

الكيمياء الصيدلانية – 1

Pharmaceutical chemistry- 1

الفصل الحادي عشر

الأدوية المضادة للفُطْرِيَّات ANTIFUNGAL AGENTS

2020-2021

أ . د عادل نوفل

حقوق الطبع محفوظة



الأدوية المضادة للفطريات ANTIFUNGAL AGENTS

- تقسم العداوى (الإنتانات) الفطرية fungal infections حسب مجموعتين:
- **الفُطَار السطحي superficial**
- و **الفُطَار المتوضع في العمق deep-seated mycosis**.
- العوامل المسببة للفُطَار السطحي superficial غالباً ما تكون **مجموعات متجانسة homogeneous** group من الفطريات التي تشمل أشكال مختلفة من السُعف tinea أو ringworm.
- **العامل المسبب رَمَام (رَمَامَات) saprophytes** لها المقدرة على هضم الكيراتين digest keratin , وعادة ما تتواجد في التربة. وبعكس الفُطَار المتوضع في العمق deep-seated mycosis , فيمكن أن ينتقل من شخص إلى آخر بالتماس . ومنها المَبِيضَة Candida.
- أما العوامل المسببة في الفُطَار المتوضع في العمق غالباً ما تكون **غير متجانسة heterogeneous** etiology وتتوزع في امكنه مختلفه من العالم.
- ومن أهمها فُطَار كُرَوَانِيّ coccidioidomycosis , داءُ المُسْتَحْفِيَات cryptococcosis وغيرها .
- تتأقلم العوامل المسببة في بيئة المضيف.

الأدوية المضادة للفطريات ANTIFUNGAL AGENTS

تصنيف الأدوية المضادة للفطريات Classification of ANTIFUNGAL AGENTS

- I. المواد الموضعية لمعالجة الفطار الجلدي Dermatophytoses.
- II. مضادات الفطريات النوكليوزيدية Nucleoside Antifungals.
- III. مضادات حيوية مُضادة للفطريات Antifungal Antibiotics.
- IV. مركبات مجموعة الأليل أمين Allylamines And Related Compounds.
- V. مركبات الأزول المضادة للفطريات Azole Antifungal Agents.

الأدوية المضادة للفطريات ANTIFUNGAL AGENTS

1. المواد الموضعية لمعالجة الفطار الجلدي **Dermatophytose**.

(1) -حمض انديسيلينك **Undecylenic Acid**



هو حمض سائل لزج بلون اصفر، غير ذواب في الماء يذوب في الكحول والمذيبات العضوية. **ويعد** من أفضل مضادات الفطريات. يمكن أن يستعمل بتركيز 10% بشكل سائل أو مرهم أو مستحلب للتطبيق الموضعي خارجاً في معالجة عداوى (إنتانات) الفطور في الأجزاء المكشوفة من الجلد.

(2) -حمض البنزويك **Benzoic acid**:

يملك حمض البنزويك خواصا مضادة للفطريات , **لكنه لا ينفذ من طبقة الجلد الخارجية** في موضع

الإصابة الفطرية. ولهذا يمزج مع مواد حالة للكيراتين **keratolytic** مثل حمض الساليسيليك

والريزورسينول .

الأدوية المضادة للفطريات ANTIFUNGAL AGENTS

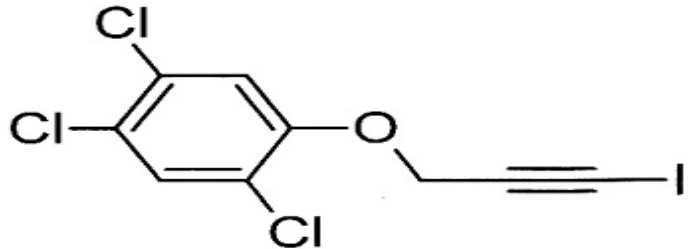
1. المواد الموضعية لمعالجة الفطار الجلدي **Dermatophytose**.

(3) الفينولات وبعض مشتقاتها Phenols and their derivatives

تملك الفينولات وبعض مشتقاتها خواص مضادة للفطريات موضعياً. حيث استعمل الهيكزيل

ريزورسينول والباراكلوروميثاكريينول **parachlorometaxyenol** في معالجة عداوى (إنتانات)

السعفة **tinea**.



(4) - هالوبروجين Haloprogin

هو مشتق ايثيري للفينول. يوجد بشكل مسحوق ابيض إلى ابيض مصفر قليل الذوبان في الماء وذواب في

الإيثانول. يستعمل بشكل كريم بتركيز 1% لمعالجة عداوى (إنتانات) السعفة السطحية **superficial tinea**

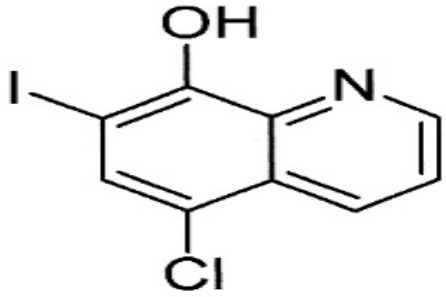
infections.

الأدوية المضادة للفطريات ANTIFUNGAL AGENTS

1. المواد الموضعية لمعالجة الفطار الجلدي **Dermatophytose**.

(5)- كلوكوينول Clioquinol (Vioform)

هو يودو كلورو هيدروكسيكين Iodochlorohydroxyquin.



Clioquinol

استعمل في البداية كبديل لليودوفورم iodoform على أساس انه يحرر اليود.

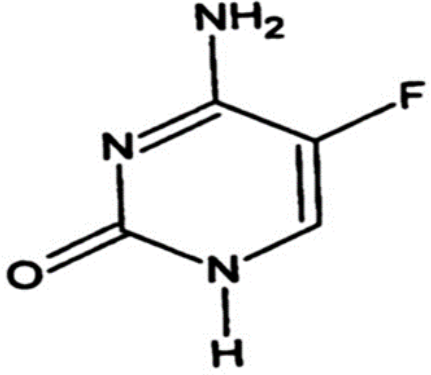
يستعمل مطهرا في التهاب الجلد والأكزيما وداء الصدف psoriasis ويستعمل

بشكل محلول أو كريم مهلبيا لمعالجة التهاب المهبل بالمشعرة المهبليّة

Trichomonas vaginalis. والاستعمال الأفضل له هو في معالجة قَدَمُ

الرّياضيّ (سَعْفَةُ القَدَم) athletes' foot (tinea pedis).

الأدوية المضادة للفطريات ANTIFUNGAL AGENTS



II . مضادات الفطريات النوكليوزيدية. Nucleoside Antifungals.

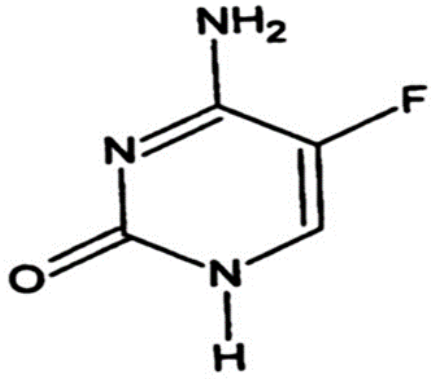
فلوسيتوزين Flucytosine

البنية: 2- 5-Fluorocytosine, 5-FC, 4-amino-5-fluoro-2(1H)-pyrimidinone, hydroxy-4-amino-5-Fluoropyrimidine.

الاستعمال : يعد طيف فلوسيتوزين المضاد للفطريات محدود جداً .

يستعمل الفلوسيتوزين في معالجة عداوى (إنتانات) الجهاز البولي التي تسببها الفطريات بما فيها فطريات المبيضة البيضاء. ويعطى أحياناً بالمشاركة مع الأمفوتيريسين B بغية عدم حدوث مقاومة لدى الفطريات.

الأدوية المضادة للفطريات ANTIFUNGAL AGENTS



II . مضادات الفطريات النوكليوزيدية. Nucleoside Antifungals.

فلوسيتوزين Flucytosine

الاستعمال

يستعمل فقط في معالجة العداوى (الإنثانات) المجموعية الخطرة **serious systemic infections** التي تسببها المبيضات **Candida** و **Cryptococcus spp** المُستخفيات .

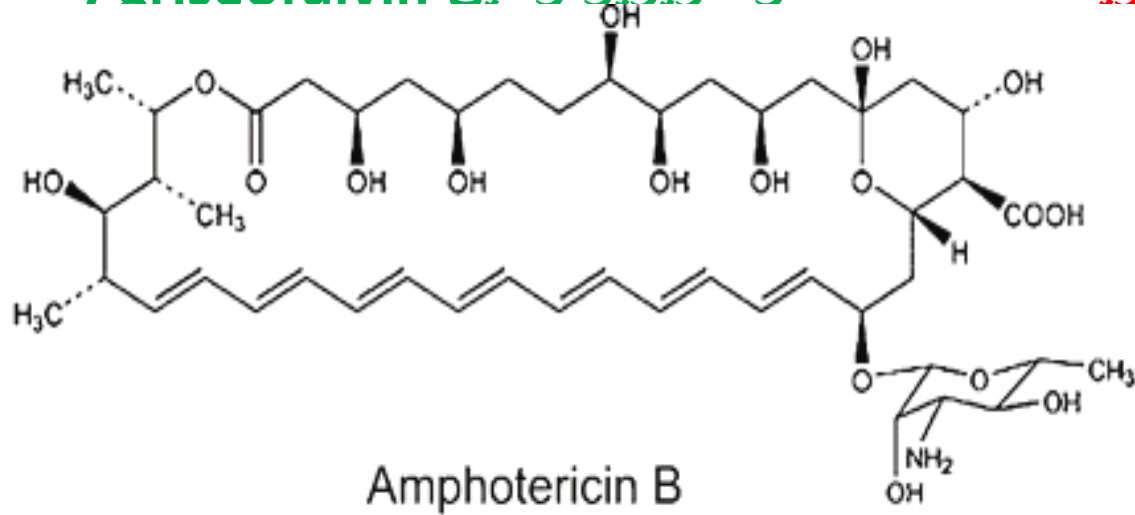
حالما يدخل إلى الخلية يُستقلب إلى 5-فلورويوراسيل **5-fluorocytosine** بنزع المجموعة الأمينية وإدخال الهيدروكسيل .

يستعمل عن طريق الفم أو الحقن مع المصل الفيزيولوجي من محلول بتركيز (1%) . .
ينقص المقدار في حالة قصور الكبد والكلية يسبب استعماله اضطرابات هضمية وعصبية
وكبدية قد أوقف استعماله لدى (10%) من المرضى.

الأدوية المضادة للفطريات ANTIFUNGAL AGENTS

III. مضادات حيوية مُضادة للفطريات Antifungal Antibiotics

تشكل المضادات الحيوية المُضادة للفطريات مجموعة هامة من الأدوية المُضادة للفطريات. وهناك صنفان: **البوليين polyenes**, التي تحتوي على القليل من الأدوية المُضادة للفطريات المستعملة **والغريزوفولفين griseofulvin** (مركب واحد).



(1) - أمفوتيريسين Amphotericin B

يستعمل في معالجة الانتانات الفطرية الحادة.

يعطي داخلاً بمقدار (800) ملغ يومياً ويمكن أن يستعمل خارجاً بشكل مراهم بتركيز (3%) أو بيوض أو كريمات. يمكن أن يعطى حقناً ولكنه يسبب ألماً شديداً.

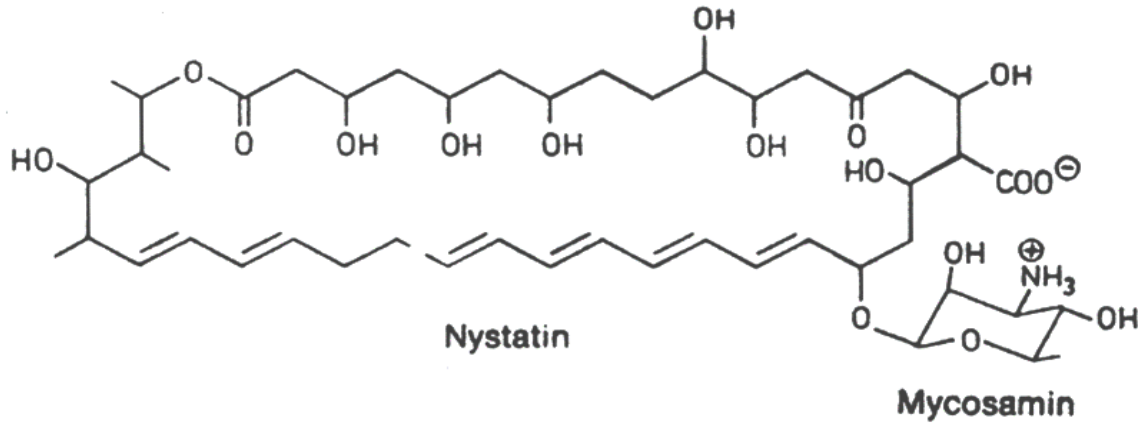
يسبب استعماله أعراض عدم تحمل مثل ألم في الرأس، غثيان، قيء، آلام عضلية وبعض الاندفاعات الجلدية وفقد الشهية للطعام

الأدوية المضادة للفطريات ANTIFUNGAL AGENTS

III. مضادات حيوية مُضادة للفطريات Antifungal Antibiotics

(2) - نيساتين Nystatine(Mycostatin)

تحتوي بنية النيساتين على أربعة روابط
مضاعفة متناوبة متحدة مع سكر أميني
سداسي: Mycosamin.



الصفات:

مسحوق أصفر أو أصفر بني، ماص للرطوبة، ذو رائحة وصفية تشبه رائحة الحبوب cereal. كل (1) ملغ منه يحتوي على (4400) وحدة دولية. قليل الانحلال في الماء والغول، لا ينحل في الأثير ولا في الكلوروفورم، ينحل بسهولة في الذي ميثيل فورماميد.

الأدوية المضادة للفطريات ANTIFUNGAL AGENTS

III. مضادات حيوية مُضادة للفطريات Antifungal Antibiotics

(2) - نيساتين Nystatine(Mycostatin)

الاستعمال:

- النيساتين مضاد حيوي ليس له تأثير على الجراثيم إنما يؤثر على الفطور وبشكل خاص على فطور المبيضة البيضاء candida albicans والفطور الجلدية.
- يعطى عن طريق الفم في الوقاية والمعالجة للمصابين بداء فطور مبيضات البيض بمقدار 5 (1.5 مليون وحدة دولية يومياً للبالغين، أما للأطفال فيعطى بمقدار (100 – 400) ألف وحدة دولية يومياً.
- يستعمل النيساتين أيضاً بالمشاركة مع المضادات الحيوية في الوقاية من نمو الفطور في الشعبة النسائية. يستعمل أيضاً بشكل موضعي (مرهم، نقط، بيوض).
- يسبب استعماله أحياناً أعراضاً ثانوية هضمية (غثياناً، قيئاً، إسهالاً بعد الاستعمال الداخلي) ويمكن أن يسبب أحياناً بعض التفاعلات التحسسية (الأرجية) الجلدية بعد الاستعمال الموضعي

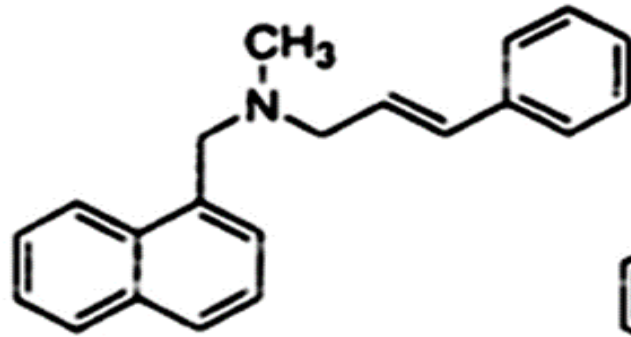
الأدوية المضادة للفطريات ANTIFUNGAL AGENTS

IV . مركبات مجموعة الأليل أمين . Ally amines And Related Compounds.

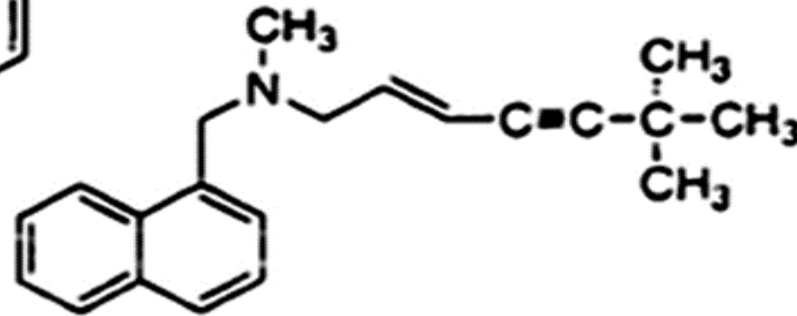
- تم الحصول على مركبات النافتيفين naftifine والتيربينافين terbinafine ثم اكتشف البوتينافين butenafine والتولنافاتات tolnaflate وغيرها.
- ونظراً لكون الطيف المضاد للفطريات لهذه المركبات محدوداً وأقل فاعلية من مركبات الأزول، وباعتبار أنها فعالة فقط ضد الفطريات الجلدية،
- فلهذا تستعمل فقط في معالجة عداوى (إنتانات) الفطريات الجلدية وفطريات الأظافر. تظهر اللوحة (1-11) مركبات أليل أمين المضادة للفطريات.

الأدوية المضادة للفطريات ANTIFUNGAL AGENTS

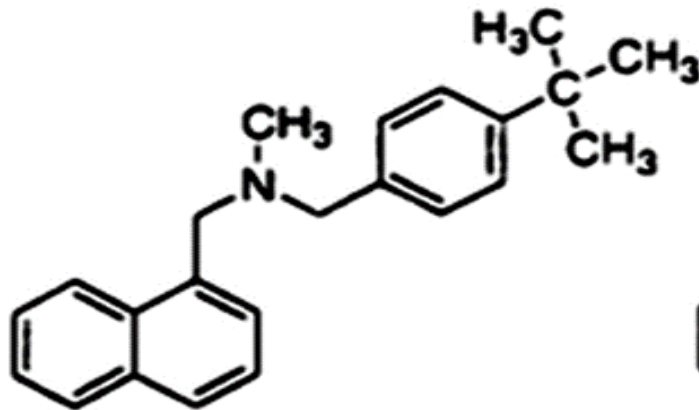
IV . مركبات مجموعة الأليل أمين . Ally amines And Related Compounds.



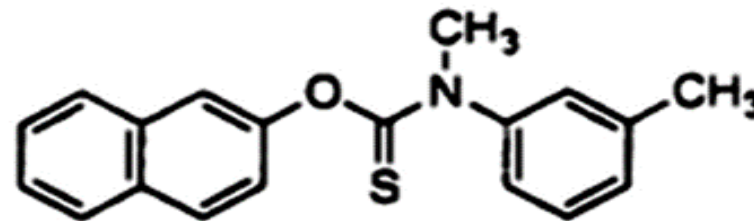
Naftifine



Terbinafine



Butenafine



Tolnaftate

IV . مركبات مجموعة الأليل أمين. Ally amines And Related Compounds.

(1) نافتيفين Naftifine

النافتيفين أول مركبات أليل أمين المستعملة في المداواة.
يستعمل موضعياً لمعالجة عداوى (إنتانات) السعفة tinea
infections الجلدية المتنوعة،

ويتوافر بشكل مرهم بتركيز 1%. يجب عدم ملامسة العين والفم
والأغشية المخاطية الأخرى، وتوقف المعالجة إذا حدث أي تهيج
جلدي أو تحسس.

IV . مركبات مجموعة الأليل أمين . Ally amines And Related Compounds.

(2) تيربينافين Terbinafine

- يتوافر التيربينافين بأشكال صيدلانية تستعمل موضعياً أو فمويًا.
- ورغم أنه فعال ضد معظم عداوى (إنتانات) الفطارات الجلدية dermatophytic، إلا أن استعماله ينحصر في معالجة الفطار الظفري onychomycose.
- استعماله غير مسموح فمويًا في أمريكا.

IV . مركبات مجموعة الأليل أمين . Ally amines And Related Compounds.

(3) تولنافتات (Tinaderm) Tolnaftate

- يستعمل التولنافتات خارجاً في مختلف أنواع الإصابة بداء الفطريات وبشكل خاص السعفة **Tinea**، ويعطى بشكل محلول أو مسحوق أو مرهم في معالجة آفات الشعر والأظافر
- يسبب استعماله أحياناً تفاعلات تحسسية جلدية كالأحمرار وظهور الطفح الجلدي .
- يستعمل التولنافتات (10) ملغ بالمشاركة مع كليكينول (10) ملغ و الجنتاميسين (1) ملغ والبيتاميثازون (0.5) ملغ لمعالجة الفطار الجلدي dermatomycosis كما في الشكل الصيدلاني Quadriderm .

الأدوية المضادة للفطريات ANTIFUNGAL AGENTS

V . مركبات الآزول المضادة للفطريات. Azole Antifungal Agents.

تمثل مركبات الآزول (حلقة خماسية تحتوي على ذرتي أزوت أو ثلاثة) صنفاً من مضادات الفطور

التخليقية التي تملك آلية تأثير واحدة من خلال تثبيط التخليق الحيوي للإرغوستيرول ergosterol

عبر تثبيط إنزيم ينزع الميثيل 14 α -demethylase وهذا مما يسبب تلفاً لغشاء الخلية حيث

يتراكم 14 α -sterol في الغشاء ويدمره.

يستعمل بعضها موضعياً لمعالجة انتانات الفطارات السطحية dermatophytic ، بينما يستعمل بعضها

الأخر داخلاً لمعالجة الانتانات الفطرية المجموعية. وهي أما أن تكون مبيدة fungicidal (في

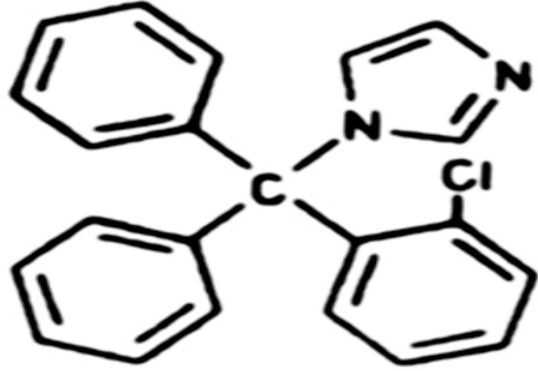
التراكيز العالية) أو صادة للفطور fungistatic (في التراكيز المنخفضة). تؤثر مركبات الآزول على

معظم الفطور الجلدية والتي تتوضع في الأغشية المخاطية، فهي ذات طيف واسع.

الأدوية المضادة للفطريات ANTIFUNGAL AGENTS

V . مركبات الآزول المضادة للفطريات. Azole Antifungal Agents.

(1) كلوتريمازول Clotrimazol



Clotrimazol

يستعمل موضعياً في معالجة الفطريات الجلدية بشكل مراهم أو محاليل بتركيز (1%) أو أقراص مهبلية أو كريم cream بتركيز (1%-2%) أو غسول lotion. ويمكن أن يعطى عن طريق الفم بمقدار 100 – 500 ملغ في معالجة فطريات المبيضة البيضاء candidiasis والمشعرات المهبلية

Trichomonas vaginalis

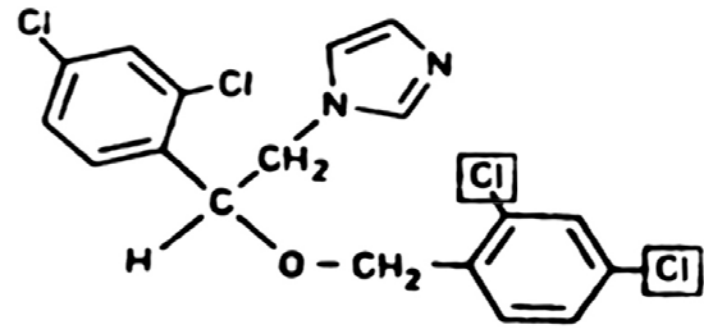
يسبب استعماله بعض الأعراض الثانوية التحسسية مثل الاضطرابات المعوية والكبدية.

يستعمل الكلوتريمازول (10) ملغ بالمشاركة مع البيتاميثازون (0.5) ملغ في معالجة

الانتانات الجلدية بشكل كريم كما في الشكل الصيدلاني. Lotriderm

الأدوية المضادة للفطريات Antifungal Agents.

V . مركبات الأزول المضادة للفطريات.



Miconazol

(2) ميكونازول Miconazol

يتمتع الميكونازول بطيف واسع مضاد للفطور ويتمتع أيضاً بتأثير مضاد للجراثيم.

يستعمل الميكونازول في معالجة فطور المبيضة البيضاء التي تصيب الفم والأمعاء ويعطى بمقدار (1 – 0.5) غ يومياً عن طريق الفم أو حقناً مع المصل الفيزيولوجي في حالة الانتانات الحادة التي تسببها الفطور والجراثيم.

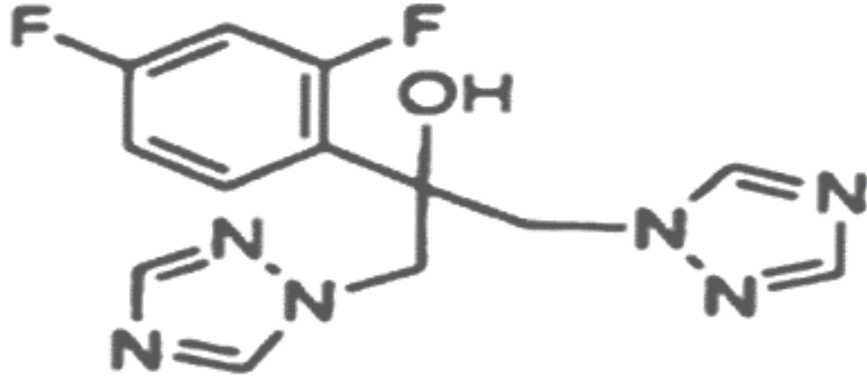
يستعمل أيضاً بشكل بيوض مهبلية في الشعبة النسائية أو بشكل مرهم أو مسحوق في معالجة الفطور الجلدية وآفات الشعر الفطرية.

يسبب الميكونازول بعض التأثيرات السامة جراء استعماله داخلياً إنما بشكل نادر مثل التهاب الوريد، حكة، حمى، إنزعاج معدي معوي. ومن الجدير بالذكر هنا أن حقن الميكونازول مع المصل الفيزيولوجي يسبب أحياناً التهاباً في الوريد فيجب أخذ الحذر عند الاستعمال حقناً.

الأدوية المضادة للفطريات ANTIFUNGAL AGENTS

V . مركبات الآزول المضادة للفطريات. Azole Antifungal Agents.

(3) فلوكونازول (Diflucan) Fluconazol



Fluconazole

البنية : حلقة الآزول هنا هي 1,2,4 تريazol التي تعد بيوايزوستير لحلقة الايميدازول في المركبين السابقين .

الاستعمال : يتمتع الفلوكونازول بطيف واسع مضاد للفطريات ويستعمل فموياً وحقناً في الوريد كأساس حر.

ويتوافر بشكل اقراص أو كبسولات أو مستعلقات أو بشكل أمبولات (تحتوي كل منها 2 ملغ). وهو بعكس الكيتوكونازول، لا يتأثر

امتصاصه بحموضة المعدة أو بوجود الطعام

الأدوية المضادة للفطريات ANTIFUNGAL AGENTS

V . مركبات الآزول المضادة للفطريات. Azole Antifungal Agents.

(3) فلوكونازول (Fluconazol(Diflucan)

الاستعمال: يستعمل الفلوكونازول في معالجة داء المبيضات Candidiasis بكل أشكاله والوقاية prophylaxis منه،

وفي معالجة التهاب السحايا بالمستخفيات cryptococcal meningitis وفي الوقاية من داء المستخفيات cryptococcosis عند مرضى الإيدز.

ورغم أنه أقل فعالية من الكيتوكونازول أو الإتراكونازول itrocanazol ضد الفطار الكرواني غير السحائي nonmeningeal coccidioidomycosis إلا أنه يفضل استعماله لمعالجة التهاب

السحايا الكرواني. coccidioidal meningitis.

الأدوية المضادة للفطريات ANTIFUNGAL AGENTS

V . مركبات الآزول المضادة للفطريات. Azole Antifungal Agents.

(3) فلوكونازول (Fluconazol(Diflucan)

الاستعمال :

ويستعمل أيضاً في معالجة السعفة. **tinea** .

يعطى بمقدار **50 – 200** ملغ موزعة على عدة جرعات للبالغين ويستعمل بحذر في حالة

القصور الكلوي والحمل والإرضاع،

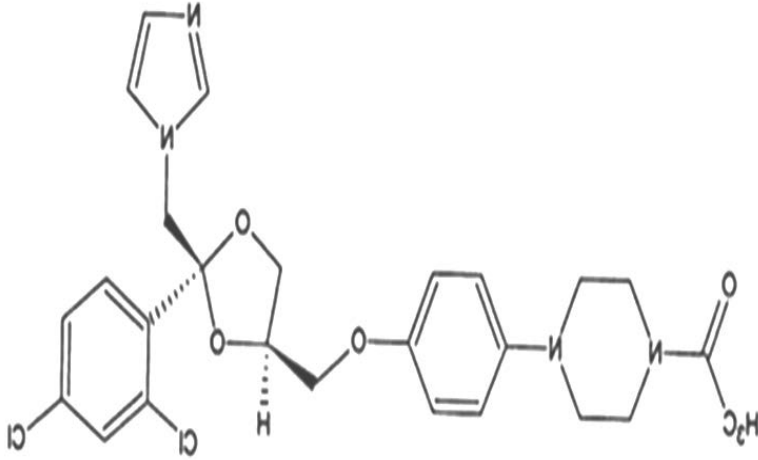
أما للأطفال فيعطى بمقدار **6-12** ملغ/كلغ من الوزن.

يسبب استعماله بعض التأثيرات الثانوية الهضمية والجلدية وقلّة الكريات البيض والصفائح.

الأدوية المضادة للفطريات ANTIFUNGAL AGENTS

V . مركبات الآزول المضادة للفطريات. Azole Antifungal Agents.

(4) كيتوكونازول Ketoconazole



Ketoconazole

يتمتع الكيتوكونازول بطيف مضاد للفطريات واسع حيث يعطى فموياً لمعالجة كل العداوى (الإنثانات) الفطرية المجموعية

systemic fungal infections .

يتداخل في امتصاصه الفموي كل من مضادات الحموضة

Antacids ومضادات الهستامين ومضادات التشنج التي تثبط

افراز المعدة

الأدوية المضادة للفطريات ANTIFUNGAL AGENTS

V . مركبات الآزول المضادة للفطريات. Azole Antifungal Agents.

(4) كيتوكونازول Ketoconazole

يستعمل الكيتوكونازول داخلاً لمعالجة الأنتانات الفطرية المجموعية مثل داء المبيضات، داء الفطار الكرواني، داء الفطار البرعمي histoplasmosis، داء الفطار الاصطباضي chromomycosis وغيرها.

ويستعمل خارجاً موضعياً لمعالجة داء المبيضات الجلدي وانتانات السُّعف tinea infections. وقد ذكر ان التأثير المضاد للفطريات للكيتوكونازول يتعاكس مع تأثير المضادات الحيوية المضادة للفطريات من مجموعة البوليين (polyene antibiotic الامفوتيريسين (amphotericin B). يعطى بمقدار 200 – 400 ملغ/يوم عن طريق الفم، ولا يعطى في حالة القصور الكبدي، البرفيرية، الحمل والإرضاع.

يسبب استعماله بعض التأثيرات الثانوية: غثيان، قيء، ألم بطني، صداع، شرى، وذمة وعائية، حكة، دوخة، ندرة نطاف، وتثدي gynecomastia .