مضادات حيوية- المحاضرة ١١و١٢

المضادات الحيوية للفطريات Antifungal Drugs

مضادات الفيروسات Antiviral Drugs

مضادات الفطريات Antifungal Drugs

- **الفطريات هي خلايا حقيقية النواة (جدارها الخلوي مكون من الكايتين Chitin) ولهذا تقاوم المضادات الحيوية المستخدمة ضد البكتيريا**
- **اغلب الالتهابات او الاصابات الفطرية عادة تكون ذات طبيعة مزمنة Chronic**
- **تزداد فرصة حدوث الاصابات الفطرية في المرضى الذين يعانون من نقص المناعة Immunocompromised patients**

- **يمكن تقسم الالتهابات الفطرية حسب موقع الاصابة الى :**
  - **التهابات فطرية سطحية (تصيب الجلد، او الاظافر او فروة الراس)**
  - **التهابات فطرية تصيب منطقة ما تحت الجلد (يصعب علاجها بالعادة)**
  - **التهابات فطرية جهازية (اصعب واخطر انواع الاصابات الفطرية)**

تصنيف مضادات الفطريات Antifungal Classification

- تصنف حسب استعمالها الى

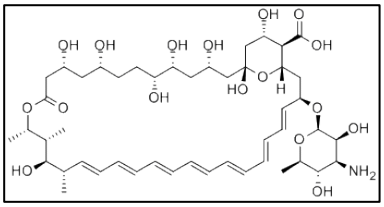
اولا: المضادات المستخدمة في الاصابات الفطرية الجهازية والاصابات تحت الجلدية: مثل

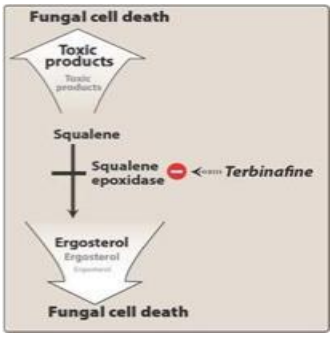
الامفوتيريسين ب Amphotericin B :

- **احد المضادات ذات المنشا الطبيعي تنتجه بكتيريا *Streptomyces nodosus***
- ينتمي لمجموعة الماكروليدات البولينية Polyene macrolides
- **يعتبر الخيار الاول في علاج الاصابات الفطرية الجهازية بالرغم من سميته العالية (لذا الاصابات الجهازية الفطرية تضم مجموعة من العلاجات للتقليل من الجرعة المستخدمة من الامفوتيريسين ب وبالتالي للتقليل من سميته)**

الية العمل Mode of action

يرتبط المضاد بالايرجوستيرول Ergostyrol الموجود على غلاف خلية الفطر الامر الذي يؤدي لتكوين ثقوب pores في الغشاء الخلوي وبالتالي حدوث خلل في وظيفة غشاء الخلية وتسرب الالكتروليتات واهمها البوتاسيوم وبالتالي ينتج تدمير كامل لخلية الفطر.

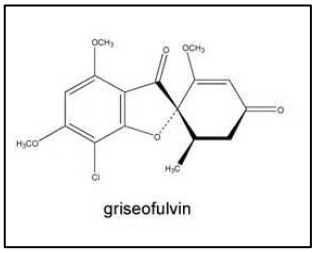




ثانيا: المضادات المستخدمة للإصابات الفطرية السطحية : مثل

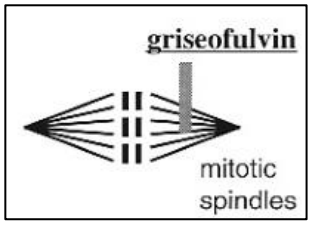
التيربينافين Terbinafine

- **له تاثير قاتل على الخلية الفطرية Fungicidal**
- **يعمل على تثبيط انزيم squalene epoxidase المسئول عن احدى خطوات تصنيع الايرجوسيترول في خلية الفطر الذي يعتبر من اهم مكونات الغشاء الخلوي الفطري مما يؤدي الى اضعاف الغشاء الخلوي وتراكم السكوالين squalene السام في خلية الفطر .**



الجريسيوفولفين Griseofulvin

- اكتشف من فطر ***Penicillium griseofulvin***
- له تأثير مثبط على الفطر **Fungistatic**
- له تأثيرات جانبية وتداخلات دوائية تؤثر على الكبد



الية العمل:

يعمل على تثبيط نمو الخلايا الفطرية من خلال التداخل في عمل الخيوط المغزلية Mitotic spindle خلال عملية الانقسام الغير مباشر Mitosis في خلية الفطر مما يؤدي لتثبيط الانقسام وبالتالي تثبيط نمو الفطر

مضادات الفيروسات Antiviral Drugs

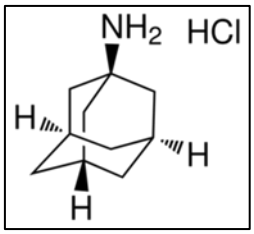
- **الفيروسات جزيئات لاخلوية اجبارية التطفل داخل خلايا العائل Obligate intracellular**
- **يفتقر تركيب الفيروسات للجدار الخلوي والغشاء الخلوي**
- **يتركب جزيء الفيروس من (غلاف خارجي في بعض الفيروسات- لب مكون من المادة الوراثية- الغلاف البروتيني المحيط بالمادة الوراثية)**

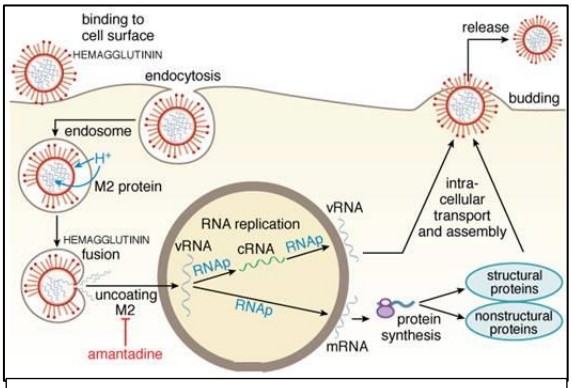
تصنيف الادوية المضادة للفيروسات Classification of Anti- viral

١ - مضادات فيروسية ذات فاعلية ضد الاصابات الفيروسية التنفسية Respiratory viral infections

المضادات المثبطة لعملية نزع غلاف الفيروس: (الامانتيدين والريمانتيدين Amantidine and Rimantidine)

- لاتزال الية العمل مبهمة لكن بعض الدراسات اظهرت ان هذه المضادات تثبط شبكة البروتينات المسماة M2 viral membrane matrix الموجودة على الغلاف الفيروسي الخارجي الذي يتكون من بروتينات شحمية وتعمل شبكة البروتينات هذه كقناة للايونات ion channel يستعملها الفيروس للاندماج مع غلاف خلية العائل ويؤدي تثبيطها الى **تثبيط عملية نزع الغلاف الفيروسي واطلاق الحمض النووي الفيروسي الى داخل خلية العائل**
- يقتصر طيف فعاليتها على فيروسات الانفلونزا

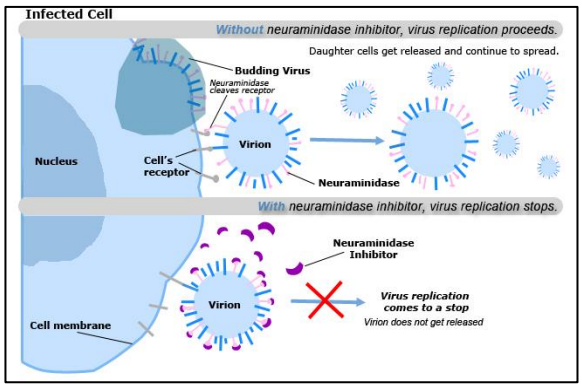




Amantadine inhibits the replication of each of the subtypes

المضادات المثبطة لانزيمات النيورامينيديز الفيروسية Neurminidase inhibitors (الاوسيلتاميفير والزانااميفير)

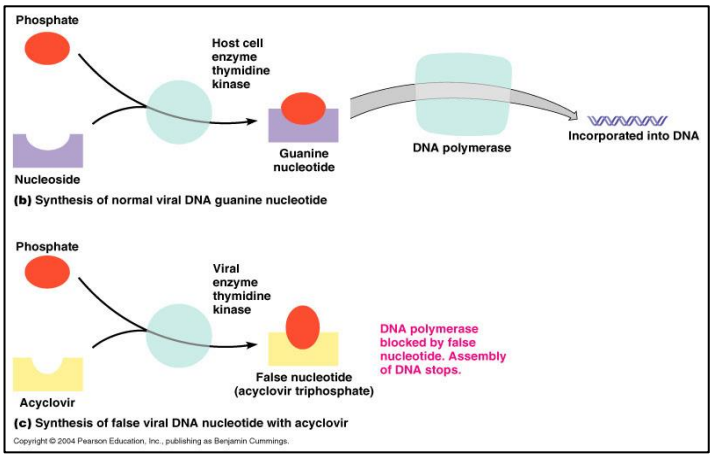
- يؤدي تثبيط هذا الانزيم الى تثبيط عملية اطلاق الفيروسات الجديدة وانتقال الفيروسات الى خلايا جديدة
- تؤثر على فيروسات الانفلونزا



٢ـ مضادات فيروسية ذات فاعلية ضد فيروسات الهربس Herpes Virus inhibitors

الاسيكلوفير Acyclovir

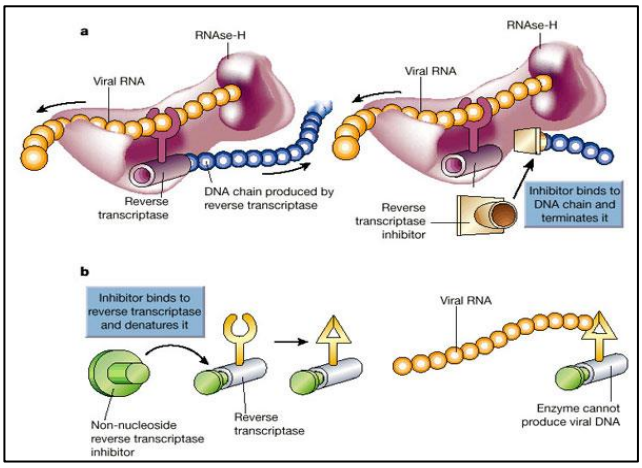
- اكثر المضادات الفيروسية الفعالة استعمالا ضد فيروسات الهربس
- مضاهي للقاعدة النيتروجينية الجوانوسين، تجري فسفرة هذا المركب من خلال انزيمات الفيروس نفسه (انزيم الثايميدين كاينيز)
- الخلايا المصابة بهذا الفيروس هي الاكثر تاثرا بهذا المضاد مما يقلل من سميته وبعد ان تتم فسفرة الاسيكلوفير من قبل الفيروس تتم فسفرته مرتين اخريتين من قبل انزيمات خلايا العائل نفسها وبذلك يتكون الاسيكلوفير ثلاثي الفوسفات قادر على التنافس مع الديوكسي جوانوسين ثلاثي الفوسفات على انزيم DNA polymerase مما يسبب تثبيط عمل هذا الانزيم وبالتالي توقف تصنيع DNA الفيروسي.



٣ـ مضادات الفيروسات ذات الفاعلية ضد فيروسات نقص المناعة المكتسبة

مثبطات ترانزكريبتيز الرجعية النيوكليوسيدية Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (الزيدوفين)

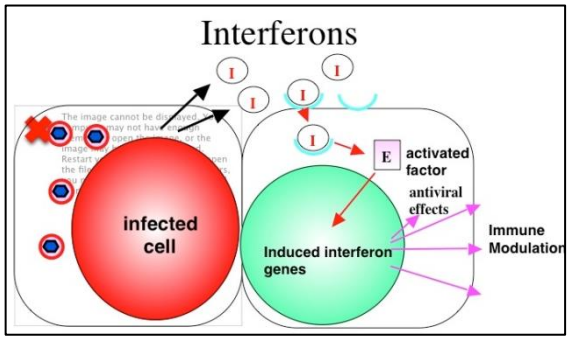
- تتم فسفرة المركبات بواسطة خلايا العائل الى مركبات ثلاثية الفوسفات ومن ثم يعمل المركب ثلاثي الفوسفات الناتج على التنافس مع النيوكليوسيدات ثلاثية الفوسفات التابعة لخلايا العائل والتي بدورها تعتبر من المتفاعلات الاساسية لتكوين DNA الفيروسي وينتج عن سلسلة التفاعلات اقحام مركب الدواء ثلاثي الفوسفات في سلسلة DNA الفيروسي النامية وتوقف نموها.



٤ـ مضادات فيروسية ذات فاعلية ضد اصابات التهابات الكبد الوبائي.

الانترفيرونات Interferons

- **بروتينات سكرية glycoproteins تطلقها خلايا الجهاز المناعي في جسم الانسان عند تعرضه لاجسام غريبة**
- يتم تصنيع الانترفيرونات حاليا بتقنية Recombinant DNA technology
- لاتزال اليتها في تثبيط نمو الفيروسات غير واضحة المعالم، لكن يعتقد ان هذه **البروتينات تعمل على تحفيز الانزيمات التي تعمل على تثبيط عملية ترجمة RNA الفيروسي مما يؤدي لتثبيط تصنيع tRNA وال mRNA**



Stages	Antivirals
(1) Virus adsorption	None
(2) Penetration and uncoating	Amantidine
(3) Viral DNA / RNA Synthesis	Idoxuridine, Trifluridine Vidarabine Acyclovir, Famciclovir Ganciclovir Zidovudine, Didanosine Ribavarin, Zalcitabine, Foscarnet Cidofovir (HPMPC)
(4) Viral protein synthesis	Interferons
(5) Virus assembly	None
(6) Virus release	None

Antiviral Drugs