



السنة الرابعة
علم الأدوية الجزيئي

د. فؤاد الخضر

ج 2



ملاحظات عامة حول معالجة الايدز

- تكون المعالجة متعددة polytherapy في الأغلبية الساحقة من الحالات بهدف تجنب ظهور المقاومة وتعزيز التأثير المضاد للفيروسات
- يعتمد اختيار الأدوية على:
 - المرض: المريض يعالج للمرة الأولى أو عولج سابقاً
 - المريض: قصور كلية، الأدوية المشاركة، الحمل، ..
 - ظروف العدوى: إصابة حديثة أم قديمة
- يتم الحكم على فعالية المعالجة من خلال التطور السريري والبيولوجي بمساعدة عدد الفيروسات viral load وعدد اللمفاويات CD4+
- إن تحمل المعالجة والتزام المريض بتناول الأدوية يعتبران من النقاط الأساسية:
 - تأثيرات غير مرغوبة وأحياناً وقف المعالجة
 - ظهور المقاومة

٥١

الاستعمالات الرئيسية للأدوية المضادة للفيروسات

الفيروس	الدواء المختار	الدواء البديل
CMV	Gancyclovir	Foscarnet, Cidofovir
HBV, HCV	Interferon alpha-2b	Lamivudine (مشاركة)
HSV	Acyclovir	Foscarnet, Gancyclovir
VZV	Acyclovir	Foscarnet
Influenza - A	Amantadine	Rimantadine
Influenza - A.B	Oseltamivir	Zanamivir
RSV	Acyclovir	Foscarnet
HIV	2 NRTIs + PI	2 NRTIs + NNRTI

٥٢

Table 49-1. Agents to treat or prevent herpes simplex virus (HSV) and varicella-zoster virus (VZV) infections.

Agent	Route of Administration	Use	Recommended Adult Dosage and Regimen
Acyclovir ¹	Oral	First episode genital herpes	400 mg tid or 200 mg five times daily
		Recurrent genital herpes	400 mg tid or 200 mg five times daily or 800 mg bid
		Genital herpes suppression	400 mg bid
		Herpes proctitis	400 mg five times daily
		Mucocutaneous herpes in the immunocompromised host	400 mg five times daily
		Varicella	20 mg/kg (maximum 800 mg) four times daily
		Zoster	800 mg five times daily
	Intravenous	Severe HSV infection	5 mg/kg q8h
		Herpes encephalitis	10–15 mg/kg q8h
		Neonatal HSV infection	20 mg/kg q8h
Famciclovir ²	Oral	First episode genital herpes	250 mg tid
		Recurrent genital herpes	125 mg bid
		Genital herpes suppression	250 mg bid
		Zoster	500 mg tid
Valacyclovir ³	Oral	First episode genital herpes	1 g bid
		Recurrent genital herpes	500 mg bid
		Genital herpes suppression	500 mg daily or twice daily
		Zoster	1 g tid
Foscarnet ⁴	Intravenous	Acyclovir-resistant HSV and VZV infections	40 mg/kg q8–12h
Penciclovir	Topical	Recurrent herpes labialis	Thin film covering lesion every 2 hours
Trifluridine	Topical	Herpes keratitis	1 drop every 2 hours
		Acyclovir-resistant HSV infection	Thin film covering lesion five times daily

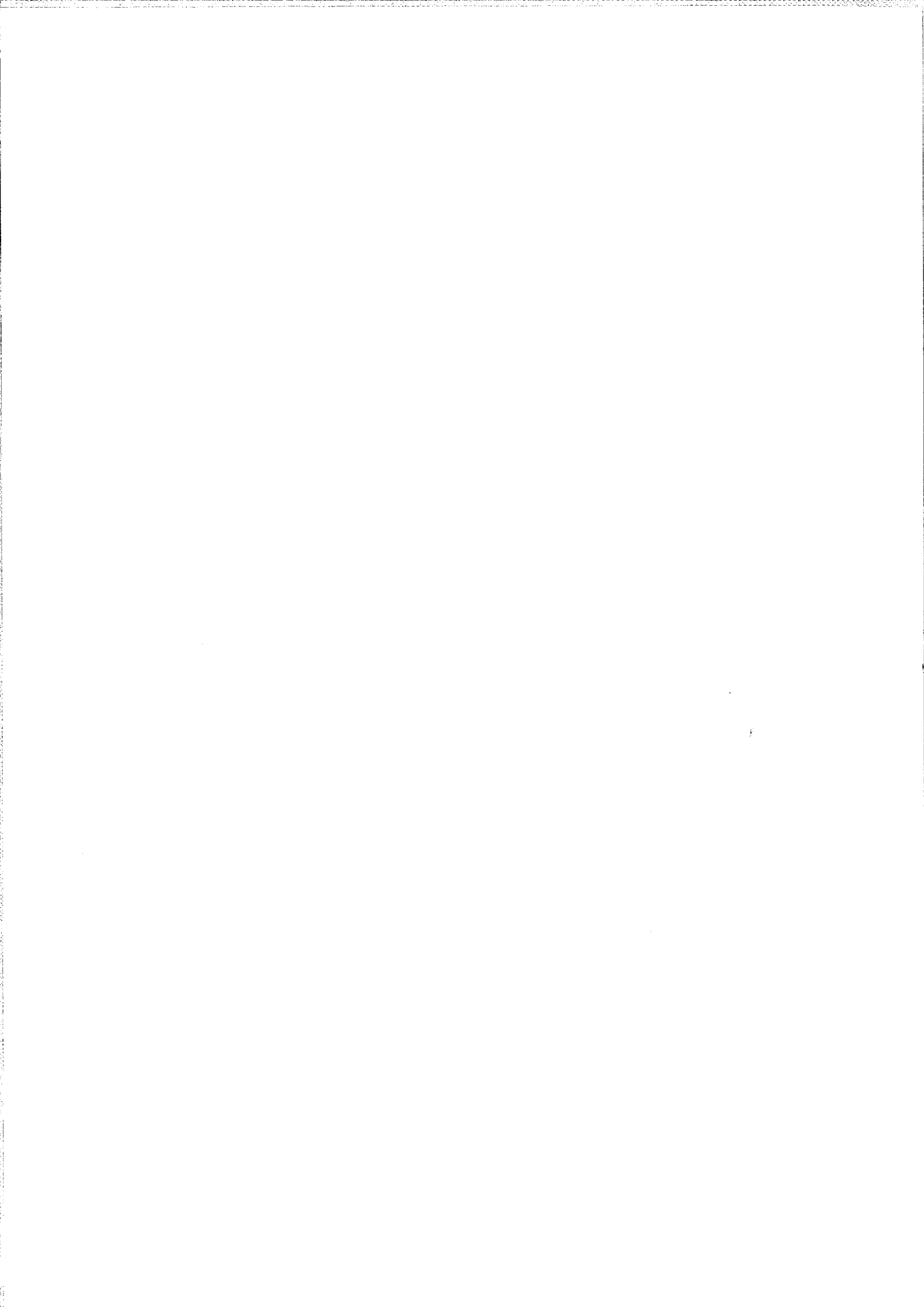
Table 49-2. Agents to treat cytomegalovirus (CMV) infection.

Agent	Route of Administration	Use	Recommended Adult Dosage
Cidofovir ¹	Intravenous	CMV retinitis treatment (induction or maintenance)	Induction: 5 mg/kg every 7 days Maintenance: 5 mg/kg every 14 days
Fomivirsen	Intravitreal injection	CMV retinitis treatment (induction or maintenance)	Induction: 330 µg every 14 days Maintenance: 330 µg every 4 weeks
Foscarnet ²	Intravenous	CMV retinitis treatment (induction or maintenance)	Induction: 60 mg/kg q8h or 90 mg/kg q12h Maintenance: 90–120 mg/kg/d
Ganciclovir ³	Intravenous	CMV retinitis treatment (induction or maintenance)	Induction: 5 mg/kg q12h Maintenance: 5 mg/kg/d or 6 mg/kg five times per week
		Oral	CMV prophylaxis
	Oral	CMV retinitis treatment (maintenance only)	1 g tid
	Intraocular implant	CMV retinitis treatment	4.5 mg every 6–8 months
Valganciclovir ⁴	Oral	CMV retinitis treatment (induction or maintenance)	Induction: 900 mg bid Maintenance: 900 mg qd The drug should be taken with food.
		Oral	CMV prophylaxis

Table 49-5. Drugs used to treat viral hepatitis.

Agent	Indication	Recommended Adult Dosage	Route of Administration
Hepatitis B			
Lamivudine [†]	Chronic hepatitis B	100 mg once daily	Oral
Adelovir [†]	Chronic hepatitis B	10 mg once daily	Oral
Interferon alfa-2b	Chronic hepatitis B	5 million units once daily Or 10 million units three times weekly	Subcutaneous or intramuscular
Hepatitis C			
Interferon alfa-2b	Acute hepatitis C	5 million units once daily for 3 weeks, then 5 million units three times weekly	Subcutaneous or intramuscular
Interferon alfa-2a	Chronic hepatitis C ²	3 million units three times weekly	Subcutaneous or intramuscular
Interferon alfa-2b	Chronic hepatitis C ²	3 million units three times weekly	Subcutaneous or intramuscular
Interferon alfacon-1	Chronic hepatitis C ²	9 μg three times weekly (consider 15 μg three times weekly if patient relapses or is unresponsive)	Subcutaneous
Pegylated interferon alfa-2a	Chronic hepatitis C ²	180 μg once weekly	Subcutaneous
Pegylated interferon alfa-2b	Chronic hepatitis C ²	40–150 μg once weekly, according to weight	Subcutaneous

[†]Dosage must be reduced in patients with renal insufficiency.



الأدوية المضادة للفطور Antifungal drugs

1

مقدمة: الأخماج الفطرية (1)

- الفطارات mycoses هي الأمراض الخمجية التي تحدثها الفطور وهي غالباً أمراض مزمنة، وتعتبر من أكثر الأخماج انتشاراً في العالم
- في الولايات المتحدة، تشكو 50 % من النساء بعمر 25 سنة من التهاب الفرج والمهبل بالمبيضات vulvovaginal candidosis (تكون المبيضات البيض *C. albicans* مسؤولة عن معظم هذه الأخماج)
- تتطور الفطارات بسبب نقص الحواجز الميكانيكية (الجراحات الكبرى، الحروق،..) أو نقص المناعة (الايذز، العلاج الكيماوي، زرع الأعضاء)
- تهاجم الفطور غالباً الجلد والأغشية المخاطية لكنها يمكن أن تصيب أيضاً الأعضاء الداخلية
- قد تكون الفطارات التي تصيب الأعضاء الداخلية صعبة العلاج وأحياناً مهددة للحياة

2

مقدمة: الأخماج الفطرية (2)

• ازداد حدوث الأخماج الفطرية في العقود الأخيرة لأسباب متعددة:

- الاستخدام المتزايد لمثبطات المناعة (زيادة عمليات زرع الأعضاء)

- الإيدز AIDS

- الداء السكري

- المعالجة الكيماوية للأورام

- المعالجة بالستيروئيدات القشرية corticosteroids

- الصادات واسعة الطيف (القضاء على الفلورا المعوية)

- يكون داء المبيضات candidosis شائعاً أثناء الحمل

• تعتمد معالجة الأخماج الفطرية على استعمال الأدوية المضادة للفطور

واحترام القواعد الصحية والقضاء على منابع الأخماج

3

الفطور الممرضة Fungal pathogens (1)

• تشكل المبيضات البيض *C. albicans* السبب الأول للأخماج الفطرية،

وهي مكون طبيعي في الفلورا المعوية المعوية (توجد عند 80-50 %

من الأشخاص السليمين)

• من الفطور الممرضة المهمة سريريا نذكر أيضاً:

- النوسجيات Histoplasma

- الرشاشيات Aspergillus

- المستخفيات Cryptococcus

• تكون الفطارات الجهازية شائعة عند مرضى الإيدز والسرطان

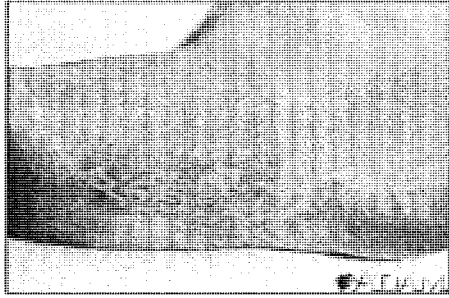
والمرضى المعالجين بمثبطات المناعة أو الصادات واسعة الطيف

• تكون الفطارات الجهازية السبب الأول للوفاة عند مرضى السرطان أو

المرضى الخاضعين لعمليات زرع الأعضاء

4

(2) Fungal pathogens الفطور الممرضة



- تشكل المبيضات البيض *C. albicans* السبب الأول للأخماج الفطرية، وهي مكون طبيعي في الفلورا المعوية المعوية تصبح ممرضة في شروط خاصة
- يمكن للفطور أن تصيب أيضاً مناطق أخرى من الجسم:



- سعفة القدم tinea pedis (قدم الرياضيين (athletes' foot
- سعفة الأرقاع t. cruris (inguinalis)
- سعفة الرأس (الفروة) t. capitis (scalp)
- سعفة اللحية t. barbae
- الفطار الظفري onychomycosis

5

تصنيف الأدوية المضادة للفطور (1)

- تصنف الأدوية المضادة للفطور وفقاً : - للبنية الكيميائية
- موقع التأثير
- آلية التأثير
- تتميز الفطور بجدار خلوي صلب يتكون بشكل رئيسي من الكيتين chitin وهو معقد جزيئي مكون من N-acetylglucosamine
- يحتوي غشاء الخلية الفطرية على الـ ergosterol وليس الكوليستيرول الموجود في الغشاء الخلوي عند الثدييات
- إن الاخماج الفطرية مقاومة عموماً للصادات الحيوية وبالعكس فالجراثيم مقاومة للأدوية المستخدمة في علاج الفطارات

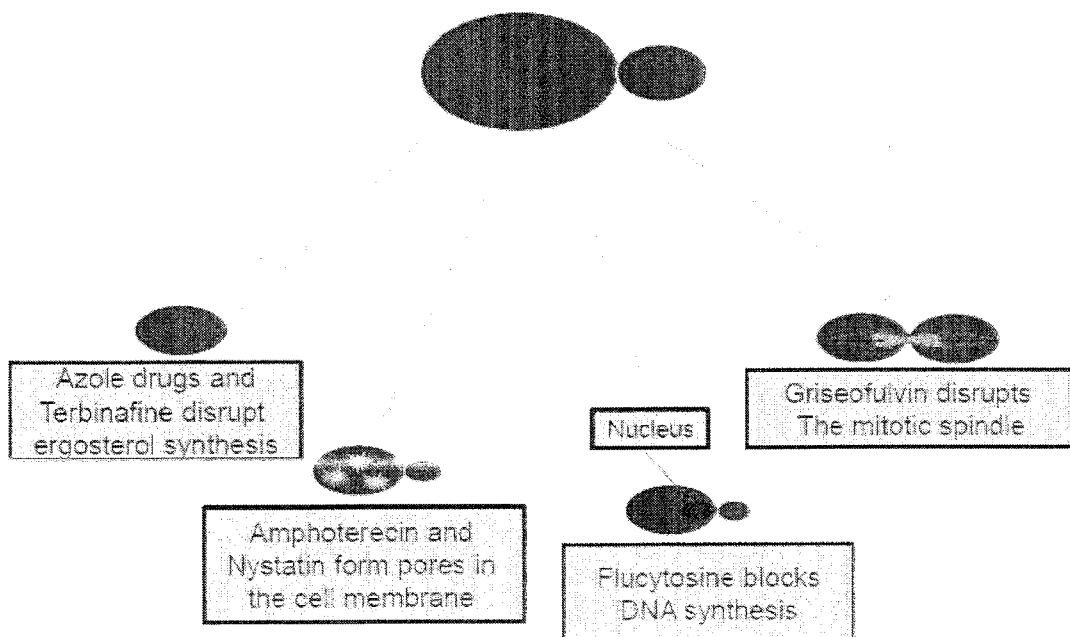
6

تصنيف الأدوية المضادة للفطور (2)

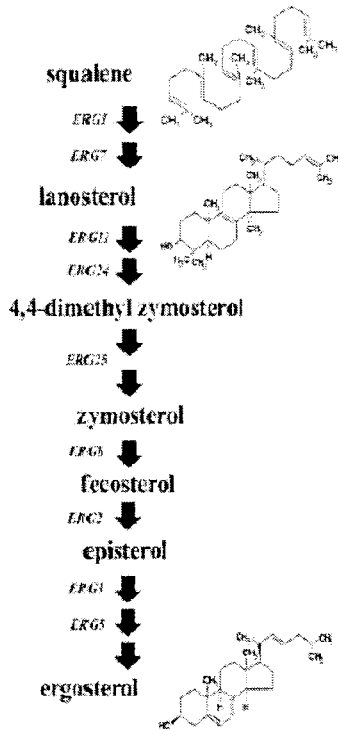
تضم الأدوية المضادة للفطور المجموعات التالية:

- الأدوية التي تتلف الغشاء البلاسمي الفطري (Amphotericin B)
(Nystatine)
- الأدوية المثبطة لاصطناع الـ ergosterol (Terbinafine)
(Imidazoles - Triazoles)
- الأدوية المثبطة لاصطناع الحموض النووية (Flucytosine)
- الأدوية التي تتداخل في تشكل النبيبات الدقيقة والانقسام الخلوي
(Griseofulvine)

Antifungal drugs



آلية تأثير الأدوية المضادة للفطور



تؤثر معظم الأدوية المضادة للفطور على ergosterol (مركب شبيه بالكوليستيرول يشكل مكوناً رئيسياً في

غشاء الخلية الفطرية) وتعتمد آلية التأثير على:

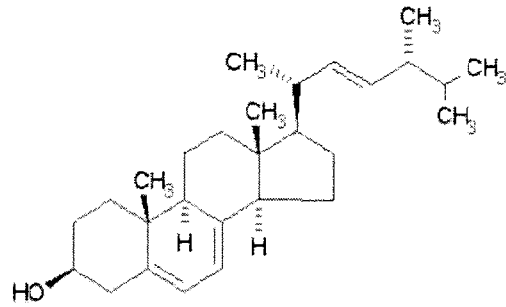
- الارتباط بال- ergosterol وحصر وظائفه

- تثبيط اصطناع ال- ergosterol عن طريق تثبيط أنزيم

lanosterol demethylase

- تثبيط اصطناع ال- ergosterol عن طريق تثبيط اصطناع

بروتين ال- squalene



9

أدوية الأحماج الفطرية الجهازية

تضم الأدوية التالية:

Amphotericin B -

Flucytosine -

(Ketoconazole) Imidazoles -

(Fluconazole, Itraconazole) Triazoles -

(Caspofungine) Echinocandins -

الأمفوتريسين Amphotericin B

(1) (Fungizone*)

- مضاد حيوي ماکروليدي، وهو الدواء المختار في معالجة الأحماج الفطرية الجهازية المهددة للحياة
- يستخدم أحياناً بالمشاركة مع الـ flucytosine مما يسمح بخفض مستويات amphoterecin في الدم
- يتداخل مع الـ ergosterol الموجود في غشاء الفطور الحساسة حيث تتشكل مسامات وأقنية نفوذة للشوارد مما يؤدي إلى خروج شوارد البوتاسيوم وبالتالي موت الخلية
- يرتبط الـ amphoterecin مع الـ ergosterol بشكل اصطفائي ولا يؤثر على الكوليستيرول (تأثير نوعي)

11

الأمفوتريسين Amphotericin B

- يتصف Amphotericine B بأنه قاتل للفطور أو مثبط لها حسب تركيز الدواء ونوع الفطر
- يشمل طيف تأثيره الفطور التي تكون جدرها غنية بالـ ergosterol (المبيضات البيض C. albicans، التوسجيات المغمدة histoplasma capsulatum، الفطور اليرعية blastomyces، المستخفيات المستحدثة cryptococcus neoformans، الفطور الكروانية coccidiodes وسلالات عديدة من الرشاشيات aspergillus)
- يستعمل الـ amphotericine B في علاج أحماج الأوالي كالليشمانيا
- يمتص الـ amphotericine B بشكل ضئيل من جهاز الهضم
- تكون المقاومة تجاه الـ amphotericine B قليلة وتترافق مع نقص كمية الـ ergosterol في الغشاء البلاسمي الفطري

12

(3) Amphotericin B الأمفوتريسين

- يعطى amphotericine B بالحقن الوريدي البطيء (خلال 6-10 ساعات بمقدار 0.7 - 1 ملغ/كغ/اليوم) وهو لا ينحل في الماء (محلول سكري 5%)
- يمكن إعطاء الـ amphotericine B أيضاً عن طريق الفم (تأثير موضعي) أو بالتطبيق على الجلد
- ينتشر هذا الدواء بشكل جيد في السوائل الالتهابية (الجنب، البريتوان، السائل الزلالي، الخلط المائي والخلط الزجاجي) في حين يكون انتشاره ضعيفاً في السحايا (2-4%)
- يتميز الـ amphotericine B بمشعر علاجي منخفض
- نبدأ التسريب الوريدي بجرعة تجريبية صغيرة لدراسة تحمل الدواء

13

التأثيرات الجانبية للـ Amphotericin B

- يمكن للحقن الوريدي أن يترافق مع حمى وعرواءات وقد تحدث ارتكاسات تحسسية allergic reactions
- يمكن للـ amphotericin أن يسبب:
 - هبوط ضغط
 - نقص بوتاسيوم الدم
 - فقر دم سوي الحجم سوي الصباغ
 - التهاب وريد خثري thrombophlebitis
- يجب تعديل الجرعة في حال وجود اضطراب في الوظيفة الكلوية

14

Liposomal amphotericin B (Ambisome*)

- تم الحصول على هذا الدواء عن طريق إدخال الـ B amphotericine ضمن غشاء الجسيمات الحالة liposomes الأمر الذي يسمح بزيادة الانتشار النسيجي وإنقاص السمية الكلوية
- يستعمل في:
 - الفطرات الجهازية و/أو العميقة المحدثة بالرشاشيات أو المبيضات في حال القصور الكلوي الموجود مسبقاً أو الناجم عن استعمال الـ B amphotericin الحر
 - الليشماتيا الحشوية
- مضادات الاستطباب (الحمل، الإرضاع، التحسس للأمفوتريسين)
- التأثيرات الجانبية مشابهة للـ amphotericin الحر

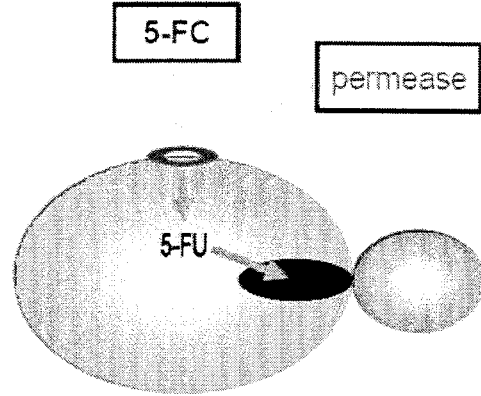
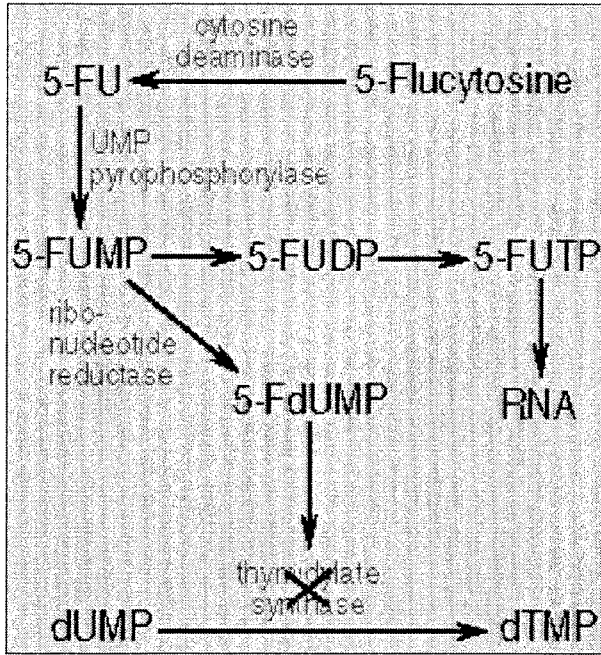
15

الفلوسيتوزين Flucytosine (Ancotil*) (1)

- مشابه كيميائي للأسس البيرييميديّة، يشبث اصطناع الـ DNA الفطري عن طريق تثبيط تركيب thymidylic acid بشكل غير اصطفائي
- يستعمل غالباً بالمشاركة مع الـ B amphotericin (لإبطاء ظهور المقاومة تجاه تأثيرات الـ flucytosine) في الأخماج الفطرية الجهازية والتهاب السحايا بالمبيضات البيض *C. albicans* والمستخفيات المستحدثة *Cryptococcus neoformans*
- يتميز بأنه موقف لنمو الفطور fungistatic ويمكن مشاركته مع الـ itraconazole في معالجة الفطار البرعمي *blastomycosis*
- يعطى الـ flucytosine عن طريق الفم (التوافر الحيوي 90 %) أو بالتسريب الوريدي

16

آلية تأثير Flucytosine



17

الفلوسيتوزين Flucytosine (2)

- ينتشر بشكل جيد في مختلف الأنسجة بما فيها السائل الدماغي الشوكي
- يطرح مع مستقبلاته عن طريق الكلية
- استعماله لوجده محدود جداً بسبب:
 - السمية النخاعية
 - الظهور السريع لسلاسل مقاومة
 - فعاليته أقل من الـ amphotericin B
- التأثيرات الجانبية:

- هضمية: غثيان، إقياء، إسهال، التهاب أمعاء وقولون شديد في حالات نادرة
- دموية: فقر دم، نقص الكريات البيض، نقص الصفيحات، تثبيط نقي العظم مع نقص شامل لعناصر الدم في حالات نادرة
- اضطراب عكوس في وظيفة الكبد (ارتفاع الترانس أميناز والفوسفاتاز القلوية)

18

الأزولات Azoles

● مشتقات الـ Imidazoles:

- Ketoconazole (Ketoderma*)
- Miconazole (Daktarin*)
- Clotrimazole (Trimysten*)

● مشتقات الـ Triazoles:

- Fluconazole (Triflucan*)
- Itraconazole (Sporanox*)
- Voriconazole (Vfend*)
- Posaconazole (Noxafil*)

19

الكيتوكونازول Ketoconazole (1)

● يثبط اصطناع الارغوستيرول عن طريق تثبيط أنزيم الـ lanosterol demethylase

● يتميز بطيف تأثير واسع (النوسجيات histoplasma، الفطور البرعمية blastomyces، الفطور الكروانية coccidioides، المبيضات candida) لكنه لا يؤثر على الرشاشيات aspergillus

● يتم استبداله في أغلب الأحيان بالـ itraconazole الذي يتميز بفعالية أكبر وطيف تأثير أوسع وتأثيرات جانبية أقل، لكن يبقى كخيار ثانٍ رخيص الثمن

● ينتمي الـ lanosterol demethylase إلى جملة السيتوكروم P450 وهو

شبيه بالـ lanosterol demethylase البشري وبقية السيتوكرومات

P450 (تثبط الأزولات azoles جملة السيتوكروم P450 في الكبد وتعديل استقلاب الأدوية الأخرى)

20

الكيتوكونازول Ketoconazole (2)

- يعطى عن طريق الفم (200-800 ملغ يومياً) ويتحسن امتصاصه إذا كان ال PH حامضياً (عصير الفواكه، الكولا) أو مع وجبة غنية بالدهن
- يرتبط بشكل كبير ببروتينات البلازما ويدخل إلى السائل الدماغي الشوكي
- يستقلب في الكبد وي طرح بشكل رئيسي في الصفراء
- تظهر المقاومة بسرعة خاصة مع المعالجة طويلة الأمد
- غير اصطفائي حيث يثبط تركيب الستيروئيدات القلبية والكظرية مؤدياً إلى نقص إنتاج الستيستيرون والكورتيزول كما يثبط جملة الستيوكروم
- التأثيرات الجانبية:
 - سمية كبدية: ارتفاع الترانس أميناز، التهاب كبد مناعي تحسسي (نادر)
 - هضمية: نقص شهية، غثيان، إقياء
 - هرمونية: تشدي، نقص الليبيدو lipido، عجز جنسي، اضطرابات الطمث

21

التداخلات الدوائية لكetoconazole

- يزيد ال ketoconazole التراكيز البلاسمية لبعض الأدوية مثل: cyclosporine, phenytoine, warfarine, tolbutamide عن طريق تثبيط جملة الستيوكروم P450
- يستطيع ال rifampicine وال isoniazide أن ينقصا التراكيز البلاسمية لكetoconazole عن طريق تحفيز جملة الستيوكروم P450
- ينقص امتصاص ال ketoconazole عند مشاركته مع الأدوية التي تنقص حموضة المعدة
- يجب عدم مشاركة ال ketoconazole مع ال amphterecin B لأن نقص ال ارغوستيروول يضعف التأثير القاتل لكetoconazole

22

الفلوكونازول (Triflucan*) (1) Fluconazole

- يشبه تركيب الارغوستيرول بشكل مشابه لـ ketoconazole
- يتميز عن الـ ketoconazole بنفاذيته الممتازة إلى السائل الدماغي الشوكي وغياب التأثيرات الجانبية الغذائية الصموية
- يعتبر الدواء المختار لمعالجة الأحماج الفطرية بالمستشفيات المستحدثة cryptococcus neoformans وانسمام الدم بالمبيضات candidemia والفطار الكرواني coccidioidomycosis
- فعال ضد كل أشكال التهاب الجلد والأغشية المخاطية بالمبيضات البيض
- يعطى عن طريق الفم أو بالتسريب الوريدي وامتصاصه ممتاز (التوافر الحيوي 85-95 %) ولا يتأثر بالحموضة المعدية

23

الفلوكونازول (2) Fluconazole

- يرتبط بشكل ضعيف مع بروتينات البلازما مع انتشار نسيجي جيد بما فيه السائل الدماغي الشوكي (< 60 % من التراكيز البلاسمية)
- يطرح عن طريق الكلية
- مضادات الاستطباب: الحمل، الإرضاع، الأطفال، التحسس للأزولات
- التأثيرات الجانبية: غثيان، إقياء، طفح جلدي، أما التهاب الكبد فهو حالة نادرة
- يزيد التراكيز البلاسمية لـ (cyclosporine, clarithromycin, theophylline, sulfamides, phenytoin, zidovudine, (warfarin, lovastatin,
- تنقص تراكيز الـ fluconazole عند مشاركته مع الـ rifampicine

24

الأتراكونازول Itraconazole (Sporanox*) (1)

- يثبط تركيب الارغوستيرول بشكل مشابه لـ Ketoconazole والـ Fluconazole
- يتميز عن الـ Ketoconazole بغياب التأثيرات الجانبية الغذائية الصماوية
- يعتبر الدواء المختار لمعالجة الفطار البرعمي blastomycosis والرشاشيات aspergillus وداء الشعريات المبوغة sporotrichosis ونظير الفطار الكرواني paracoccidioidomycosis
- يختلف عن الكيتوكونازول بفعالته في معالجة الأخمج الفطرية بالنوسجيات histoplasmosis عند مرضى الايدز
- يعطى فقط عن طريق الفم وامتصاصه متغير (التوافر الحيوي حوالي 55 %) ويتحسن امتصاصه مع الوجبات

25

الأتراكونازول Itraconazole (2)

- يرتبط بشكل كبير مع بروتينات البلازما مع انتشار نسيجي جيد ما عدا السائل الدماغي الشوكي والبول
- يستقلب بشكل رئيسي في الكبد وي طرح عن طريق الصفراء
- مضادات الاستطباب: الحمل، الإرضاع، الأطفال، التحسس للأزولات
- التأثيرات الجانبية: غثيان، إقياء، صداع، طفح جلدي، نقص بوتاسيوم الدم، ارتفاع الضغط الشرياني، وذمات
- يزيد التراكيز البلاسمية لـ (cyclosporine, statins, quinidine, digitalis, oral anticoagulants)
- تنقص التراكيز البلاسمية لـ itraconazole عند مشاركته مع rifampicine, phenitoin, phenobarbital

26

الفوريكونازول Voriconazole

- مضاد فطري واسع الطيف، فعال في معالجة الرشاشيات الغازية invasive aspergillus حيث يحل مكان الـ amphoterecin B
- يعطى عن طريق الفم (التوافر الحيوي 96%) كما يمكن أن يعطى وريدياً وهو يتوزع بشكل جيد في الأنسجة بما فيها السائل الدماغي الشوكي
- يستقلب في الكبد بواسطة جملة السيتوكروم P450 الأمر الذي يحد من استعماله
- التأثيرات الجانبية مشابهة لبقية الأزولات
- يتميز عن بقية الأزولات بإمكانية حدوث اضطرابات بصرية عابرة بعد 30 دقيقة من تناول الجرعة

27

البوزاكونازول Posaconazole

- مضاد فطري حديث واسع الطيف، يستعمل عن طريق الفم، وهو يمتلك بنية كيميائية مشابهة لـ itraconazole
- يستعمل منذ عام 2006 للوقاية من الأخماج الفطرية المحدثة بالرشاشيات والمبيضات عند المرضى مثبتي المناعة وفي معالجة داء المبيضات الفموي البلعومي
- يثبط جملة السيتوكروم P450 (يزيد التراكيز البلاسمية لبعض الأدوية مثل الـ cyclosporine)
- تمنع مشاركته مع quinidine, ergot alkaloids, pimozide
- التأثيرات الجانبية مشابهة لبقية الأزولات (تأثيرات هضمية، زيادة الترانس أميناز، ..)

28

Echinocandins

• تضم هذه المجموعة:

Caspofungin -

Micafungin -

Anidulafungin -

29

الكاسبوفونجين Caspofungine

- أول أدوية عائلة Echinocandins المضادة للفطور التي تثبط اصطناع β -glucan المهم في تركيب الجدار الخلوي للفطور
- يقتصر طيف تأثيره على الرشاشيات *aspergillus* والمبيضات البيض *candida* وهو باهظ الثمن
- غير فعال عن طريق الفم ويرتبط بشكل كبير ببروتينات البلازما
- يستقلب بشكل بطيء بالحلمية والأستلة ويطرح عن طريق البول والبراز
- يجب ألا يعطى مع الـ cyclosporine
- يعتبر الخط العلاجي الثاني عند فشل المعالجة أو عدم تحمل الـ amphoterecin B أو الأزولات azoles

30

أدوية الأخماج الفطرية الجلدية

تضم الأدوية التالية:

- (Lamisil*) Terbinafine -
- (Griseofulvine*) Griseofulvine -
- (Mycostatine*) Nystatine -
- (Daktarin*) Miconazole - وبقية الأزولات الموضعية
(Clotrimazole, Terconazole, Butoconazole,
Econazole, Tioconazole)

31

التيربينافين Terbinafine (1)

- الدواء المفضل في الأخماج الفطرية الجلدية dermatophytoses خاصة الفطرات الظفرية onychomycosis
- يثبط اصطناع الارغوستيرول عن طريق تثبيط squalene
- ergosterol الذي يحول squalene إلى ergosterol ← تراكم squalene (سام للخلية الفطرية)
- يؤثر على الفطور الجلدية dermatophytes والمبيضات البيض ويحتاج إلى مدة طويلة (حوالي 3 أشهر)
- يعطى عن طريق الفم على الرغم من أن توافره الحيوي لا يتجاوز 40 % بسبب خصوعه للاستقلاب الكبدي الأولي
- يرتبط بنسبة 99 % ببروتينات البلازما ويتوضع في الجلد والأظافر كما يمر إلى الحليب

32

التيربينافين Terbinafine (2)

- يتميز بنصف عمر طويل جداً (200-400 ساعة)
- يستقلب بشكل كبير في الكبد قبل طرحه عن طريق البول
- تنقص التصفية في حال قصور الكلية وتشمع الكبد
- التأثيرات الجانبية نادرة بالاستعمال الموضعي في حين أن الاستعمال العام يمكن أن يسبب تأثيرات:
 - هضمية: غثيان، إسهال، عسر هضم
 - دموية: نقص المعتدلات، غياب المحبيات، زيادة عابرة في أنزيمات الكبد
 - متفرقة: صداع، طفح جلدي، اضطرابات في الرؤية والذوق
- ينقص الـ rifampicine التراكيز البلاسمية للـ terbinafine في حين أن الـ cimetidine يزيد هذه التراكيز

33

الغريزوفولفين Griseofulvine (1)

- يتدخل في تشكل الأنابيب الدقيقة واصطناع الـ DNA ويمنع تشكل المغزل الانقسامى mitotic spindle وبالتالي يثبط انقسام الفطر
- يمتص بشكل جيد من الأنبوب الهضمي ويتحسن الامتصاص عند تناول وجبات غنية بالدهن ويتثبت بشكل أساسي على الكيراتين حيث يبقى طويلاً الأمر الذي يفسر تأثيره على الجلد
- يتناول بتأثيره المثبط الفطور الجلدية والفطور التي تنمو في النسيج الميتة (الشعر، الأظافر، الطبقة القرنية)
- يببئ الأشكال الفطرية الفتية ولا يملك أي تأثير على المبيضات
- تختلف مدة المعالجة حسب توضع الأخماج (عدة أسابيع - سنة)

34

(2) Griseofulvine الغريزوفولفين

- التأثيرات الجانبية نادرة وتتضمن:
 - ارتكاسات تحسسية allergic reactions
 - صداع
 - غثيان أو إقياء
 - إمكانية حدوث سمية كبدية liver toxicity
- يجب تجنب المشروبات الكحولية في فترة العلاج
- يحفز الـ griseofulvine جملة السيتوكروم P450 كما يزيد من معدل استقلاب العديد من الأدوية كمضادات التخثر
- قد يحرض نوبة بورفيريا حادة

35

Nystatine النيستاتين

- مضاد حيوي بوليني يشبه في تركيبه الكيميائي وآلية تأثيره الأمفوتريسين لكنه أقل فعالية منه
- يقتصر استعماله على معالجة الأخماج الموضعية بالمبيضات بسبب سميته الجهازية
- يمتص بشكل ضئيل في السبيل المعدي المعوي وهو لا يعطى أبداً بالطرق الخلالية
- التأثيرات الجانبية نادرة بسبب قلة امتصاصه لكن قد يحدث غثيان أو إقياء

36

الميكونازول Myconazole

- يعد butoconazole ، clotrimazole ، miconazole و econazole ، terconazole من الأدوية الفعالة موضعياً وهي لا تعطى حقناً بسبب سميتها الشديدة
- تشبه الـ ketoconazole بآلية تأثيرها والطفيف المضاد للفطور
- يترافق الاستعمال الموضعي بـ : التهاب جلدي بالتماس، تهيج بالفرج ووذمة
- يثبط الـ miconazole بشدة استقلاب الـ warfarin الأمر الذي يؤدي إلى حدوث نزف عند المرضى المعالجين بهذا الدواء حتى بالاستعمال الموضعي
- لا يوجد أي فرق في التحسن السريري عند استعمال أي من الأزولات أو الـ nystatin في معالجة التهاب الفرج بالمبيضات البيض

37

معالجة داء المبيضات Candidosis

- يعالج داء المبيضات عادة موضعياً باستعمال الأزولات azoles التي تثبط اصطناع الارغوستيرول
- يشكل النيساتين nystatin موضعياً بالمشاركة مع الـ fluconazole عن طريق الفم الخط الثاني في المعالجة
- في الحالات الشديدة، يمكن استعمال الـ amphoterecin الوريدي بالمشاركة مع الـ flucytosine

38

