

كلية الصيدلة
السنة الرابعة

نظري

110

60

Rx 9

10/11/2015

RB Pharmac

Anti-fungal agents

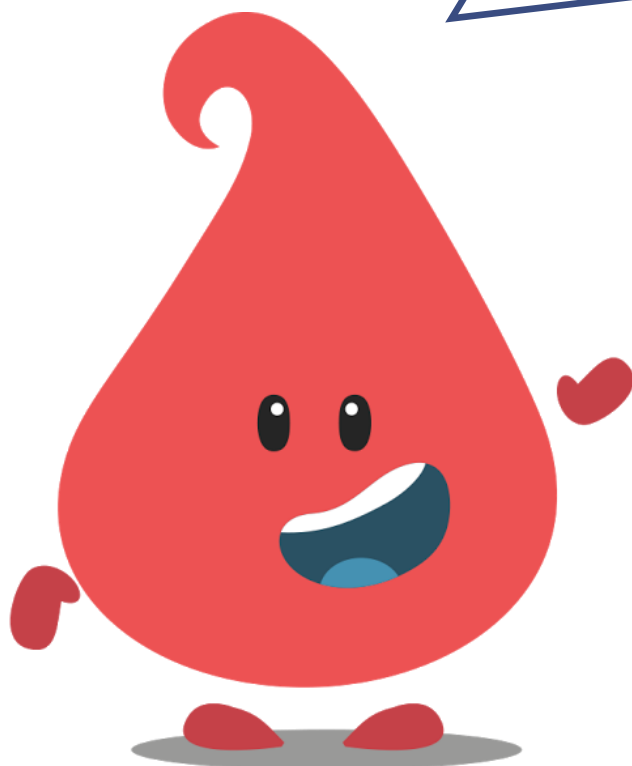
د. رشاد مراد

الفارما والصيدلة السريرية

فريق الكليات الحمراء النطوعى



نبدأ في هذه المحاضرة بالحديث عن كل ما يتعلق بالأدوية المضادة للفطور.





الأدوية المضادة للفطور

- الفطور هي عضيات حقيقية النوى، غيرية التغذية (غير قادرة على الاكتفاء بنفسها) تعيش كطفيليات أو رميات.
- تعد الفطور عضيات معقدة بالمقارنة مع الجراثيم، لذلك لا تؤثر المضادات الجرثومية على الفطور.
- تسمى العدوى الفطرية أيضاً بالفطارات (جمع - فطار - الداءات الفطرية).

الفروقات بين بدائيات النوى وحقيقيات النوى

- تملك نوى، وغشاء نووي واضح المعالم بالإضافة إلى الكروموزومات.
- تملك الفطور غلاف خلية متماسك مكون من الكيتين (N-acetylglucosamine) في حين يكون غلاف الخلية عند الجراثيم مكوناً من الببتيدوغليكان.
- يحوي الغشاء الخلوي عند الفطور على الإرغوستيرول ergosterol، في حين أن الغشاء الخلوي للبشر مكون من الكوليسترول.



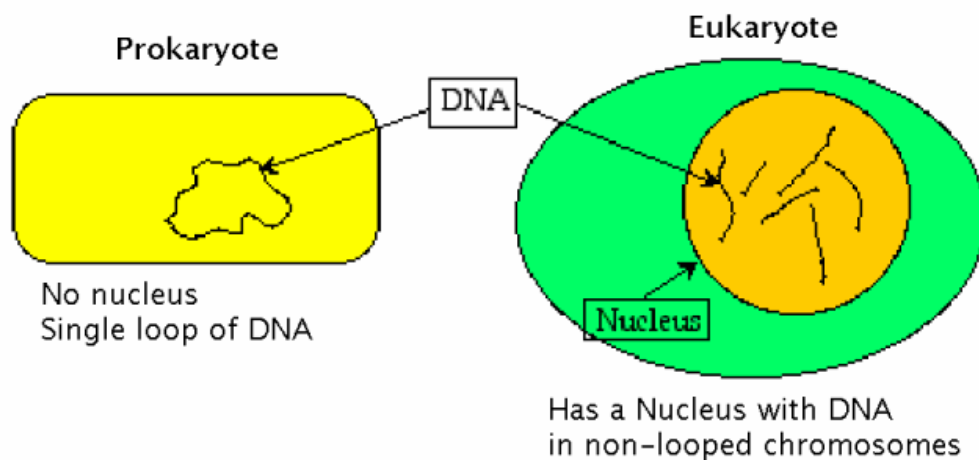


ANTI FUNGAL DRUGS

- Fungi are eukaryotic, heterotrophic (not self sustaining) organisms that live as saprobes or parasites.
- They are complex organisms in comparison to bacteria .Thus antibacterial agents are not effective against fungi.
- Fungal infections are also called as mycoses

Difference between prokaryotes and eukaryotes:

- They have nucleus and well defined nuclear membrane, and chromosomes.
- they have rigid cell wall composed of chitin (N –acetylglucosamine)whereas bacterial cell wall is composed of peptidoglycan
- Fungal cell membrane contains ergosterol , human cell membrane is composed of cholesterol.





يمكن للعداوى الفطرية أن تكون:

سطحية

➤ الفطار الجلدي، يؤثر على الجلد، والشعر أو الأظافر.

▪ الفطور البشرية (الجلد والأظافر).

▪ الفطور الشعروية (الجلد والشعر والأظافر).

▪ البويغاء (الجلد والشعر).

➤ المبيضات (فلورا طبيعية شائعة في الفم والجلد والأمعاء والمهبل).

العداوى التي يسببها جنس المبيضات تؤثر على الجلد، الغشاء المخاطي للفم أو الجهاز المعدي المعوي أو الجهاز التناسلي الأنثوي.

جهازية

▪ المبيضات، المستخفيات، الرشاشيات.

▪ الفطار البرعمي، المنسجات.

▪ الفطار الكرواني، الفطار نظير الكرواني....الخ.

التصنيف الدوائي

A. الأدوية التي تؤثر على الغشاء الخلوي الفطري:

1. البوليينات:

▪ الأمفوتريسين، النيساتين، الناتاميسين.





Fungal infection may be:

SUPERFECIAL

- Dermatomycoses affecting skin, hair or nails.
 - Epidermophyton (skin and nails)
 - Trichophyton (skin, hair & nail)
 - Microsporum (skin and hair)

- Candidiasis (commonly normal flora of mouth, skin, intestines and vagina) infection caused by genus candida affecting skin, mucous membrane of mouth or G.I.T or female genital tract

SYSTEMIC

- Candidiasis, cryptococcosis, Aspergillosis,
- Blastomycosis, Histoplasmosis,
- Coccidioidomycosis, Paracoccidioidomycosis etc

Drug Classification

A. Drugs that disrupt fungal cell membrane

i) Polyenes:

- Amphotericin, Nystatin, Natamycin





II. الآزولات:

A. الإמידازول

- كيتوكونازول، بوتاكسونازول، كلوتريمازول، إيكونازول، مايكونازول، أوكسيكونازول، سولكونازول.

B. التريازول

- فلوكونازول، إيتراكونازول، تيوكونازول.

III. الأليامينات:

- التريبنافين، النافتيفين، البوتينايفين.

IV. الاكينوكانديينات

- الكاسبوفانغين.

يوضح المخطط في الصفحة التالية آلية تأثير الأدوية مضادة الفطور
المختلفة

Diagram showing mechanism of action of different
antifungal drugs





ii) Azoles:

A) Imidazole

- Ketoconazole, Butaxonazole, Clotrimazole, Econazole, Miconazole, Oxiconazole, Sulconazole

B) Triazole

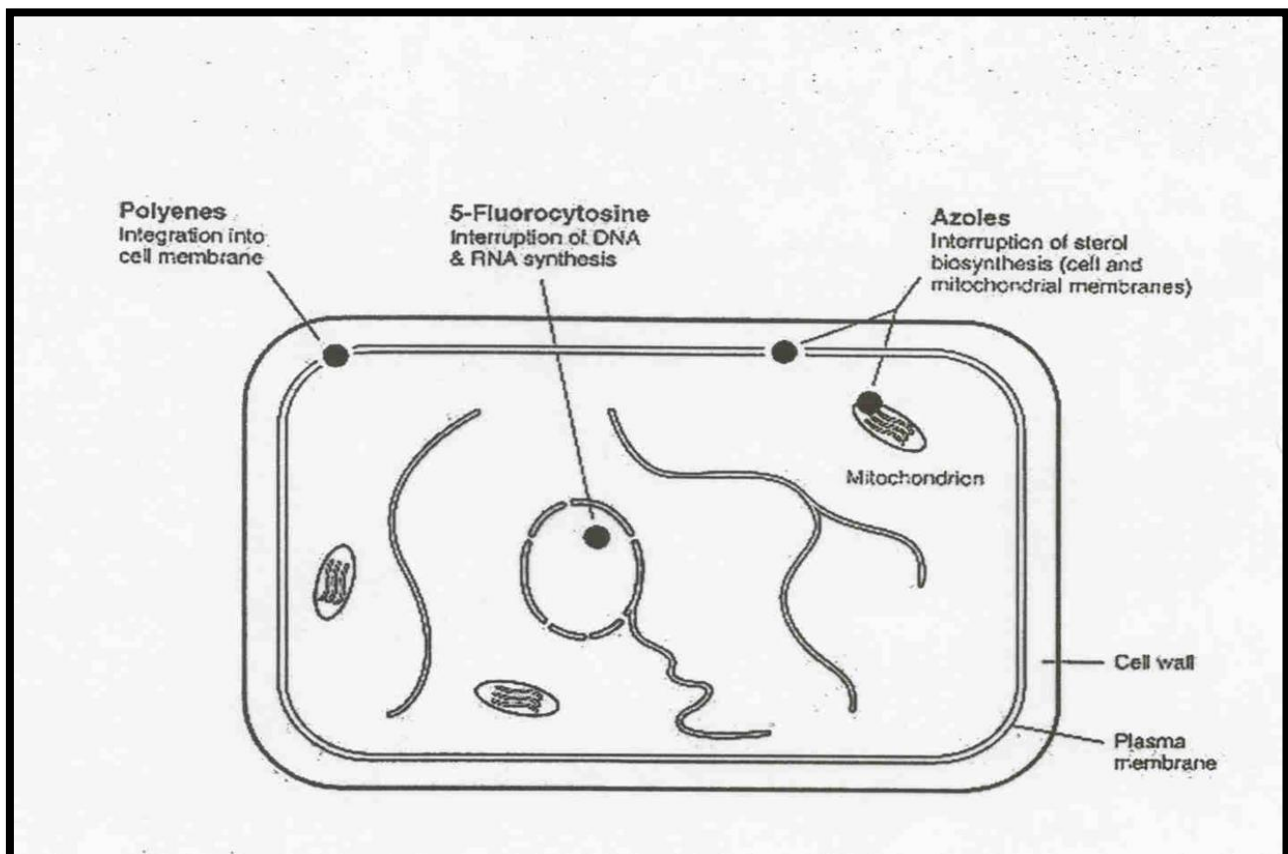
- Fluconazole, Itraconazole, Tioconazole

iii) Allylamines:

- Terbinafine, Naftifine, Butenafine

iv) Echinocandins

- caspofungin





B. الأدوية التي تثبط الانقسام الفتيلي

- غريزوفولفين.

C. الأدوية التي تثبط اصطناع الـ DNA

- فلوسيتوزين.

D. متفرقات

- هالوبروغي، تولنافتات، مرهم الحقل الأبيض، سيكلوبيروكس أولامين.

العداوى الفطرية السطحية

(a) عداوى الفطور الجلدية (السعفة¹)

- مرهم حمض البنزويك للعداوى الخفيفة.
- يفضل الآن الأميدازول الموضعي (مثلاً الميكونازول والكلوتريمازول).
- التيكونازول لعدوى الأظافر.
- الغريزوفولفين فمويًا لعداوى فروة الرأس واسعة النطاق أو سعفة الأظافر.

(b) عدوى المبيضات:

- العداوى الجلدية تعالج بـ:

الأمفوتريسين الموضعي، الإيكونازول، الميكونازول أو النيستاتين.

¹ تدعى أيضاً Ringworm, Tinea





B. Drugs that inhibits mitosis

- Griseofulvin

C. Drugs that inhibits DNA synthesis

- flucytosine

D. Miscellaneous

Haloprogi, Tolnaftate, Whitefield's ointment, Ciclopiroxolamine

Superficial Mycosis

a) Dermatophyte infection (ring worm,tinea).

- Benzoic acid ointment for mild infection.
- Topical imidazole (like miconazole, clotrimazole) is preferred now a days
- Tioconazole for nail infection
- Griseofulvin orally for extensive scalp or nail tinea infection.

b) Candida infection

- Cutaneous infection: by

topical amphotericin, clotrimazole, econazole, miconazole or nystatin





- مبيضات الغشاء المخاطي للجهاز الهضمي:

الكلوتريمازول، الإيكونازول، الكيتوكونازول، الميكونازول أو النيساتين.

- داء المبيضات المهبلي:

الأمفوتريسين، الفلوكونازول، الكيتوكونازول، الميكونازول أو النيساتين.

العدوى الفطرية الجهازية

المضادات الحيوية البوليبيدية

تؤثر عن طريق:

- الارتباط بالستيرول في الغشاء الخلوي.
- تحدث تشوهات في الغشاء البلاسمي.
- تتدخل بالنفاذية ومهام النقل.

مما يسمح بتسرب الأيونات داخل الخلية والأنزيمات، خاصة خسارة شوارد الكالسيوم داخل الخلية الأمر الذي يؤدي إلى موت الخلية.

- ترتبط انتقائياً بالإرغوستيرول في الفطور وليس بالجدار الخلوي الثديي.

الأمفوتريسين

- مضاد حيوي من الماكروليدات، يتكون من حلقة لاكطونية كبيرة بالإضافة إلى عدة وظائف كيتونية ومجموعة هيدروكسي.
- يمتص بشكل سيء فمويًا، مفيد للعدوى الفطرية الخاصة بالجهاز الهضمي.





- Candidiasis of elementary tract mucosa

amphotericin, fluconazole, ketoconazole, miconazole or nystatin.

- Vaginal candidiasis:

Clotrimazole, econazole, ketoconazole, miconazole or nystatin

Systemic Mycosis

POLYENE ANTIBIOTICS

They act by:

- Binding to sterol in cell membrane.
- Deformity in plasma membrane occurs
- Interferes with permeability and with transport functions
- This allows leakage of intracellular ions and enzymes especially loss of intracellular K^+ , causing cell death.
- They bind selectively to ergosterol in fungus but not in mammalian cell wall.

AMPHOTERICIN

- It is macrolide antibiotic (A large lactone ring with multiple ketone and hydroxyl group)
- Poorly absorbed orally, useful for fungal infection of gastrointestinal tract.





- يستخدم موضعياً في تقرحات القرنية، التهاب المفاصل و إرواء المثانة عند الإصابة بالمبيضات.
- يُعطى للأخماج الجهازية بشكل تسريب وريدي بطيء.
- عالي الارتباط بالبروتين.
- نفوذته عبر الحاجز الدموي الدماغي سيئة ولكن تزداد عند التهاب السحايا.
- يطرح بشكل بطيء عبر الكلية، ويمكن العثور على آثار منه في البول لأشهر بعد إيقاف استعمال الدواء.
- نصف عمره 15 يوم.

Amphotericin

- Remains in the body for weeks after stopping the drug.
- Drug of choice for most systemic infections.
- Course of treatment lasts 6-12 weeks.
- Dose .5-1 mg/kg/day

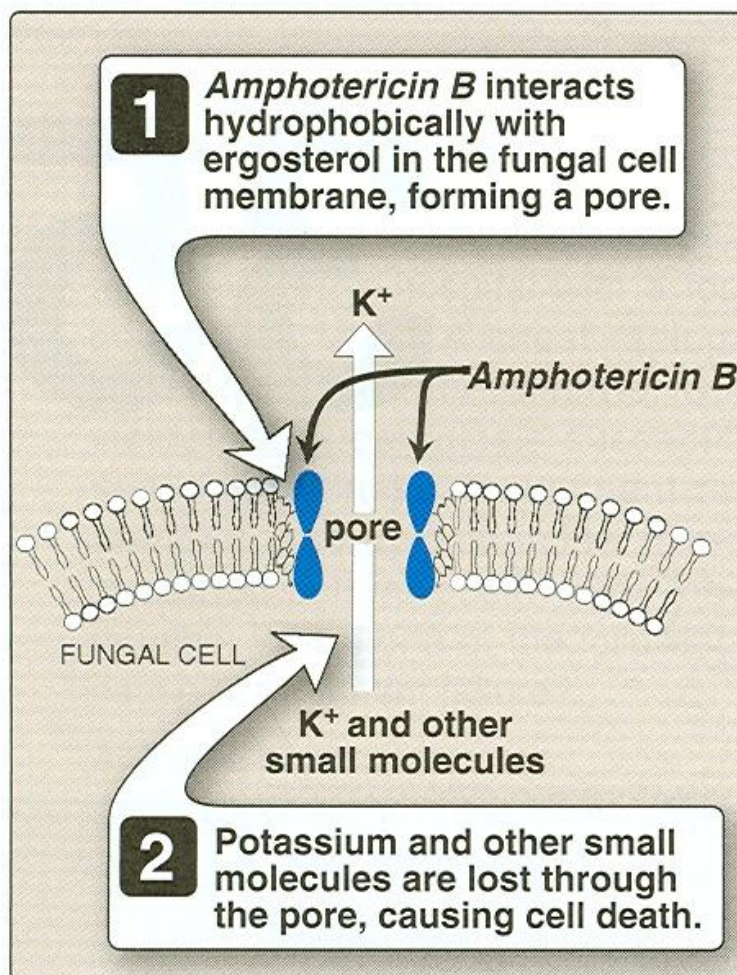
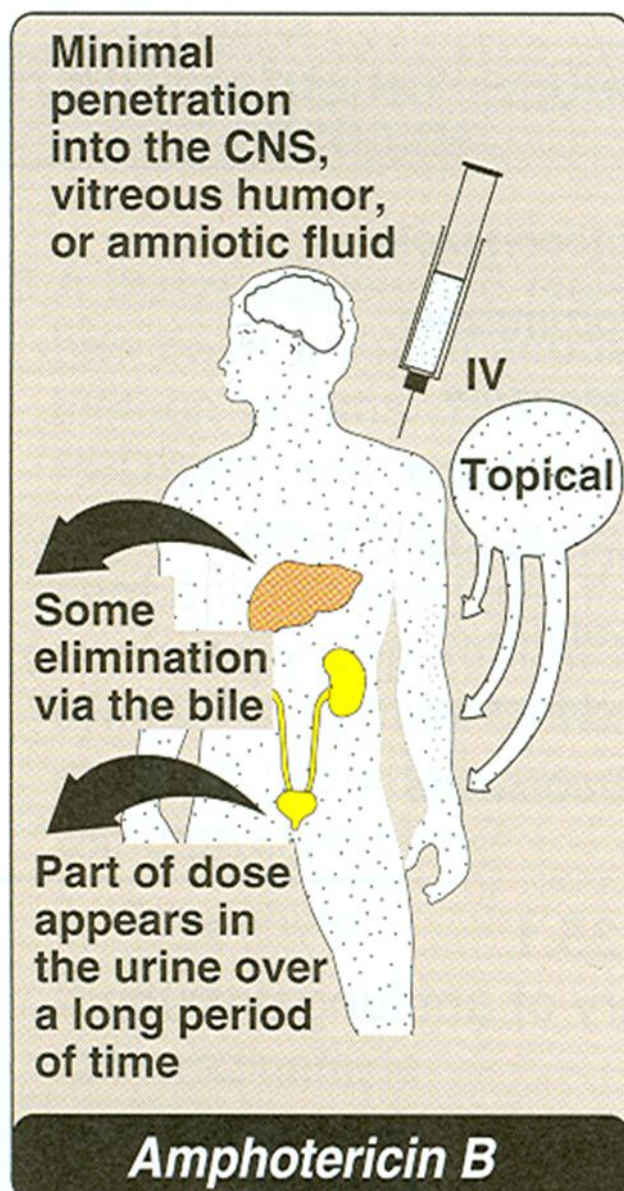
الأمفوتيريسين

- يبقى في الجسم لأسابيع بعد إيقاف استخدام الدواء.
- الدواء المختار لمعظم العدوى الجهازية.
- فترة العلاج تستمر 6-12 أسبوع.
- الجرعة 1-5 ملغ/كغ/يوم.





- Locally used in corneal ulcers, arthritis and candidial bladder irrigation
- For systemic infections given as slow I/V infusion.
- Highly protein bound
- Penetration through BBB is poor but increases in inflamed meninges.
- Excreted slowly via kidneys, traces found in urine for months after cessation of drugs.
- Half life 15 days



Mechanism of action of Amphotericin

آلية عمل الأمفوتريسين





الآثار الجانبية

- أكثرها خطورة السمية الكلوية التي تحدث عند 80٪ من المرضى.
- من الممكن حدوث انخفاض في الرشح الكبيبي، والوظيفة الكلوية، وانخفاض في طرح الكرياتينين، وخسارة للبوتاسيوم والمغنسيوم، ويمكن أن تزيد إمكانية حصول السمية الكلوية بسبب استنزاف الصوديوم.
- نقص بوتاسيوم الدم عند 25٪ من المرضى مما يستدعي استعمال مكملات من البوتاسيوم.
- نقص مغنسيوم الدم.
- فقر الدم.
- اختلال وظيفة الكبد.
- نقص الصفائح
- صدمة تأقية
- فقدان شهية، غثيان، إقياء، آلام بطنية ومفصلية وعضلية، خسارة وزن وحمى.
- يمكن للأسبرين، ومضادات الهيستامين (H1)، ومضادات الإقياء أن تساعد بتخفيف الأعراض.
- يمكن التخفيف من ردود الفعل الحُمويّة بالهيدروكورتيزون (25-50 ملغ) قبل كل تسريب.





Adverse reactions

- Most serious is renal toxicity, which occurs in 80% of patients
- There may occur decrease in glomerular filtration, and renal function, drop in creatinine clearance, and loss of potassium and magnesium, nephrotoxicity may be potentiated by sodium depletion.
- Hypokalemia in 25% of patients, requiring potassium supplementation.
- Hypomagnesaemia
- Anemia
- Impaired hepatic function
- Thrombocytopenia
- Anaphylactic shock
- Anorexia, nausea, vomiting, abdominal, joint and muscle pain, loss of weight, and fever.
- Aspirin, antihistamines (H1), antiemetics may help in alleviating the symptoms.
- Febrile reactions can be mitigated by hydrocortisone 25-50 mg before each infusion

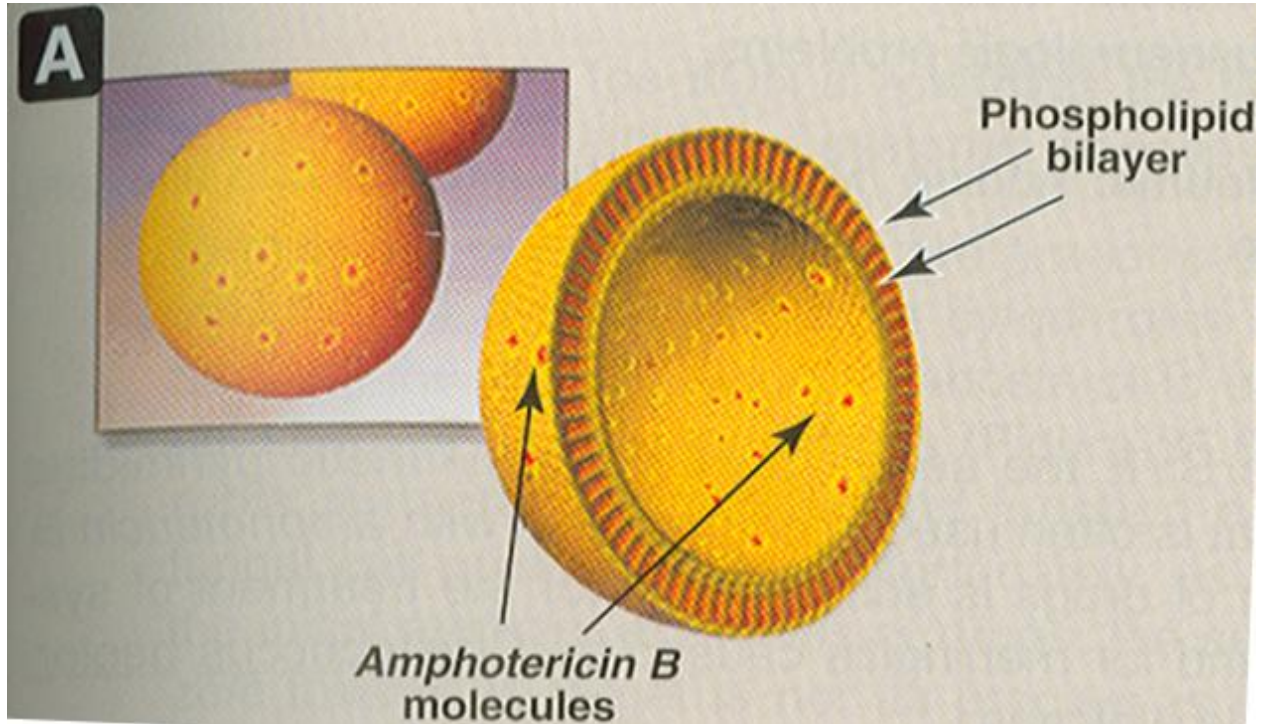




المستحضرات الليبوزومية من الأمفوتريسين B

- تمّ تطوير عدة صيغ جديدة للتقليل من سمية الأمفوتريسين B، حيث تمّ تعبئته ضمن نظام توصيل متعلق-بالليبد، باعتبار أنها سوف ترتبط بشكل أقل بالخلية الثديية. تعمل السواغات الليبيدية كمستودعات، مقللة من الارتباط بالخلية البشرية. هذه الطريقة تسمح بنفوذية جرعات أكبر تصل إلى خمس مرات أكثر من الأشكال الغراونية، كما أنها تطرح بشكل أفضل.
- سريراً تملك هذه الأشكال فعالية أكبر وسمية كلوية أقل، ولكنها باهظة الثمن.

إن مشاركة الأمفوتريسين B مع الفلوسيتوزين يعطي فعلاً تآزرياً.



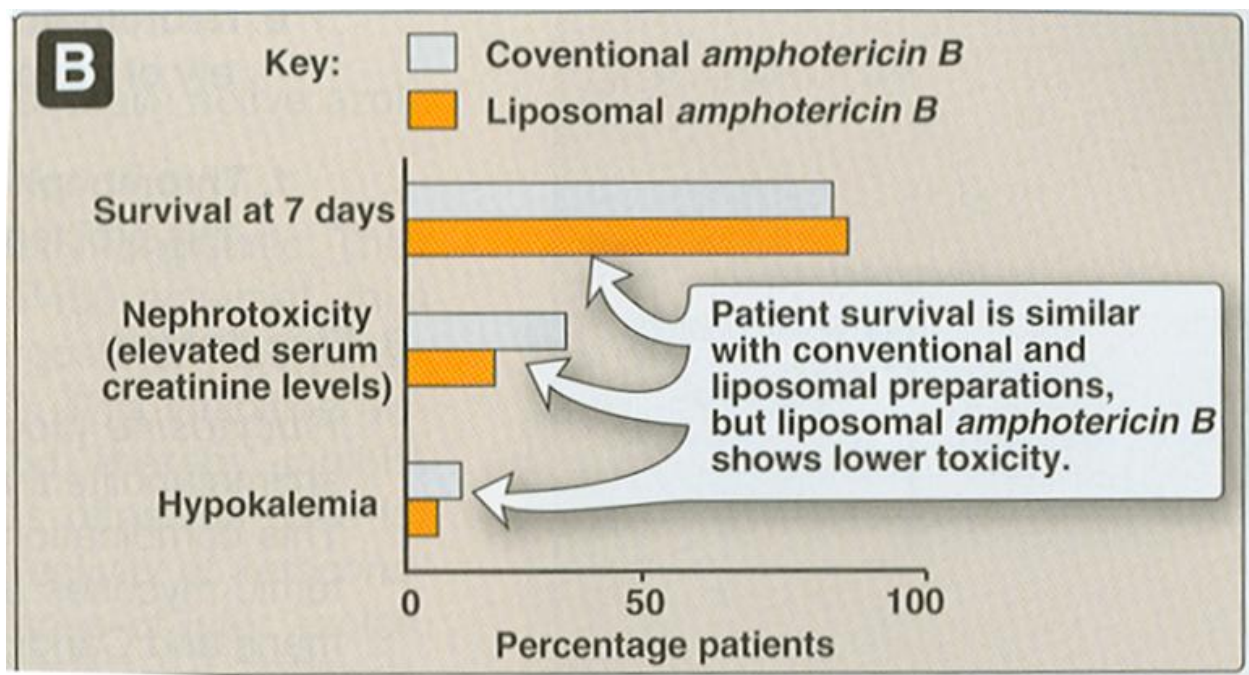
Liposomal preparation of Amphoterocin





Liposomal preparations of amphotericin B.

- To reduce the toxicity of amphotericin B, several new formulations have been developed in which amphotericin B is packaged in a lipid-associated delivery system, to assume that they will less bind to mammalian cell. Lipid vehicle act as a reservoir, reducing binding to human cell. In this way it permits a larger doses, even five times more than colloidal preparation, they have better clearance.
- Clinically they have more efficacy, less nephrotoxicity, But these are very expensive.



Comparison between two types of Amphotericin





النيستاتين

- هو بولييين ماكروليدي، يملك بنية شبيهة بالأمفوتريسين وله نفس آلية التأثير.
- سام جداً فلا يستخدم جهازياً.
- لا يمتص عبر السبيل المعوي المعدي أو الجلد أو المهبل لذلك يعطى فموياً لعلاج أو الوقاية من داء المبيضات السطحي في الفم أو المريء أو السبيل المعوي.
- تعطى المعلقات الفموية (100.000 وحدة/مل) 4 مرات في اليوم و المضغوطات 500.000 وحدة للتقليل من مستعمرات المبيضات في السبيل المعدي المعوي.
- يُستخدم لداء المبيضات المهبلي بشكل تحاميل تستعمل لمدة أسبوعين.
- في العدوى الجلدية يتواجد بشكل كريم أو مرهم أو مسحوق ويطبق 2-3 مرات في اليوم.
- يمكن استعماله بالمشاركة مع العوامل المضادة للجراثيم والستيروئيدات القشرية.

الأزولات

- مجموعة كيميائية ثنائية التكافؤ، مكونة من ذرتي نتروجين.
- تعد مضادات جرثومية، مضادات أولي، طاردات ديدان ومضادات فطريات.
- الأزولات مجموعة من كابتات الفطور المصطنعة. (هامة)
- تملك طيفاً واسعاً من الفعالية.





NYSTATIN

- It is polyene macrolide, similar in structure to amphotericin and with same mechanism of action
- Too toxic for systemic use
- Not absorbed from GIT, skin or vagina, therefore administered orally to
- Prevent or treat superficial candidiasis of mouth, esophagus or intestinal tract, oral suspension of 100,000 U/ml 4 times a day and tablets 500,000 U are used to decrease GIT colonization with Candida
- For vaginal candidiasis in form of pessaries used for 2 weeks
- In Cutaneous infection available in cream, ointment or powder form and applied 2-3 times a day
- Can be used in combination with antibacterial agents and corticosteroids

AZOLES

- A bivalent chemical group composed of two nitrogen atoms.
- They are antibacterial, antiprotozoal, anthelmintic and antifungal.
- These are group of synthetic fungistatic agents
- They have broad spectrum of activity





- تثبط أنزيم السيتوكروم P450 3A الفطري (lanosine 14 α -desmethylase) المسؤول عن تحويل اللانوستيرول إلى إرغوستيرول –الستيرول الرئيسي في الغشاء الخلوي الفطري- مما يغير من سيولة (ميوعة) الغشاء، وبالتالي يثبط نمو الفطر.

الأميدوزولات

كيوكونازول، مايكونازول، كلوتريمازول، أيزوكونازول، تيوكونازول

- تتداخل مع أنزيمات الأكسدة الفطرية لتسبب تراكم قاتل من الهيدروجين بيروكسيدان، تقلل من تشكيل الإرغوستيرول عن طريق تثبيط الأنزيم الفطري (سيتوكروم P450) فيصبح الإرغوستيرول نفوذاً إلى مكونات الخلية.
- تفتقر إلى الانتقائية كما تثبط الغدد التناسلية البشرية واصطناع الستيروئيد مؤدية إلى إنتاج أقل من التستوستيرون والكورتيزول.
- تثبط أيضاً أنزيم استقلاب الأدوية الكبدية المعتمد على السيتوكروم P450.

التريازولات

فلوكونازول، إيتراكونازول، فوريكونازول

- تلحق هذه الأدوية الضرر بالغشاء الخلوي الفطري عبر تثبيط أنزيم الديسميتيلاز.
- انتقائية
- تنفذ إلى الجملة العصبية المركزية
- مقاومة للتدرك.
- تسبب أضراراً أقل للغدد الصماء





- Inhibit the fungal cytochrome P450 3A enzyme, lanosine 14 α - desmethylase, which is responsible for converting lanosterol to ergosterol, the main sterol in the fungal cell membrane, this alters fluidity of the membrane, thus inhibiting the growth of fungi.

Imidazoles

Ketoconazole, miconazole, clotrimazole, isoconazole, Tioconazole

- They interfere with fungal oxidative enzymes to cause lethal accumulation of hydrogen peroxide; they reduce the formation of ergosterol by inhibition of fungal cytochrome P450 enzyme, which become permeable to cellular constituents.

They lack selectivity, and also inhibit human gonadal and steroid synthesis leading to decreased testosterone and cortisol production. It also inhibits cytochrome P450 –dependent hepatic drug –metabolizing enzyme.

b).Triazoles

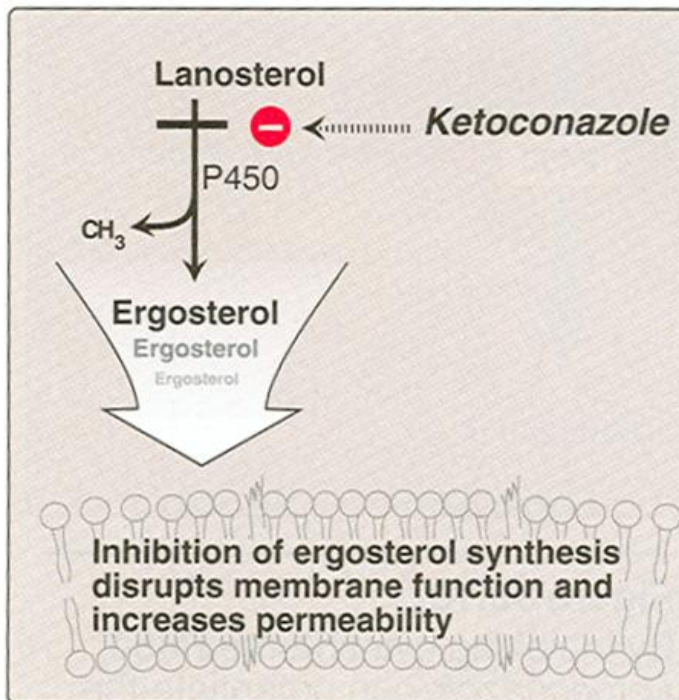
Fluconazole, itraconazole, voriconazole

- They damage the fungal cell membrane by inhibiting enzyme desmethylase
- They are selective
- Penetrate to CNS
- Resistant to degradation
- Cause less endocrine disturbance.



الكيتوكونازول

- أول الآزولات التي يمكن إعطاؤها فمويًا لمعالجة الأخماج الفطرية الجهازية.
- يمتص بشكل جيد فمويًا لأن الوسط الحمضي يساعد على انحلاله.
- يُعطى فقط فمويًا.
- يتناقص توافره الحيوي عند استعمال حاصرات الـ (H-2) - مثبطات مضخة البروتون- ومضادات الحموضة كما يضعف امتصاصه عند تناوله مع الطعام.
- تحسن المشروبات الغازية (الكولا) من امتصاصه عند المرضى الذين يعانون من اللاهيدروكلورية (أي فقد حمض المعدة).
- بعد الإعطاء الفموي لجرعات 200، 400 و 800 ملغ يصل التركيز البلازمي إلى 4.8 و 20 ug/ml.
- يزداد عمر النصف الخاص به بزيادة الجرعة ويكون 7-8 ساعات للـ 800 ملغ.
- ⊖ الانخفاض في الإرغوستيرول في الغشاء الفطري عند استخدام الكيتوكونازول يخفض الفعل القاتل للأمفوتريسين، فهناك تضاد بينهما.

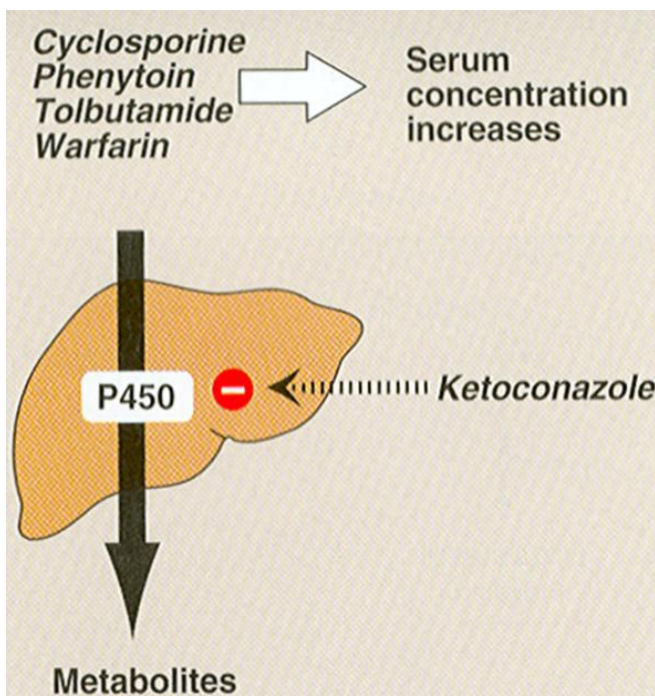


Mechanism of action of
Ketoconazol

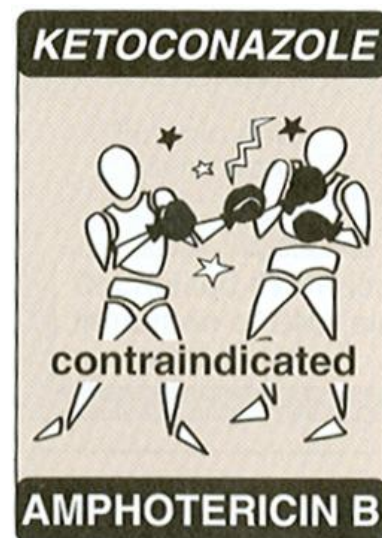


KETOCONAZOLE

- First azole that could be given orally to treat systemic fungal infections.
- Well absorbed orally as acidic environment favors its dissolution.
- Only administered orally
- Bioavailability is decreased with H-2 blocking drugs, proton pump inhibitors and antacids and is impaired with food.
- cola drinks improve its absorption in patients with achlorhydria.
- After oral administration of 200,400 and 800 mg, plasma conc. reaches to 4.8 and 20 ug/ml.
- Half-life increases with dose and it is 7-8 hrs with 800 mg



Decrease in the Ergosterol in the fungal membrane by Ketoconazole reduces the fungicidal action of





- تستقلب بشكل مكثف في الكبد وتظهر المستقلبات غير الفعالة في البراز.
- 84 % منه يرتبط إلى بروتينات البلازما.
- لا يدخل السائل الدماغي الشوكي.
- لا يؤثر القصور الكبدي المعتدل على تركيز الدواء.
- تحريض الأنزيمات الميكروزومية من قبل الأدوية الأخرى يقلل من التركيز.
- يثبط الستيروئيدات الكظرية والتناسلية مما يؤدي إلى اضطرابات الحيض وفقدان الرغبة الجنسية والعجز الجنسي والتثدي عند الذكور.
- فعاليته ضئيلة عند المرضى المثبطين مناعياً وفي حال التهاب السحايا.
- الجرعة الفموية 400 ملغ يومياً .

☞ يعتبر الكيتوكونازول غير مفيد للإنتانات الفطرية في الجهاز البولي لكون مستوى الدواء الأصلي في البول منخفض جداً.

الآثار الجانبية

- غثيان، فقدان شهية، وإقياء معتمدة على الجرعة.
- السمية الكبدية نادرة لكنها قد تكون قاتلة.
- خسارة الشعر.
- تثبط الاصطناع الحيوي للستيروئيد، كما يمكن أن تظهر عدة شذوذات في الغدد الصم كاضطرابات الطمث، التثدي، وانخفاض الرغبة الجنسية والعجز الجنسي.
- احتباس السوائل وارتفاع ضغط الدم.

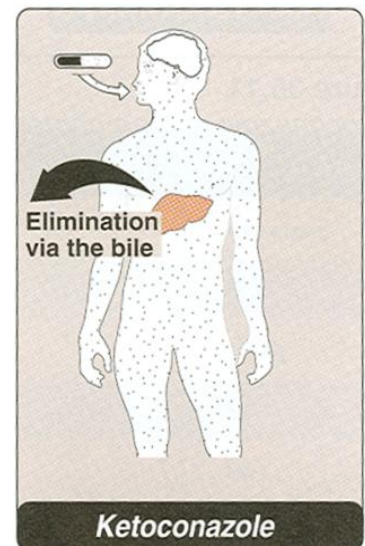




- Metabolized extensively in liver and inactive products appear in the feces.
- 84 % is bound to plasma proteins.
- It does not enter CSF.
- Moderate hepatic dysfunction has no effect on drug concentration.
- Induction of microsomal enzymes by other drugs reduces the concentration.
- It inhibits adrenal and gonadal steroids. which leads to menstrual irregularities, loss of libido, impotency and gynaecomastia in males.
- Its efficacy is poor in immunosuppressed patients and in meningitis.
- Oral dose 400 mg daily.

Side effects

- Dose dependant nausea, anorexia ,vomiting
- Liver toxicity is rare but may prove fatal.
- Hair loss
- As it inhibits steroid biosynthesis, several endocrinological abnormalities may be evident as menstrual abnormalities, gynecomastia, decreased libido and impotency.
- Fluid retention and hypertension.



It is not useful for fungal infections of UT as level of parent drug in urine is very low





التداخلات الدوائية

- السيكلوسبورين، والفينوتوين، وحاصرات H1، تمنع استقلابه وبالتالي تزيد السمية.
- الوارفارين، والريفامبين يزيدان من استقلابه وبالتالي يقللان التركيز.
- حاصرات H2، ومضادات الحموضة تقلل من امتصاصه.
- يمنع استعماله في الحمل.

إيتراكونازول

- تريازول صناعي.
- دواء جديد.
- يفتقر للآثار الجانبية التي يمتلكها الكيتوكونازول على الغدد الصم.
- يملك طيفاً واسعاً من الفعالية.
- يُعطى فمويّاً ووريديّاً.
- يزيد الطعام من امتصاصه.
- يستقلب في الكبد بشكل مكثف عبر السستوكروم CYP3A4.
- عالي الحلولة في الدهون، يتوزع بشكل جيد للعظام، البلغم، والأنسجة الدهنية.
- عالي الارتباط ببروتينات البلازما.
- لا ينفذ إلى السائل الدماغي الشوكي بشكل كاف بالتالي فتركيزه أقل لعلاج العدوى الفطرية السحائية.





Drug interactions

- cyclosporine, phenytoin, H1 blockers inhibit its metabolism and hence increase toxicity.
- Warfarin, Rifampin increase its metabolism and hence decrease concentration.
- H2 blockers, antacids decrease its absorption.
- Contraindicated in pregnancy

ITRACONAZOLE

- It is a synthetic triazole
- it is new drug
- It lacks endocrine side effects of ketoconazole.
- It has broad spectrum activity
- Administered orally as well as I/V.
- Food increases its absorption
- Metabolized in liver extensively by cytochrome CYP3A4
- It is highly lipid soluble, it is well distributed to bone, sputum and adipose tissue.
- Highly bound to plasma protein
- Do not penetrate CSF adequately, therefore its concentration is less to treat meningeal fungal infection





- عمره النصفى 30-40 ساعة.
- يصل إلى حالته الثابتة خلال 4 أيام، لذلك ينصح بإعطاء جرعات تحميل في الأخماج الفطرية الشديدة.
- الجرعة 100 ملغ مرتين يومياً مع الطعام، في البداية يُعطى 300 ملغ ثلاث مرات (جرعة التحميل).
- يحفظ الإعطاء الوريدي للأخماج الخطيرة، 200 ملغ مرتين يومياً بالتسريب لمدة ساعة وذلك لمدة يومين يتبعها 200 ملغ يومياً لمدة 12 يوم.
- الآثار الجانبية: غثيان، إقياء، زيادة شحوم الدم، نقص بوتاسيوم الدم، زيادة الأمينوترانسفيراز (ناقلات الأمين)، موجة سمية كبدية تؤدي إلى إيقاف استعمال الدواء.

فلوكونازول

- ثنائي-تريازول مفلور.
- يمتص بشكل كامل من السبيل المعدي المعوي.
- توافر حيوي ممتاز عبر الطريق الفموي.
- التركيز البلازمي واحد فموياً أو ريدياً.
- التوافر الحيوي لا يتأثر بالطعام أو حموضة المعدة.
- يملك أقل تأثير على الأنزيمات الميكروزومية الكبدية.
- التداخلات الدوائية أقل شيوعاً.
- ذروة التركيز البلازمي 4-8ug/ml





- Half life is 30-40 hours
- Steady state reaches in 4 days, so loading doses are recommended in deep mycosis.
- Dose 100 mg twice daily with food, initially 300 mg thrice daily as a loading dose.
- Intravenously reserved only in serious infections. 200 mg twice daily in infusion for one hour for two days followed by 200 mg daily for 12 days.
- Side effects: nausea, vomiting, hypertriglyceridemia, Hypokalaemia, increased aminotransferase, hepatotoxicity rash leads to drug discontinuation.

FLUCONAZOLE

- It is fluorinated bistriazole.
- Completely absorbed from GIT
- Excellent bioavailability by oral route.
- Concentration in plasma is same by oral or I/v route.
- Bioavailability not altered by food or gastric acidity
- It has least effect on hepatic microsomal enzymes.
- Drug interactions are less common.
- Peak plasma concentration 4-8ug/ml





- ينفذ إلى السائل الدماغي الشوكي بسهولة، ويعد الدواء المختار في التهاب السحايا بالمستخفيات والفطار الكراوني.
- يمكن أن يعطى وقائياً بشكل آمن للمرضى الذين سيخضعون لزراعة نقي العظم.
- لا تشكل المقاومة مشكلة إلا عند لدى مرضى فيروس نقص المناعة البشرية.
- 100 ملغ بجرعات متكررة.
- الإطراح الكلوي 90٪.
- العمر النصفى 25-30 ساعة.
- ينتشر في جميع سوائل الجسم بما في ذلك بتركيز 50-90 ٪ في السائل الدماغي الشوكي.

الاستعمالات

- لداء المبيضات: 200 ملغ في اليوم الأول ثم 100 ملغ يومياً لمدة أسبوعين.
- المستخفيات: 400 ملغ يومياً لمدة 8 أسابيع في حال التهاب السحايا.
- الإيدز: 200 ملغ مدى الحياة.
- يعد العقار المختار لالتهاب السحايا بالأكريات.
- يملك أيضاً تأثيراً ضد المنسجات، الفطار البرعمي، داء الشعريات المبوغة، والرشاشيات والسعفة ولكن الإيتراكونازول أفضل منه بنفس الجرعة المستخدمة.
- ليس له تأثير على داء الرشاشيات.





- It easily penetrate CSF and is a drug of choice in cryptococcal meningitis and coccidiomycosis.
- It can safely be administered prophylactically in patients receiving bone marrow transplants.
- Resistance not a problem except in patients with HIV
- 100mg repetitive dose.
- Renal excretion 90%.
- $t_{1/2}$ 25-30 hours.
- Diffuse in all body fluids including CSF concentration 50-90 %.

Uses

- Candidiasis: 200 mg on 1st day then 100 mg daily for 2 weeks.
- Cryptococcosis: 400 mg daily for 8 weeks in meningitis.
- In AIDS 200 mg for life.
- Coccidialmeningitis it is drug of choice
- It has also activity against histoplasmosis, blastomycosis, spirotrichosis ,and ring worm but itraconazole is better in same dose
- Not effective in aspergillosis.





التأثيرات غير المرغوبة

- غثيان، إقياء، صداع، طفح جلدي، ألم بطني، إسهال، وثعلبة عكوسة.
- لا يملك آثاراً جانبية على الغدد الصم.
- الفشل الكبدي قد يؤدي للموت.
- مشوه للجنين للغاية.

فيريكونازول

- عقار جديد.
- متوفر كمستحضرات فموية ووريدية.
- الجرعة المنصوح بها 400 ملغ/يوم.
- يملك توافراً حيوياً عالياً عند الإعطاء الفموي.
- يهيمن الاستقلاب الكبدي عليه.
- التثبيط الشدي لـ P450 أقل.
- اضطرابات رؤية عكوسة.
- شبيه بالإيتراكونازول ولكن أكثر قوة.





Unwanted effects

- nausea, vomiting, headache, skin rash, abdominal pain, diarrhea, reversible alopecia
- No endocrine adverse effects.
- Hepatic failure may lead to death
- It is highly teratogenic

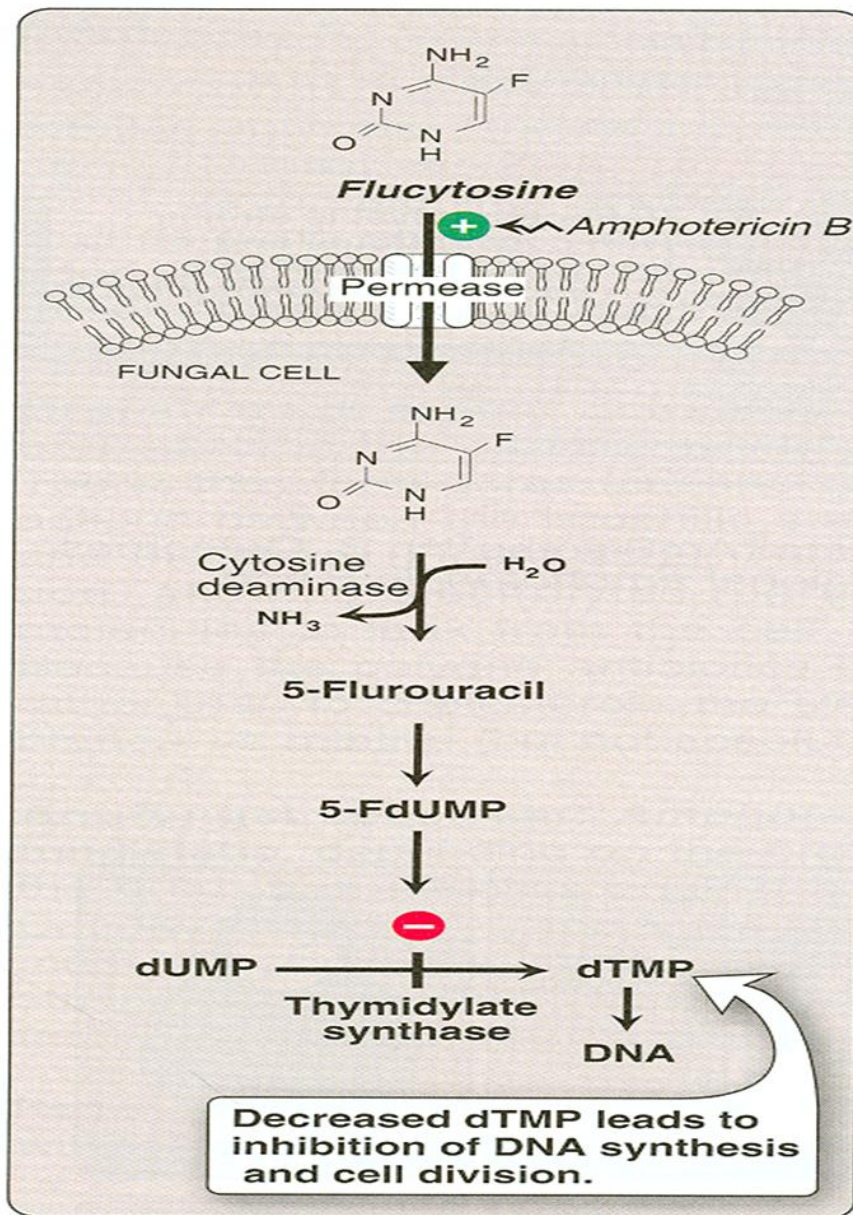
Voriconazole

- A new drug
- available in i.v and oral formulations.
- recommended dosage is 400 mg/ day
- high biological availability when given orally
- hepatic metabolism predominant.
- mammalian inhibition of P450 less.
- reversible visual disturbances
- it is similar to itraconazole but more potent.



فلوسيتوزين

- مفيد ضد المبيضات والمستخفيات.
- مضاد استقلابي صناعي للبيمردين، يستعمل عادةً بالمشاركة مع الأمفوتريسين B.
- مثبط للفطريات، فعال بالمشاركة مع الإيتراكونازول لمعالجة الفطار الإصطباغي، ومع الأمفوتريسين لمعالجة المستخفيات.





FLUCYTOSINE

- Has useful activity against *Candida* and *Cryptococcus*.
- it is synthetic pyrimidine antimetabolite that is often used in combination with amphotericin B
- It is fungistatic, effective in combination with itraconazole for treating chromoblastomycosis and with amphotericin for treating cryptococosis.

Mechanism of action

It is converted to antimetabolite 5-fluorouracil in a fungal but not human cell. This 5-FU inhibits thymidylate synthetase enzyme and thus DNA synthesis. Resistant mutants may occur, should never be used alone.

آلية التأثير

يُحوّل إلى مضاد المستقلب 5-فلورويوراسيل بالخلية الفطرية وليس البشرية. الـ 5-فلورويوراسيل يثبط أنزيم الثيميديلات سينثيتاز وبالتالي يثبط اصطناع الـ DNA، يمكن حصول طفرات مقاومة له، ويجب ألا يستعمل أبداً لوحده.





الباهاء/الحركية

- يمتص بسرعة وبشكل جيد من السبيل المعدي المعوي.
- يتوزع بشكل واسع في الجسم وينفذ جيداً إلى السائل الدماغي الشوكي.
- يرتبط ببروتينات البلازما بالحد الأدنى.
- يبلغ ذروة التركيز البلازمي 70-80 ug /ml خلال 1-2 ساعة.
- 80% من الجرعة تطرح دون تغيير في البول.
- عمره نصفي 3-6 ساعات ويصل إلى 200 ساعة في حالات الفشل الكلوي.

الاستعمالات

- 100 – 150 ملغ/كغ باليوم مقسمة إلى أربع جرعات.
- يستعمل بشكل عام بالمشاركة مع الأمفوتريسين.
- لالتهاب السحايا بالمستخفيات عند مرضى الإيدز.

الآثار غير المرغوبة

- نقص عدلات عكوس، نقص صفيحات، وأحياناً انخفاض في كثافة نقي العظم.
- غثيان، وإقياء، وإسهال، والتهاب أمعاء حاد.
- ارتفاع الأنزيمات الكبدية عكوس عند 5% من المرضى.





Ph/kinetics

- Absorbed rapidly and well from GIT
- Widely distributed in body and penetrates well into CSF.
- Minimally bound to plasma protein
- Peak plasma con. reaches 70-80 ug /ml in 1-2 hours.
- 80% dose is excreted unchanged in urine.
- $t_{1/2}$ 3-6 hours in renal failures it may be 200 hours

Uses

- dose 100-150 mg /kg per day divided into 4 doses.
- Generally use in combination with amphotericin.
- For cryptococcal meningitis in AIDS patients.

Unwanted effects

- reversible neutropenia, thrombocytopenia and occasional bone marrow depression.
- Nausea ,vomiting ,diarrhea, severe enterocolitis
- Hepatic enzyme elevation in 5% patients is reversible.





كاسبوفانغين

- مضاد فطري من رتبة الايكنوكاندينات.
- يتدخل باصطناع الغلاف الخلوي الفطري عبر تثبيط اصطناع الـ D-glycan.
- مفيد بشكل خاص للرشاشيات والمبيضات.
- غير فعال فمويًا.
- عالي الارتباط ببروتينات المصل.
- يملك نصف عمر 9-11 ساعة.
- يستقلب ببطء بالحلمة وأستلة الروابط النتروجينية.
- يطرح بشكل متساوي بالبول والبراز.
- تشمل الآثار الجانبية: الغثيان، الإقياء والبيغ.
- غالي الثمن.





Caspofungin

- It is echinocandin class of antifungal drugs
- it interferes with the synthesis of fungal cell wall by inhibiting synthesis of D-glycan.
- Especially useful for aspergillus and candida.
- not active orally
- Highly bound to serum proteins
- Has half-life of 9-11 hours
- Slowly metabolized by hydrolysis and N-acetylation.
- Eliminated equally by urinary and fecal route.
- Adverse effects include nausea ,vomiting, flushing
- very expensive





المضادات الفطرية المستخدمة للأخماج الفطرية الموضعية

مستحضرات مضادات الفطور الموضعية

1. مشتقات الأزول الموضعية.
2. السيكلوبيروكسأولامين.
3. النافتيفين.
4. التربينافين.
5. البوتينافين.
6. التولنافات.
7. النيستاتين والأمفوتريسين.

العوامل الفموية المضادة للفطور المستخدمة في الأخماج الموضعية

1. الغريزوفولفين.
2. الأزولات الفموية.
3. التربينافين.





Anti fungal drugs used for topical fungal infections

Topical antifungal preparations

1. Topical azole derivatives
2. Ciclopiroxolamine
3. Naftifine
4. Terbinafine
5. Butenafine
6. tolnaftate
7. Nystatin and Amphotericin

Oral antifungal agents used for topical infections

1. Griseofulvin
2. oral azoles
3. Terbinafine





العوامل الموضعية المضادة للفطور

- تُفضل هذه الأدوية في الأخماج الفطرية السطحية، لأنها تنحصر في الطبقات المتقرنة، الغشاء المخاطي المتقرح، أو القرنية.
- مثل هذه الأمراض تشمل الفطار الجلدي (السعفة)، سعفة المبيضات، والتهاب القرنية الفطري.
- التطبيق الموضعي للعوامل المضادة للفطريات غالباً ما يكون غير ناجح في العدوى الفطرية للأظافر والشعر وليس لهذا التطبيق أي دور في علاج الأخماج الفطرية تحت الجلدية..
- تعتمد فعالية العوامل الموضعية في الأخماج الفطرية السطحية ليس فقط على نوع الآفة وآلية تأثير الدواء بل أيضاً على كثافة الشكل الصيدلاني، درجة كرهه للماء ودرجة حموضته..
- الشكل الصيدلاني المفضل للتطبيق الجلدي عادةً ما يكون كريماً أو محلولاً.

الأميدازولات والتريازولات للأخماج الموضعية

- أدوية صناعية، ويستخدم كلاهما موضعياً وجهازياً.
- الاختيار يتم بناءً على التكلفة والتوافر.
- يجب أن تطبق مرتين يومياً لمدة 2-3 أسابيع.
- الكريمات المهبلية، التحاميل والأقراص للمبيضات المهبلية تستعمل مرة يومياً ويفضل أن تكون قبل النوم.





TOPICAL ANTIFUNGAL AGENTS

- In superficial fungal infections those drugs are preferred which get confined to stratum corneum, squamous mucosa, or cornea.
- Such disease includes dermatophytosis (ring worm), candidiasis tinea and fungal keratitis.
- Topical administration of antifungal agents is usually not successful in mycoses of the nails and hair and has no place in the treatment of subcutaneous mycoses.
- The efficacy of topical agents in the superficial mycoses depends not only on the type of lesion and the mechanism of the drug action but also on the viscosity, hydrophobicity and acidity of the formulation.
- The preferred formulation for cutaneous application usually is a cream or solution.

IMIDAZOLE AND TRIAZOLES FOR TOPICAL infections

- These are synthetic and used both topically and systemically
- Selection depends on cost and availability
- Should be applied twice a day for 2-3 weeks.
- Vaginal creams, suppositories and tablets for vaginal candidiasis used once a day preferably at bed time.





كلوتريمازول

- الامتصاص: أقل من 0.5% من الجلد السليم، 10-3% من المهبل، وتبقى الفعالية في المهبل لمدة 3 أيام.
- الجرعة الفموية 200 ملغ في اليوم تؤدي إلى ارتفاع 0.2-0.35 ug/ml في التركيز.
- يمكن حصول: وصمة، التهاب جلدي حمامي، وذمة، تنفط، حكة، شرى معتدل واحساس بالحرقة بالمهبل.
- في علاج الفطور الجلدية تكون فعالة بنسبة 60-100%.
- وفي المبيضات الجلدية بنسبة 80-100%.
- وفي المبيضات المهبلية الفرجية بنسبة 80%.

الإيتراكونازول

- فعال لعلاج الفطار الظفري بجرعة 200 ملغ يومياً بعد الطعام لـ 3 أشهر.
- لا يجب أن يعطى للمرضى الذين يعانون من اختلال وظيفة البطين.
- ينصح بالكشف الروتيني عن وظيفة الكبد.
- يجب ألا يستعمل بالتزامن مع الميدازولام، التريازولام، و مثبطات هيدروكسي ميتيل غلوتاريل كو A أي أدوية الستاتينات.





CLOTRIMAZOLE

- Absorption less than 0.5 % from intact skin, 3-10 % from vagina and activity in vagina remains for 3 days.
- Oral dose of 200 mg per day give rise to 0.2-0.35ug/ml concentration.
- Stigma, erythema, edema, vesication, pruritus, urticaria mild vaginal burning sensation may occur.
- Cure dermatophytes. it is effective in 60-100%. cutaneous candidiasis is 80-100%. and vulvovaginal candidiasis is 80%.

Itraconazole

- Itraconazole is effective for treatment of onychomycosis in a dose of 200 mg daily after food for 3 months
- Should not be given in patients with ventricular dysfunction
- Routine evaluation of hepatic function is recommended.
- should not be used concurrently with midazolam, triazolam and HMG-CoA.





التولنافتات

- فعالة في معظم الأخماج الفطرية الجلدية.
- غير فعالة ضد المبيضات.
- معدل الشفاء في سعفة القدم حوالي 80٪.
- متوفر بتركيز 1٪ بشكل كريم، جيل، مسحوق ومحلول موضعي.
- يطبق موضعياً مرتين يومياً.

النافيتين

- قاتل للفطور، يملك طيفاً واسعاً.
- يوجد ككريم أو جيل 1٪.
- فعال للعلاج الموضعي لسعفة الساق.

التريينافين

- أليل أمين صناعي.
- الدواء المختار لعلاج الفطور الجلدية.
- أفضل تحملاً، يستدعي فترة أقصر من العلاج.
- يثبط السكوالين إيبوكسيداز الفطري، ويخفض اصطناع الإرغوستيرول.
- أيضاً تراكم كميات سمية من السكوالين يؤدي إلى موت الخلية.
- قاتل فطري ولكن تأثيره يقتصر على المبيضات البيض وفطار الأظافر.





TOLNAFTATE

- Effective in most cutaneous mycosis.
- It is ineffective against Candida.
- In tinea pedis cure rate is around 80%.
- Available in 1% con.as cream,gel,powder and topical solution.
- Applied locally twice a day.

NAFTIFINE

- It is broad spectrum, fungicidal.
- Available as 1% cream or gel
- Effective for tropical treatment of tinea cruris

TERBINAFINE

- It is synthetic allylamine
- it is a drug of choice for treating dermatophytes
- it is better tolerated , requires shorter duration of therapy
- it inhibits fungal sequalene epoxidase ,decreases synthesis of ergosterol
- Also accumulation of toxic amounts of squalene causes cell death.
- it is fungicidal but activity is limited to C.albicans and dermatophytes.



■ فعال جداً لعلاج الفطار الظفري

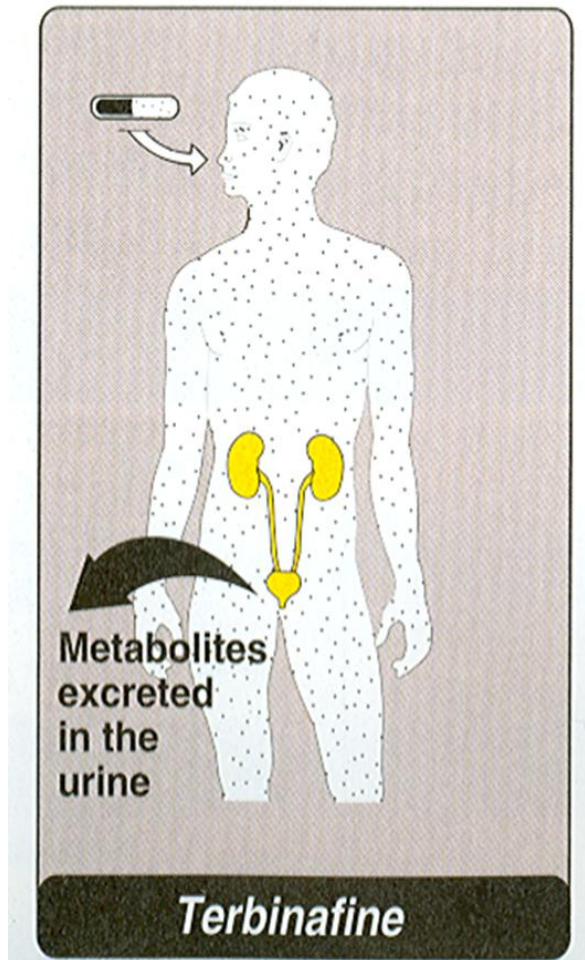
○ 250 ملغ يومياً لـ 6 أسابيع لعداوى أظافر أصابع اليد ولـ 12 أسبوع لعداوى أظافر القدم.

■ يمتص بشكل جيد فمويًا، ينخفض توافره الحيوي بسبب استقلاب المرور الأولي (الاستقلاب قبل الجهازى) في الكبد.

■ الارتباط ببروتينات البلازما أكثر من 99%.

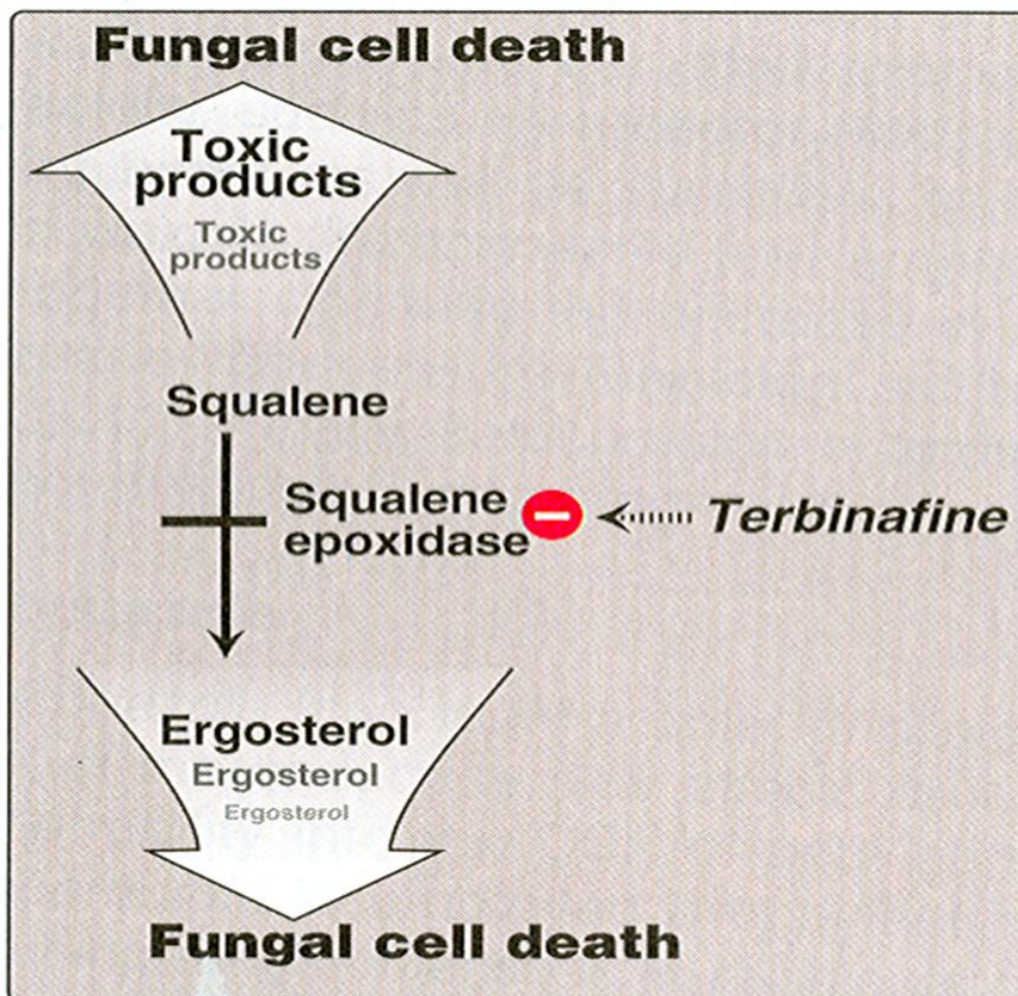
■ يتراكم الدواء في الجلد، الأظافر والدهن.

■ سمية كبدية شديدة، فشل كبدي وحتى الموت.





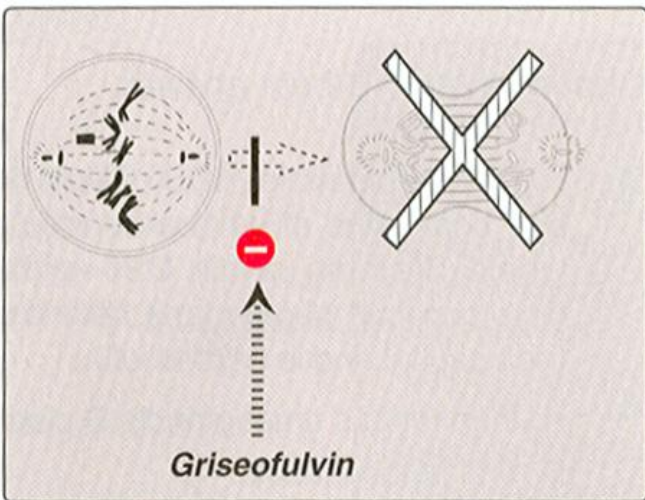
- quite effective for the treatment of onychomycosis
 - 250 mg daily for 6 weeks for finger nail infection and for 12 weeks in toe nail infection
- Well absorbed orally , bioavailability decreases due to first pass metabolism in liver.
- Protein binding more than 99% in plasma.
- Drug accumulates in skin, nails and fat.
- severely hepatotoxic , liver failure even death.



- عمر النصف الأولي 12 ساعة ولكن يمتد حتى 200-400 ساعة الأمر الذي يعكس بطء تحرره من الأنسجة.
- يمكن العثور عليه في البلازما لمدة 4-8 أسابيع بعد العلاج المطول.
- ينخفض الإطراح في اعتلال الكبد المعتدل (المتوسط).
- غير منصوح به في حالات الآزوتيمية والفشل الكبدي.
- الجرعة 250 ملغ لمدة 3 أشهر/ للأخماج الموضعية يتم تطبيقه مرتين يومياً.
- الآثار غير المرغوب بها تشمل اضطرابات السبيل المعدي المعوي، اضطرابات في الذوق والرؤية، ارتفاع عابر في أنزيمات الكبد المصلية.
- يُخفض الريفامبين من المستويات المصلية للترينافين في حين يزيد السيمتدين من مستوياته المصلية.

غريزوفولفين

- تمّ استبداله بشكل كبير بالتيرينافين لعلاج التهابات الفطار الظفري.



- غير قابل للذوبان في الماء جداً
- مفيد في حالة الفطور الجلدية.
- كابح فطري لأنواع الفطور الجلدية، يملك طيفاً محدوداً.
- يُعزل من البنسيليوم غريزوفولفوم.
- يتفاعل مع الأنابيب الدقيقة ويتدخل بالانقسام.



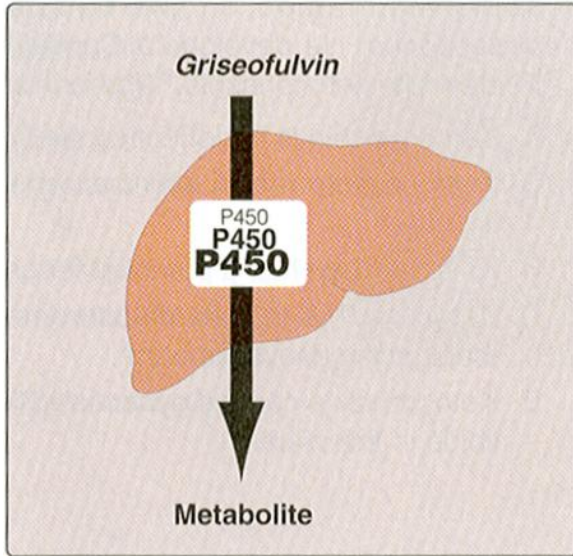
- Initial half life 12 hrs but extends to 200-400 hrs ,which reflects it slow release from the tissues
- Can be found in plasma for 4- 8 weeks after prolong therapy.
- Clearance is reduced in moderate and hepatic impairment.
- Not recommended in azotemia or hepatic failure.
- Dose 250 mg for 3 months/for local infection applied twice daily.
- unwanted effects include GIT disturbance ,Taste and visual disturbance ,transient rise in serum liver enzymes.
- Rifampin decreases serum levels of terbinafine, whereas cimetidine increases serum levels of terbinafine.

GRISEOFULVIN

- it has largely been replaced by terbinafine for treatment of dermatophytic infections of the nails.
- very insoluble in water
- It is useful for dermatophytes
- It is fungistatic for species of dermatophytes. it has narrow spectrum.
- Isolated from *Penicillium griseofulvum*
- It interacts with microtubules and interferes with mitosis.



الحركية الدوائية



- يصل لذروة التركيز البلازمي 1ug/ml خلال حوالي 4 ساعات.
- يزداد الامتصاص مع الوجبات الدسمة.
- غير فعال موضعياً.
- تنقص الباربيتورات من امتصاصه من السبيل المعدي المعوي.
- يستقلب بكثافة في الكبد.
- يحرض الـ CYP450.
- عمر النصف 1 يوم.
- يتم التخلص منه في الكرياتين، والشعر والأظافر هما أول من يتخلص من المرض.

الاستعمالات

- الأمراض الفطرية للجلد، الشعر (وخاصة فروة الرأس)، والأظافر.
- فعال جداً في حالة قدم الرياضي (سعفة القدم).

الجرعة

- 5-15 ملغ/كغ للأطفال و 0.5 – 1 غرام للبالغين.
- يستغرق العلاج شهراً واحداً لسعفة الشعر وفروة الرأس، و 6-9 أشهر لأظافر الأصابع، وعلى الأقل سنة لأظافر القدم.
- ليس فعالاً في الأخماج الفطرية تحت الجلدية أو العميقة.



Pharmacokinetics

- Peak plasma concentration of 1ug/ml in about 4 hours
- Absorption increases with fatty meal
- It is ineffective topically.
- Barbiturates decreases the absorption from GIT.
- Extensively metabolized in liver.
- Induce CYP450.
- $t_{1/2}$ 1day.
- Drug is deposited in keratin and nail and hair are 1st to get rid of disease.

Uses

- Mycotic diseases of skin, hair (particularly for scalp) , nail.
- It is also highly effective in athlete's foot

Dose

- 5-15 mg /kg for children and 0.5 -1 gram for adults.
- Treatment required is 1 month for scalp and hair ringworm, 6-9 months for finger nails, and at least 1 year for toe nails.
- Not effective in subcutaneous or deep mycoses.





التأثيرات غير المرغوبة

صداع، التهاب الأعصاب المحيطية، خمول، تشوش ذهني، ضعف في أداء المهام الروتينية، تعب، ودوار، وإغماء، وعدم وضوح بالرؤية.

مقارنة بين الأزولات المبيدة للفطور (هام)

إيتراكونازول	فلوكونازول	كيٲوكونازول	
ممتد	ممتد	ضيق	الطيف
فموي	فموي - وريدي	فموي	طريق الإعطاء
30-40	30	6-9	عمر النصف
لا	نعم	لا	نفوذيتة للسائل الدماغي الشوكي
لا	نعم	لا	الإطراح الكلوي
أحياناً	أحياناً	متكرر	التداخل مع الأدوية الأخرى
لا تثبيط	لا تثبيط	تأثير مثبت معتمد على التركيز	تثبيط اصطناع الستيرول الثديي



**Unwanted effects**

Headache, Peripheral neuritis , lethargy , mental confusion, impairment in performance of routine task, fatigue, vertigo ,syncope, blurred vision.

Comparison of Azoles fungistatic drugs

	Ketoconazole	Fluconazole	Itraconazole
Spectrum	narrow	Expanded	Expanded
Route of administration	Oral	Oral, i.v	Oral
T_{1/2}	6-9	30	30-40
Csf penetration	no	Yes	No
Renal excretion	no	Yes	No
Interaction with other drugs	frequent	Occasional	Occasional
Inhibition of mammalian sterol synthesis	Dose dependent inhibitory effect	no inhibition	NO inhibition





استخدامات الأدوية المضادة للفطور

المرض	الدواء المستخدم
<u>الأخماج الجهازية</u> <ul style="list-style-type: none"> المبيضات الجهازية المستخفيات (التهاب السحايا) الرشاشيات الجهازية داء المصورات الفطرية المنسجات الفطار الكرواني الفطار نظير الكرواني فطار عفني داء الشعريات المبوغة المنتثر 	<ul style="list-style-type: none"> الامفوتريسين، الفلوسيتوزين، الفلوكونازول. الامفوتريسين، الفلوسيتوزين، الفلوكونازول. الإيتراكونازول. الامفوتريسين، الإيتراكونازول. الامفوتريسين، الإيتراكونازول. الامفوتريسين، الإيتراكونازول، الفلوكونازول. الفلوكونازول، الإيتراكونازول، الامفوتريسين. الفلوكونازول، الإيتراكونازول، الامفوتريسين. الامفوتريسين، الفلوسيتوزين، الامفوتريسين. الامفوتريسين، الفلوسيتوزين.



Uses of antifungal drugs

Disease	Drug used
<u>Systemic infections</u> <ul style="list-style-type: none"> systemic candidiasis Cryptococcosis(meningitis) systemic aspergillosis Blastomycosis Histoplasmosis Coccidiomycosis Paracoccidiomycosis Mucormycosis Disseminated sporotrichosis 	<ul style="list-style-type: none"> Amphotericin, flucytocin, , fluconazole. Amphotericin, flucytocin , fluconazole, itraconazole itraconazole Amphotericin, itraconazole Amphotericin, Amphotericin, itraconazole ,fluconazole. fluconazole. itraconazole ,Amphotericin, fluconazole. itraconazole ,Amphotericin, Amphotericin, flucytocin ,Amphotericin, Amphotericin, flucytocin





Let's summarize..

