غثيان، إقياء، تخريش هضمي، صداع، دوخة، نعاس.

B. دي ايتيل كاربامازينDiethylcarbamazine

مشتق من الببرازين، يستعمل لعلاج داء الخيطيات بسبب قدرته على شلها، امتصاصه جيد من القناة الهضمية.

آثاره الجانبية: تظهر الآثار الجانبية بسبب ارتكاسة المضيف تجاه الطفيليات المقتولة (عمليات الدفاع المناعية ضد الجثث والأشلاء في الجسم):

1. الحمى
2. الآلام العضلية والمفصلية.
3. الطفح.
4. زيادة في تعداد الكريات البيض.
5. الصداع.

C. ايفرمكتين Ivermactin

آلية عمله: يستهدف قناة شاردة الكلور لمستقبل الغلوتامات في الطفيلي مما يؤدي إلى: زيادة دخول شوارد الكلور مما يسبب حدوث فرط استقطاب، وتكون النتيجة شلل الجهاز العضلي لدى الدودة.

استخدامه:

الدواء المختار لكلابيات الذنب.

فعال ضد الجرب.

يستخدم في داء الاسطوانيات وداء الفيلايات اللمفاوية.

يسبب: حمى وصداع ووسن(خمول ونعاس) وانخفاض ضغط الدم.

مضاد استطباب للحوامل.

D. بيرانتيل pyrantel

آلية عمله: يعمل على حصر المستقبلات النيكوتينية Nm في الوصل العصبي العضلي في الدودة مما يؤدي إلى حدوث فرط استقطاب ينتج عنه شلل الدودة وطرحها خارج الجسم.

فعال في القضاء على الديدان المستديرة، الديدان الشصية، الديدان الدبوسية.

التأثيرات الجانبية: غثيان واقياء ومغض بطني.

E. بيبرازينPiperazin

فعال في معالجة داء الصفر(الاسكاريس) والحرقص.

يعمل كحاصر للأستيل كولين على الوصل العصبي العضلي مما يؤدي إلى شلل الدودة وطرحها خارج الجسم.

التأثيرات الجانبية: اضطرابات هضمية، حكة، تشنج قصبي، دوخة، تعب.

الأدوية المستعملة في علاج المثقوبات:

المثقوبات هي ديدان منبسطة تشبه الورقة تصيب أنسجة متعددة من الجسم.

من ادويتها **برازكوانتيل praziquantel:** يعمل على زيادة نفوذية الكالسيوم عبر الغشاء الخلوي للدودة وينتج عن زيادة دخول الكالسيوم حدوث تقلص عضي مستمر للطفيلي وبالتالي شلل الطفيلي.

الدواء المختار لعلاج: المثقوبات- الشريطيات- البلهارسيا (المنشقات).

الحركية الدوائية: يمتص بسهولة من القناة الهضمية، ينتشر ويصل للسائل الدماغي الشوكي، يستقلب بالأكسدة في الكبد يطرح في البول والصفراء.

تأثيراته الجانبية:

اضطرابات هضمية، دوخة، نعاس وصداع.

لايعطى للحوامل والمرضعات.

الديدان المستخدمة في علاج الشريطيات:

الشريطيات: ديدان منبسطة مجزأة على شكل حلقات مع رأس تلتصق بمعي المضيف.

من الادوية المستخدمة في علاجها:

نيكلوساميد Niclosamide: هو الدواء المختار في علاج معظم أخماج الديدان الشريطية.

يثبط عملية الفسفرة اللاهوائية والفسفرة التأكسدية في الطفيلي فينتج عن ذلك قتل الديدان دون البيوض، لذلك يعطى مسهل بعد إعطاء النيكلوزاميد فموياً، لتطهير الأمعاء من القطع الميتة ولتخليص الجسم من البيوض.