

جامعة حماة
كلية الطب البيطري

مقرر علم الأدوية
المحاضر الثانية

مضادات الفطور

الدكتورة سلوى الدبس
العام الدراسي 2019

تقسم الفطور إلى قسمين:

الفطور الداخلية.

الفطور الخارجية.

الإصابة بالفطور تسبب العديد من المشاكل الحقلية في تربية الحيوان وهذه

المشاكل يمكن تقسيمها بشكل أساسي الى قسمين رئيسيين وهما:

أولاً: الأمراض الفطرية والتي تنتج عن غزو الفطور لجسم الحيوان أو أي عضو من أعضائه الداخلية أو الخارجية.

ثانياً: التسممات الفطرية والتي تنتج عن دخول السموم التي تفرزها الفطور إلى جسم الحيوان.

وهذه الفطور والسموم الفطرية تسبب الخسائر الكبيرة في تربية الحيوان وتصيب الحبوب المخزنة فتقلل من قيمتها الغذائية حيث تعتبر الإصابة بالفطور والسموم الفطرية بمثابة البوابة لدى الحيوان فعند الإصابة بها تفتح المجال لأي مسبب مرضي آخر ليغزو جسم الحيوان.

وتؤدي إلى ضعف الشهية وانخفاض استهلاك الغذاء وانخفاض نسبة التحويل وتسيئ لنوعية اللحم ، وزيادة فرصة الإصابة بالأمراض الفيروسية والبكتيرية وغيرها من العوامل الممرضة.

بالإضافة لذلك فإن معالجة الإصابات الفطرية تعتبر أصعب من معالجة الإصابات البكتيرية وتستغرق فترة طويلة للشفاء، وذلك لأن الفطور تنمو ببطء والخلية الفطرية تتميز بحيوية عالية ونشاط استقلابي جيد وتبقى في الأنسجة الحية لفترات طويلة صامدة أمام العوامل الفيزيائية والكيميائية المختلفة.

مضادات الفطور:

تقسم مضادات الفطور حسب آلية تأثيرها على الخلية الفطرية إلى:

1- مضادات الفطور التي تثبط تشكل الكيتين في جدار الخلية الفطرية: 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: كاسبوفنجين (Caspofungin)، كريزوفلفين (Kreseofolvin)، نيكومايسين (Nikkomycin) وبولي أوكسين (Polyoxins).

2- مضادات الفطور التي تؤثر على الغشاء السيتوبلازمي للخلية الفطرية (تثبط 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 ثقب في مما يؤدي لموت الخلية الفطرية، وهي تضم كل من المضادات الفطرية التالية: النستاتين Nystatin، الأمفوتيراسين ب Amphotercin B، الناتاميسين Natamycin 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 تثبيط 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:

ميكوكوناзол Micoconazole،

ايكونازول Ecoconazole،
أوكسي كونا زول Oxiconazole
،سول كونا زول Sulconazole،
تيوكونازول Tioconazole،
فلوكونازول LUCONAZOLE،
كلوتريمازول Clotrimazole.

ج. مضادات الفطور التي تثبط انقسام الخلية الفطرية وتثبط تشكل الأحماض

النووي (DNA,RNA): مثل فلوسيتوزين FLUCYTOSINE .

د:مضادات الفطور الببتيدية: AntiFungal Peptides

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

باسيلومايسين (Bacillomycin)،

سيرينجوتوكسين (Syringitoxins)،

سيباسيديين (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 الروزانيلين.

ثانياً- مركبات الحديثة:

- الأحماض الدهنية مثل حمض البروبيونيك وحمض الخل وحمض الفوسفوريك، البيوتريك، حمض البالميستيك.

- مضادات حيوية مثل النيساتاتين والكريزوفلين والناتاميسين والأفونيراسين ب.

- مركبات طاردات الديدان مثل البندازول والإيفرمكتين.

- المعادن الطينية مثل البنتونايت والزيولايت والسبيولايت.

أولاً: النستاتين.

هو واحد من أقدم المضادات الفطرية الحيوية من فئة البولينات (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 لا يؤثر 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 يحدث تغيرات عليه.
- يستعمل موضعياً لمعالجة الإصابات الفطرية التي تصيب الأغشية المخاطية والجلد والأذن.
- ويستعمل عن طريق الفم لعلاج إصابات الجهاز الهضمي.
- ويستعمل أيضاً لعلاج الإصابات 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 100 غ/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 يفرزه فطر *Actinomyces nodosus* يتميز بالتأثير على عدد كبير من الإصابات الفطرية (الرشاشيات، المبيضات، القراع، المكورات الخفية، المنسجات، العفن، الشعرية المبوغة)، له تأثير ضد بروتزوا الدم والكوكسيديا.
- له تأثير مثبط للنمو الفطري إلا أنه يتحول إلى تأثير قاتل لبعض الزمر الفطرية عند زيادة الجرعة، يؤثر الأمفوترسين 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 الحقن الوريدي.
- من تأثيراته الجانبية أنه يسبب فشلاً كلوياً، بسبب تأثيره السام على النفرونات الكلوية، التهاب موضع الحقن، فقر دم، اضطراب شوارد البدن، قيء، ارتفاع في درجة الحرارة، ونظراً للسمية الشديدة التي يسببها الأمفوترسين ب فإنه لا يعطى الا في الاصابات الفطرية الشديدة.
- التداخلات الدوائية: يجنب مشاركة الأمفوترسين ب مع الأدوية التي تطرح من الكلية مثل الامينزغلوكوسيدات (الجنتاميسين، الكاناميسين، أميكاسين)، الكولستين. 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.
- 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 ويبيدي 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.
- لا يُعطى 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 عتد اعطائهما مع بعضهما يجب تعديل جرعة الكريزوفلفين.

رابعاً: مشتقات الأميدازول (الكيتوكونازول، ميكونازول، كلوتريمازول).

الكيتوكونازول: يزيد من نفاذية الغشاء الخلوي للخلية الفطرية مسبباً عيب وخطأ استقلابي ثانوي مما يؤدي لتنشيط النمو في الخلية الفطرية. له تأثير ضد معظم الفطور الداخلية والخارجية، ومخبرياً له تأثير ضد المكورات العنقودية الذهبية والبشرية، النوكارديا، المكورة المعوية، وأنماط فيروس الحلا البسيط.

ويسبب 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 بع(1-4) ساعات بعد امتصاصه من الفم ينتشر الى الصفراء، اللعاب، البول، السائل المفصلي، صملاخ الأذن، وإلى الجهاز العصبي المركزي، ويتواجد بتركيز عالية في الكبد. يتعزز امتصاص الكيتوكونازول في الوسط الحمضي لذلك يفضل عدم اعطاء مضادات الحموضة مع الكيتوكونازول.

من تأثيراته الجانبية حدوث تخريب في الكبد وتشوهات خلقية في أثناء مرحلة الحمل. نترات المايكونازول مشابه للكيتوكونازول يؤثر على الغشاء الخلوي للخلية الفطري. 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 لا تنحل في الإيثانول 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 بتركيز 50-100 غ/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 كمادة 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 ولللقضاء على الطفيليات والبكتريا والفطور والإصابات المرضية المسببة من قبل الأولي. لها تأثير ضد القراع تستخدم على هيئة مرهم أو عجينة بتركيز 5%، أو بصورة محلول مائي بتركيز 1-2%.

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

سادساً: الأحماض العضوية.

مثل حمض البنزويك وحمض الساليسيليك، 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 تتجو 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.

لع تأثير ضد الديدان الأسطوانية والطفيليات الخارجية وله تأثير ملحوظ على الفطور الخارجية نتيجة استعماله الواسع.

الحادي عشر: النتروفورفيورال.

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