

مقاله بازآموزی

بر اساس تصویب دفتر بازآموزی جامعه پزشکی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به پاسخ دهندگان پرسشهای مطرح شده در این مقاله امتیاز بازآموزی تعلق می‌گیرد.

داروهای سیستمیک ضد قارچ

نویسندگان: دکتر علیرضا فیروز ۱، دکتر یحیی دولتی ۲

تاریخچه:

در شروع این قرن داروهایی که برای درمان بیماریهای قارچی به کار می‌رفتند، به طریق غیر اختصاصی عمل نموده و تاثیر بالینی بسیار محدودی داشتند. در سال ۱۹۰۳ میلادی دید پتاسیم برای اولین بار در درمان «اسپوروتریکوزیس» با موفقیت به کار رفت. در سال ۱۹۵۱ نیستاتین و در سال ۱۹۵۶ آمفوتریسین B معرفی شدند. آمفوتریسین B اولین داروی سیستمیک مؤثر در درمان عفونت های قارچی بود و تا سال ها به عنوان داروی استاندارد جهت مقایسه اثر داروهای جدید در درمان عفونت های قارچی احشایی به کار می‌رفت. فلوسیتوزین در سال ۱۹۷۲ اجازه مصرف به عنوان داروی ضدقارچ را پیدا کرد اما پیدایش سریع مقاومت در درمان تک دارویی منجر به مصرف توام آن با آمفوتریسین B شد. کریزنوفولوین اولین داروی خوراکی مؤثر در درمان عفونت های قارچی سطحی بود که از سال ۱۹۵۸ وارد بازار شد و اگرچه موفقیت بالایی در درمان کچلی های سر نشان داد اما میزان تاثیر آن در عفونت های قارچی ناخن بسیار پایین بود. با معرفی کتوکونازول در سال ۱۹۷۷ و ایتراکونازول، فلوکونازول و تربینافین در نیمه دهه ۸۰ میلادی انقلابی در درمان عفونت های قارچی روی داد. (۱)

طبقه بندی:

داروهای ضدقارچی که مصرف سیستمیک (خوراکی یا تزریقی) دارند، به چند دسته تقسیم می‌شوند:

- ۱- گروه پلی آن: شامل آمفوتریسین B و نیستاتین ۲- گروه ایمیدازول: شامل میکونازول و کتوکونازول ۳- گروه تری آزول: شامل ایتراکونازول و فلوکونازول ۴- گروه آلیامین: شامل تربینافین ۵- گروه متفرقه: شامل فلوسیتوزین، کریزنوفولوین (۲،۳)

نیستاتین:

نیستاتین یک پادزیست از خانواده پلی آن می باشد که توسط گونه هایی از استریتومایس تولید می شود. به دنبال مصرف خوراکی آن تقریباً هیچ گونه جذب سیستمیکی روی نمی دهد

و از این رو نیستاتین خوراکی در درمان عفونت های کاندیدایی در دهان، مری و دستگاه گوارش به کار می رود. میزان مصرف آن ۰/۵-۱ میلیون واحد سه تا چهار بار در روز است. تنها عارضه مهم آن تهوع، استفراغ و اسهال می باشد که در برخی بیماران روی می دهد. فرم موضعی آن نیز در درمان عفونت های کاندیدایی پوستی به کار رفته و در حد کلوتریمازول موضعی مؤثر می باشد. (۱،۴،۵)

آمفوتریسین B :

آمفوتریسین B نخستین داروی سیستمیک ضد قارچ می باشد که به بازار عرضه شد. این دارو که از تخمیر قارچ استریتومایسس به دست می آید در آب نامحلول بوده و جذب خوراکی بسیار کمی دارد از این رو تنها به صورت تزریقی وریدی قابل مصرف است (۶). ۹۰ درصد آن در سرم به پروتئین ها متصل شده و از این رو نفوذ بسیار کمی در مایعات بدن دارد. متابولیسم آن عمدتاً در کلیه بوده که تا چندین هفته پس از قطع مصرف دارو ادامه می یابد.

مکانیسم اصلی اثر ضد قارچ آمفوتریسین B از طریق اتصال آن به ارگوسترول موجود در غشای سلولی قارچ می باشد که منجر به تغییر نفوذپذیری سلول و خروج اجزای آن از داخل سلول و نهایتاً مرگ قارچ می شود. البته باعث آسیب اکسیداتیو غشای قارچ و تحریک سیستم ایمنی سلولی نیز می شود. آمفوتریسین B عمدتاً باعث مهار رشد قارچ شده و تنها در غلظت های خیلی بالا اثر کشندگی قارچ را نشان می دهد (۷) آمفوتریسین B در درمان بسیاری از عفونت های قارچی احشایی به کار می رود اما در درمان عفونت های قارچی سطحی پوست نقشی ندارد. مقدار مصرف آن بستگی به نوع عفونت داشته و مصرف توأم آن با فلوسیتوزین باعث کاهش دوز آمفوتریسین و در نتیجه عوارض جانبی آن می شود. دوز معمول روزانه ۱-۴ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت انفوزیون وریدی در دکستروز ۵ درصد است. همچنین مصرف آن بصورت لیپوزوم مقدار مصرف و عوارض حاصله را کاهش می دهد. کرم یا پماد ۳ درصد آن به صورت موضعی در درمان عفونت های کاندیدایی پوست مؤثر است اما در درمان کپلی ها نقشی ندارد (۴).

عوارض جانبی عمده تزریق آمفوتریسین B

عبارتند از: تب و لرز، تهوع و استفراغ، سردرد، افت فشار خون، ترومبوفلیت در محل تزریق، آنمی، هیپوکالمی و نارسایی کلیه. از مصرف هم زمان آمفوتریسین B با میکونازول و کتوکونازول (به دلیل کاهش اثر آمفوتریسین B)، آمینوگلیکوزیدها و سیکلوسپورین (به علت سمیت کلیوی) و دیگوکسین (به علت هیپوکالمی) باید اجتناب شود.

فلوسیتوزین:

فلوسیتوزین جذب خوبی از دستگاه گوارش داشته، فقط ۴ درصد آن به پروتئین های پلاسما متصل می شود و انحلال خوبی در آب دارد. از این رو به سرعت در تمام مایعات بدن بخش می شود. متابولیسم فعالی در بدن نداشته و قسمت اعظم آن بدون تغییر از راه ادرار دفع می شود (۱).

فلوسیتوزین پس از جذب به درون سلول قارچ به ۵ فلوتو اوراسیل تبدیل شده و با مهار سنتز RNA و DNA باعث مرگ قارچ می شود. به علت این که نفوذ بسیار کمی به درون سلولهای انسان دارد بطور انتخابی بر سلول های قارچی عمل می کند (۵).

مصرف فلوسیتوزین به تنهایی به سرعت موجب پیدایش مقاومت می شود از این رو همیشه این دارو به صورت ترکیب با آمفوتریسین B مصرف می شود. این ترکیب در درمان مننژیت کریپتوکوکی، عفونت های کاندیدایی احشایی، کرومومایکوزیس و آسپرژیلوزیس با موفقیت به کار رفته است. مقدار مصرف روزانه ۱۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار می باشد. (۴) عوارض جانبی عمده این دارو گوارشی (تهوع، استفراغ، اسهال)، عصبی (سردرد، خواب آلودگی و گیجی) و پوستی (راش، اریتم و خارش) می باشد. اختلال کار کبد و مهار مغز استخوان هم ممکن است با

مصرف این دارو دیده شود. مصرف همزمان فلوسیتوزین با آمفوتریسین B خطر اختلال مغز استخوان را افزایش می دهد و مصرف همزمان داروهای که سمیت کلیوی دارند باید با احتیاط فراوان باشد (۱).

یدید پتاسیم:

این دارو تنها در درمان اسپوروتریکوزیس جلدی و زایگومایکوزیس زیر جلدی مؤثر می باشد. تأثیر آن به دلیل اثر ضد قارچی مولکول ید می باشد (۴). درمان با محلول اشباع شده یدید پتاسیم (۱ گرم در ۱ میلی لیتر) صورت می گیرد. شروع درمان با ۱۰-۵ قطره (۰/۳ میلی لیتر) سه بار در روز است که تدریجاً تا ۵۰ قطره (۱/۵ میلی لیتر) سه بار در روز افزایش می یابد (۸). درمان باید تا ۶-۴ هفته پس از بهبودی بالینی ادامه یابد. عوارض جانبی آن عبارتند از: طعم نامطبوع (بهتر است در شیر یا آب میوه حل شده و سپس مصرف شود)، علائمی شبیه سرماخوردگی، تهوع، استفراغ، اسهال، تورم غدد بزاقی و اشکی و بزرگ شدن تیروئید (۱).

گریزئوفولوین:

گریزئوفولوین از مخمری به نام *Penicillium griseofulvum* بدست می آید (۱). در آب خیلی کم حل می شود و جذب آن از دستگاه گوارش ضعیف بوده و به عوامل مختلفی مانند مصرف همزمان غذای چرب، مقدار داروی تجویز شده، فرمولاسیون دارو و اندازه ذرات دارو بستگی دارد. مصرف همزمان گریزئوفولوین با غذای چرب، مصرف فرم میکرونیزه دارو (که ذرات کوچکتری دارد) و یا اولترا میکرونیزه (که حاوی پلی اتیلن گلیکول است) میزان جذب دارو را افزایش می دهد. پس از جذب گوارش، دارو از طریق انتشار، تعریق و transepidermal

fluid loss در عرض چند ساعت به لایه های شاخی سطحی پوست می رسد. ۷۲-۴۸ ساعت پس از قطع دارو نیز سطح آن در سرم به شدت افت می کند و در لایه شاخی پوست نیز اصلاً یافت نمی شود. ورود و خروج بسیار سریع دارو از لایه شاخی بیانگر این واقعیت است که گریزئوفولون هیچ اتصال پایداری با الیاف کراتین لایه شاخی نمی تواند ایجاد نماید. متابولیسم آن نیز در کبد و کلیه صورت می گیرد (۸، ۱).

مکانیسم اصلی اثر ضدقارچ این دارو از طریق تداخل در عملکرد میکروتوبول ها در جریان میتوز و مهار تقسیم سلولی می باشد همچنین سنتز اسیدهای نوکلئیک را مهار کرده، از سنتز کیتین در جدار سلولی قارچ ممانعت کرده و باعث تحریک سیستم ایمنی نیز می شود (۵).

گریزئوفولون منحصراً در درمان عفونت های درماتوفیتی پوست، مو و ناخن (کچلی ها) به کار می رود و بر سایر قارچ ها تأثیری ندارد. همچنین اثر مهار بر رشد درماتوفیت ها داشته و قادر به کشتن آنها نیست از این رو باید تا چند هفته پس از بهبودی بالینی مصرف آن ادامه یابد. مقدار مصرف روزانه ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در کچلی های مو و پوست و ۲۰-۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم در عفونت های ناخن است. مقدار مصرف از فرم اولترامیکرونیزه (که جذب گوارشی آن ۱/۵ برابر بیشتر است) ۲/۳ مقدار فوق می باشد. کل مقدار مصرف روزانه را می توان در یک یا چند نوبت و به همراه یک غذای چرب مصرف کرد. طول مدت درمان در کچلی بدن ۳-۴ هفته، کچلی سر (۶-۴ هفته و حتی بیشتر در فرم فاووس)، کچلی پا ۳-۲ ماه، کچلی ناخن دست ۹-۴ ماه و کچلی ناخن پا ۱۸-۱۲ ماه است. میزان موفقیت آن در درمان کچلی ناخن دست

۷۰-۵۰ درصد و در کچلی ناخن پا ۳۰-۱۵ درصد بوده است (۱۰، ۵، ۱).

عوارض جانبی در ۲۰-۱۲ درصد موارد مصرف دیده شده که وابسته به دوز و مدت مصرف دارو می باشد. شایع ترین آنها سردرد و عوارض گوارشی است. مصرف دارو بلافاصله پس از غذا از شدت و میزان بروز این عوارض می کاهد. همچنین در صورت بروز این عوارض می توان دوز دارو را کاهش داده و تدریجاً به میزان لازم رساند. عوارض متعدد دیگری نیز با این دارو گزارش شده است که اکثراً خفیف بوده و یا در تعداد بسیار کمی دیده می شود. موارد منع مصرف دارو عبارتند از: سابقه حساسیت به گریزئوفولون، نارسایی کبدی، پورفیریا، لوپوس اریتماتوس سیستمیک و حاملگی (۵).

در مواردی که گریزئوفولون به مدت طولانی مصرف می شود (مانند کچلی های ناخن) باید فرمول شمارش خونی و تستهای کبدی قبل از شروع درمان، یک ماه پس از شروع درمان و سپس هر ۳ ماه یک بار کنترل شوند. مصرف همزمان فنوباریتال باعث کاهش جذب گوارشی دارو می شود. مصرف گریزئوفولون سطح سرمی وارفارین و سیکلوسپورین را کاهش می دهد (۱۱).

میکننازول

این دارو جذب گوارشی بسیار ناچیزی دارد لذا فرم خوراکی آن موجود نمی باشد و تنها به صورت تزریق داخل وریدی یا تزریق اینتراتکال مصرف می شود. متابولیسم آن در کبد و دفع آن از کلیه ها می باشد. مقدار مصرف ۳-۱/۸ گرم روزانه است. از آنجا که پس از تزریق وریدی سطح آن در پلاسما به سرعت کاهش پیدا می کند، تزریق دارو هر ۸ ساعت باید تکرار شود (۱۴، ۱).

میکننازول در درمان بسیاری از

عفونت های قارچی احشایی (بخصوص بلاستومایکوزیس) به کار رفته است. اما با توجه به عوارض زیاد و نیاز به تکرار تزریق هر ۸ ساعت امروزه از این دارو استفاده چندانی نمی شود. عوارض جانبی آن عبارتند از: فلبیت محل تزریق، عوارض گوارشی، عصبی، هیپرلیپیدمی و آریتمی قلبی. مصرف همزمان میکننازول با فنی توثین، کومارین و داروهای خوراکی ضد دیابت موجب افزایش سطح سرمی آنها می شود.

کتوکونازول

کتوکونازول نخستین داروی ضدقارچ خوراکی وسیع الطیف می باشد که به بازار عرضه شده است. جذب گوارشی دارو نیاز به وجود محیط اسیدی در معده دارد. پس از جذب تقریباً ۹۹ درصد دارو در پلاسما به پروتئین ها و عمدتاً آلبومین متصل می شود. کتوکونازول در مایعات بدن مانند ادرار، بزاق، مایع مفصلی و عرق بطور وسیعی بخش می شود و تنهادر مایع مغزی-نخاعی و ادرار نفوذ خوبی ندارد. این دارو از طریق عرق و سبوم به پوست و ضمام آن می رسد (۴، ۱).

متابولیسم دارو عمدتاً در کبد است و متابولیت های حاصله از راه مدفوع دفع می شوند از این رو نیازی به اصلاح دوز دارو در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه وجود ندارد. مکانیسم اثر دارو از طریق مهار سیتوکروم P450 و نتیجتاً مهار سنتز ارگوسترول در جدار قارچ می باشد. همچنین کتوکونازول مانع سنتز کیتین در دیواره سلولی قارچ می شود که نهایتاً منجر به تجمع مواد سمی در درون قارچ و نابودی آن می شود. اما کتوکونازول عمدتاً یک داروی فونزستاتیک می باشد (۱۲).

کتوکونازول با دوز ۴۰۰-۲۰۰ میلی گرم روزانه در درمان کچلی های پوست، مو، ناخن به

کار رفته است. دوره درمان در کچلی های بدن ۳-۴ هفته، کچلی سر ۶-۴ هفته، کچلی پا ۸-۶ هفته، کچلی ناخن دست ۶-۴ ماه کچلی ناخن پا ۱۸-۱۰ ماه می باشد. اما کتوکونازول در درمان کچلی ها هیچ ارجحیتی بر گریزوفولوین ندارد: میزان تأثیر آن بیشتر نیست و دوره درمان نیز کوتاه تر نمی باشد. با توجه به عوارض کبدی شایع با این دارو و قیمت بالا جایگزینی آن بجای گریزوفولوین در درمان کچلی ها توصیه نمی گردد. اما کتوکونازول داروی بسیار مؤثری در درمان عفونت های ناشی از قارچ های مخمری می باشد (۱۳). کتوکونازول ۲۰۰ میلی گرم روزانه به مدت ۵ روز و یا ۴۰۰ میلی گرم در یک دوز با موفقیت در درمان پیتریازیس ورسی کالر به کار رفته است. همچنین این دارو با دوز ۴۰۰ میلی گرم یک بار در ماه یا ۲۰۰ میلی گرم سه روز پشت سر هم در هر ماه جهت پیشگیری از عود این بیماری قارچی مصرف می شود (۱).

کتوکونازول در درمان عفونت های پوستی، مخاطی و احشایی کاندیدایی، عفونت های ناشی از *Pityrosporum*، درمانیت سبورئیک، بلاستومایکوزیس، هیستوپلاسمازیس، کرومومایکوزیس و برخی قارچی های ساپروفیت دیگر نیز مصرف می شود. اما از آنجا که این دارو فونزستاتیک می باشد و جهت اعمال اثر نیازمند وجود سیستم ایمنی فعال در بیمار می باشد، در درمان عفونت های قارچی در افرادی که سیستم ایمنی تضعیف شده ای دارند چندان مؤثر نیست. همچنین به علت نفوذ کم در درمان عفونت های منتر و سیستم ادراری مصرف نمی شود (۱، ۴).

عوارض جانبی مصرف کتوکونازول در ۱۰ درصد افراد دیده می شود که شایع ترین آن ها عوارض گوارشی، سردرد و خارش می باشد. اما مهم ترین و خطرناک ترین عارضه آن آسیب کبدی می باشد. افزایش بدون علامت آنزیم های کبدی

در ۱۰-۲ درصد بیماران گزارش شده است اما آسیب کبدی در یک در ده هزار نفر از بیماران ممکن است روی بدهد. احتمال آسیب کبدی در بیماران زن و بیماران مسن تر از ۵۰-۴۰ سال بیشتر است. این آسیب ایدیوسنکراتیک بوده و بستگی به دوز یا مدت مصرف دارو ندارد اما به نظر می رسد که مصرف دارو به مدت کمتر از یک هفته کاملاً بی خطر باشد. شروع علائم معمولاً حدود ۲۸ روز پس از شروع مصرف دارو است و علائم حاصله در ۴۱ درصد موارد ناشی از آسیب سلول کبدی، در ۱۲ درصد ناشی از کلستاز و در ۴۴ درصد مجموعه ای از این دو می باشد. از این رو توصیه می شود آزمایش های کبدی قبل از شروع درمان، هر ۲ هفته تا سه ماه و سپس هر ماه در طی درمان بررسی شوند. در صورت افزایش آنزیم های کبدی به میزان بیشتر از سه برابر حد طبیعی در دو نوبت به فاصله یک هفته مصرف دارو باید قطع گردد (۵، ۱).

مصرف طولانی مدت کتوکونازول با مهار سنتز هورمون های آندروژنی باعث بزرگی سینه ها و کاهش میل جنسی در مردان و اختلالات قاعدگی در زنان می شود مصرف این دارو در دوران حاملگی و شیردهی ممنوع است (۵).

کتوکونازول به علت اثرات قوی بر آنزیم هایی کبدی مسئول متابولیسم داروها تداخلات دارویی متعددی دارد که از مهم ترین موارد محدودیت مصرف این دارو می باشد: داروهای ضد اسید معده، مهارکننده گیرنده H_2 و ضدکولینرژیک جذب گوارشی کتوکونازول را کاهش می دهند. ایزونیازید و ریفامپین سطح سرمی کتوکونازول را کاهش می دهند، از سوی دیگر مصرف کتوکونازول باعث افزایش سطح سرمی کومارین، سیکلوسپورین، انسولین، ترفنادین، آستمیزول، تریازولام و سیسپراید

می شود. چندین مورد آریتمی کشنده در اثر مصرف همزمان کتوکونازول با ترفنادین گزارش شده است و از این مصرف توأم کتوکونازول با ترفنادین، آستمیزول، تریازولام و سیسپراید مطلقاً ممنوع می باشد (۱۱، ۵، ۱).

داروهای که از این پس مورد بحث قرار می گیرند (ایتراکونازول، فلوکونازول و تربینافین) بدون شک انقلابی در درمان عفونت های قارچی ایجاد کرده اند. این داروها مؤثرتر از داروهای قبلی بوده، عوارض جانبی کمتری داشته و طول دوره درمان را کاهش داده اند. این داروها بخصوص در درمان عفونت های قارچی احشایی در افراد که سیستم ایمنی آن تضعیف شده است (مانند بیماران مبتلا به ایدز) کمک شایانی می نمایند (۱۴).

ایتراکونازول

ایتراکونازول همانند فلوکونازول به گروه تری آزول ها تعلق دارد (۲). داروهای وابسته به این گروه دارای سه اتم نیتروژن در حلقه آزول می باشند در حالی که ایمیدازول ها دو اتم نیتروژن دارند. این ساختمان ویژه باعث افزایش قدرت ضد قارچ دارو، کاهش سمیت و وسیع تر شدن طیف اثر دارو در مقایسه با ایمیدازول ها شده است. این دارو تنها به صورت کپسول خوراکی موجود می باشد.

ایتراکونازول تنها در محیط اسیدی دز آب محلول می باشد از این رو برای جذب گوارش آن باید بلافاصله پس از غذا مصرف شود، اما از طرف مقابل این دارو قابلیت انحلال خوبی در چربی داشته و پس از مصرف غلظت بالایی در بافت های چربی، امتنوم، پوست، ناخن و مخاط سرویکس و واژن پیدا می کند (۱۵).

این دارو بخصوص اتصال محکمی با لیاف کراتین پیدا کرده و تا ۴-۲ هفته پس از قطع مصرف در بافت کراتین پوست و تا ۱۲-۱۱ ماه

پس از آن در بافت کراتین ناخن‌های پایدار باقی می‌ماند (۱۶). ایتراکونازول از طریق عرق، سبوم و ورود به داخل سلول‌های لایه قاعده‌ای به بافت کراتین پوست و ناخن منتقل می‌شود. متابولیسم این دارو عمدتاً در کبد بوده و از طریق ادرار و مدفوع از بدن دفع می‌شود.

مکانیسم اثر ضدقارچ این دارو مشابه کتوکونازول بوده و یک داروی فونزستاتیک است این دارو در درمان عفونت‌های ناشی از درماتوفیت‌ها، کاندیدا، کریبتوکوکوس، آسپرژیلوس و بسیاری از قارچ‌های ساپروفیت با موفقیت به کار رفته است. در واقع این دارو به همراه فلوکونازول وسیع‌ترین طیف اثر را در بین داروهای ضدقارچ دارد (۱۷، ۱۸).

مقدار مصرف روزانه این دارو در کچلی‌های پوست و مو ۱۰۰ میلی‌گرم، در کچلی ناخن ۲۰۰ میلی‌گرم و در عفونت‌های قارچی احشایی ۶۰۰-۲۰۰ میلی‌گرم می‌باشد. طول مدت درمان در کچلی‌های بدن ۲ هفته در کچلی کف دست و پا ۴ هفته، کچلی سر ۶ هفته، کچلی ناخن دست ۲ ماه، کچلی ناخن پا ۳ ماه بوده و در قارچ‌های احشایی بستگی به نوع قارچ دارد (۱۷، ۱۵، ۵).

اتصال طولانی مدت این دارو با الیاف کراتین و پایداری آن در بافت‌های کراتین پوست، مو و ناخن تا مدت‌ها پس از قطع درمان این امکان را داده است که امروزه عمدتاً از روش درمان منقطع (پالس تراپی) در درمان عفونت‌های قارچی سطحی استفاده شود (۱۹). در این روش هر پالس درمان از ۲۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز به مدت یک هفته در هر ماه تشکیل می‌شود.

در درمان کچلی‌های پوست و مو از یک پالس (۲۰)، کچلی ناخن دست از ۲ پالس (۲۱) و کچلی ناخن پا از سه پالس استفاده می‌شود. میزان بهبودی در روش منقطع بیشتر از

درمان مداوم بوده است. رژیم مداوم ۷۰-۶۰ درصد بهبودی در کچلی ناخن دست و پا ایجاد می‌کند اما در روش پالس تریابی میزان بهبودی تا ۹۰ درصد افزایش یافته است همچنین در این روش عوارض جانبی کمتری ایجاد می‌شود و احتمال تداخل دارویی کمتر است. از سوی دیگر احتمال پیدایش مقاومت به دارو کمتر بوده و هزینه درمان نیز کاهش می‌یابد (۲۱).

میزان بروز عوارض جانبی با این دارو ۷-۱۲ درصد بوده که بستگی به مقدار و مدت مصرف دارد (۱۵). شایع‌ترین این عوارض گوارشی (تهوع، استفراغ، اسهال، درد شکم) سردرد و راش پوستی می‌باشد. افزایش آنزیم‌های کبدی در تعداد کمی از بیماران دیده می‌شود که در عرض چند هفته از قطع درمان به میزان طبیعی برمی‌گردد اما سمیت کبدی برخلاف کتوکونازول بسیار نادر است. حتی در بیماران که به دنبال مصرف کتوکونازول دچار مشکل کبدی شده بودند، ایتراکونازول بدون عارضه‌ای مصرف شده است. از سوی دیگر اثر مهارتی ایتراکونازول بر سیتوکروم P450 قارچ بسیار اختصاصی‌تر از کتوکونازول بوده و مهار سنتز آندروژن‌ها و استروئیدها با این دارو نادر است.

مصرف همزمان داروهای ضد اسید معده یا مسدودکننده‌های گیرنده‌های هیستامین ۲ با کاهش اسید معده جذب گوارشی ایتراکونازول را کاهش می‌دهند. ایزونیاژید، ریفامپین، فنی‌توئین و کاربامازین با فعال کردن آنزیم‌های کبدی سطح سرمی ایتراکونازول را کاهش می‌دهند. ایتراکونازول با کاهش متابولیسم کبدی وارفارین، دیگوکسین، فنی‌توئین، داروهای خوراکی ضد دیابت، سیکلوسپورین، ترفنادین و آستیمیزول باعث افزایش سطح آن‌ها در سرم می‌شود. از این رو مصرف ترفنادین، آستیمیزول، سیسایرید و تریازولام همزمان با

ایتراکونازول (مانند کتوکونازول) ممنوع می‌باشد (۱۱).

همچنین مصرف ایتراکونازول در دوران بارداری و شیردهی ممنوع می‌باشد. قبل از شروع درمان تست‌های کبدی باید کنترل شوند.

فلوکونازول:

فلوکونازول در سال ۱۹۸۲ میلادی به بازار عرضه شد (۲۲). این دارو به صورت‌های خوراکی و تزریقی وریدی موجود می‌باشد. فرم خوراکی آن قابلیت انحلال خوبی در آب دارد و ۹۰ درصد آن از دستگاه گوارشی جذب می‌شود. از طرف دیگر جذب آن برخلاف کتوکونازول و ایتراکونازول وابسته به محیط اسیدی معده نیست و نیازی به مصرف دارو همراه با غذا نیست. فلوکونازول پس از جذب به سرعت در تمام مایعات بدن پخش می‌شود و سطح بالایی از دارو در خلط، مایع صفاق، ادرار، مایع مغزی-نخاعی و ترشحات واژن ایجاد می‌شود. همچنین دارو از طریق پلاسما و عرق به پوست و بافت‌های شاخی آن رسیده و تا ۷-۱۰ روز پس از قطع دارو در پوست و تا ۵ ماه بعد از قطع دارو در ناخن پا باقی می‌ماند.

متابولیسم دارو عمدتاً در کلیه بوده و ۸۰ درصد دارو بدون تغییر و ۱۱ درصد آن پس متابولیسم از طریق ادرار دفع می‌شوند. مکانیسم اثر ضدقارچ این دارو شبیه کتوکونازول و ایتراکونازول است اما اثر آن بر آنزیم‌های قارچ به مراتب اختصاصی‌تر از داروهای فوق بوده و برخلاف داروهای فوق در غلظت‌های بالا اثر فونزسیدال دارد (۱۲).

فلوکونازول در درمان عفونت‌های ناشی از درماتوفیت‌ها، کاندیدا، قارچ‌های مخمری و بسیاری از عفونت‌های قارچی احشایی مؤثر است در درمان کچلی‌ها و کاندیدا ۱۰ بار قوی‌تر از کتوکونازول است (۱۷، ۱۵) مقدار

مصرف روزانه آن ۵۰-۵۰ میلی گرم روزانه است. طول دوره درمان ۶-۴ هفته در کچلی بدن، ۴-۳ هفته در کچلی سر و ۲-۱ هفته در عفونت های پوستی یا مخاطی کاندیدیایی است. در پیتیریاژیس وریسیکالر ۴۰۰ میلی گرم تنها در یک نوبت توصیه می شود. فلوکونازول دارویی انتخابی در درمان کاندیدیازیس پوستی - مخاطی مزمن، کاندیدیازیس سیستمیک و عفونت های کاندیدیایی در بیماران مبتلا به AIDS است قابلیت جذب بالا و نیمه عمر نسبتاً طولانی فلوکونازول این امکان را فراهم آورده است که از این دارو نیز مانند ایتراکونازول به صورت منقطع (پالس تراپی) استفاده شود. در این روش فلوکونازول به صورت پالس های هفتگی ۳۰۰-۱۵۰ میلی گرم مصرف می شود. در درمان کچلی های بدن از ۳-۲ پالس هفتگی استفاده می شود در حالی که در درمان کچلی های ناخن درمان تا بهبودی کامل ادامه می یابد. این امر بطور متوسط ۳/۹ ماه در کچلی ناخن پا و ۶-۵ ماه در کچلی ناخن دست طول می کشد. این روش درمان به ۱۰۰ درصد بهبودی در کچلی ناخن دست و ۹۲ درصد در ناخن پا انجامیده است (۲۴، ۲۳).

عوارض جانبی در ۱۰ درصد موارد مصرف گزارش شده است (۱۵). شایع ترین آن ها عوارض گوارشی، سردرد و راش جلدی می باشد که در اکثر موارد خفیف بوده و نیازی به قطع دارو پیدا نمی شود. از آنجا که اثر دارو بر آنزیم های قارچ به مراتب اختصاصی تر از آنزیم های انسان می باشد عوارض جانبی ناشی از اختلال سیستم غدد درون ریز نادر است. افزایش آنزیم های کبدی در تعداد اندکی از بیماران گزارش شده است اما سمیت کبدی نادر است. با این وجود توصیه می شود آنزیم های کبدی قبل

از شروع مصرف دارو کنترل شوند، اگرچه اثر تراژون این دارو ثابت نشده است اما مصرف آن در دوران حاملگی و شیردهی ممنوع می باشد.

مصرف همزمان ریفامپین باعث افزایش متابولیسم فلوکونازول و کاهش سطح سرمی آن می شود. از سوی دیگر فلوکونازول با مهار آنزیم های کبدی باعث افزایش سطح پلاسمایی کومارین، سیکلوسپورین، داروهای خوراکی ضد دیابت، ترفنادین و آستیمیزول می شود از این رو مصرف همزمان با ترفنادین و آستیمیزول مطلقاً ممنوع است (۱۱).

تربینافین:

تربینافین یک داروی ضد قارچ خوراکی می باشد که به خانواده آلیلامین ها تعلق دارد (۲۵). ۸۰-۷۰ درصد مقدار خورده شده از دستگاه گوارش جذب می شود که وابسته به PH معده نیست. از آنجا که قابلیت انحلال بالایی در چربی دارد، عمدتاً از طریق سیستم لنفاتیک در تمام بدن پخش می شود و از طریق سبوم به پوست و بافت های شاخی می رسد و به علت اتصال محکم با رشته های کراتین تا ۴-۲ هفته پس از قطع دارو در پوست و تا ۹ ماه پس از قطع دارو در ناخن پا باقی می ماند. متابولیسم دارو عمدتاً در کبد بوده و متابولیت های متعدد حاصله از طریق ادرار دفع می شوند (۱۵).

تربینافین با مهار آنزیم اسکوالن ابوکسیداز از سنتز ارگوسترول در دیواره سلولی قارچ جلوگیری می کند. این امر و نیز تجمع اسکوالن در جدار باعث تضعیف غشای سلولی، آزاد شدن آنزیم های هضم کننده و نهایتاً مرگ سلولی می شود از این رو تربینافین یک داروی قارچ کش است. از سوی دیگر این دارو بر

خلاف داروهای گروه آزول تأثیر مهاری بر سینتوکروم P450 ندارد و اختلالی در سنتز هورمون های استروئیدی و آندروژن ها ایجاد نمی کند (۲۶).

مورد مصرف عمده تربینافین در عفونت های ناشی از درماتوفیت ها (قارچ های مولد کچلی) می باشد. میزان اثر آن بر گونه های کاندیدا متغیر می باشد. همچنین در درمان برخی از عفونت های ناشی از قارچ های ساپروفیت مثل آسپرژیلوس نیز با موفقیت به کار رفته است (۱۷). مقدار مصرف روزانه ۲۵۰ میلی گرم در یک نوبت بوده و دوره درمان ۴-۲ هفته در کچلی های بدن، ۴ هفته در کچلی سر، ۶-۴ هفته در کچلی پا، ۶ هفته در کچلی ناخن دست و ۱۲ هفته در کچلی ناخن پا می باشد. میزان بهبودی در کچلی های ناخن پا با این دارو تا ۹۰ درصد گزارش شده است (۲۱، ۱۷، ۱۵).

عوارض جانبی در ۱۰ درصد موارد گزارش شده است که شایع ترین آن ها عوارض گوارشی، بشورات جلدی و سردرد می باشد (۱۵). مسمومیت کبدی بندرت با این دارو گزارش شده است لذا بررسی تست های کبدی قبل از شروع درمان توصیه می گردد. این دارو تراژون نیست و تنها داروی ضد قارچ می باشد که می توان در دوران بارداری مصرف نمود. اما تربینافین در شیر ترشح می شود و مصرف آن در زمان شیردهی ممنوع است. به دلیل تأثیر ناچیز این دارو بر آنزیم های کبدی تداخل دارویی خیلی کم گزارش شده است. مصرف همزمان ریفامپین و فنوباربتال باعث افزایش متابولیسم تربینافین و کاهش سطح سرمی آن می شود (۱۱).

- ۱- کدام یک از گزینه های زیر صحیح می باشد؟
الف) آمفوتریسین B به گروه ایمیدازول ها تعلق دارد.
ب) ایتراکونازول جزء گروه آلیلامین ها است.
ج) تربینافین از گروه آلیلامین ها است.
د) نیستاتین از گروه تری آزول ها است.
- ۲- کدام یک از داروهای زیر جذب گوارشی کمتری دارد؟
الف) فلوسیتوزین ب) نیستاتین ج) فلوکونازول د) یدیدپتاسیم
- ۳- متابولیسم کدام یک از داروهای زیر عمدتاً در کلیه است؟
الف) میکونازول ب) ایتراکونازول ج) کتوکونازول د) آمفوتریسین B
- ۴- کدام یک از داروهای زیر فونژیسید (قارچ کش) است؟
الف) گریزئوفولوین ب) کتوکونازول ج) فلوکونازول د) یدورپتاسیم
- ۵- کدام یک از داروهای زیر در درمان درماتوفیتوز (کچلی ها) مورد مصرف ندارد؟
الف) گریزئوفولوین ب) ایتراکونازول ج) آمفوتریسین B د) تربینافین
- ۶- مقاومت دارویی نسبت به کدام یک از داروهای زیر سریع تر اتفاق می افتد؟
الف) گریزئوفولوین ب) فلوسیتوزین ج) آمفوتریسین B د) میکونازول
- ۷- یدید پتاسیم در درمان کدام یک از عفونت های قارچی زیر مصرف می شود؟
الف) اسپوروتریکوزیس ب) بلاستومایکوزیس ج) هیستوپلاسموزیس د) مایستوما
- ۸- کدام یک از داروهای زیر نیازی به مصرف همراه با غذا ندارد؟
الف) ایتراکونازول ب) گریزئوفولوین ج) کتوکونازول د) تربینافین
- ۹- کدام یک از داروهای زیر از طریق تداخل در عملکرد میکرو توبول های قارچ اعمال اثر می کند؟
الف) ایتراکونازول ب) تربینافین ج) گریزئوفولوین د) نیستاتین
- ۱۰- دوز روزانه گریزئوفولوین در درمان کچلی های پوست و مو کدام است؟
الف) ۵ mg/kg ب) ۱۰ mg/kg ج) ۱۵ mg/kg د) ۲۰ mg/kg
- ۱۱- کدام یک از داروهای زیر از طریق مهار آنزیم اسکوالن اپوکسیداز قارچ اعمال اثر می کند.
الف) کتوکونازول ب) گریزئوفولوین ج) ایتراکونازول د) تربینافین

- ۱۲- مهمترین عارضه 'جانبی کتوکونازول کدام است؟
الف) سردرد (ب) آسیب کبد (ج) آسیب کلیه (د) تشنج
- ۱۳- مصرف کدام یک از داروهای زیر همزمان با کتوکونازول و ایتراکونازول مطلقاً ممنوع است؟
الف) آسپیرین (ب) دیگوسین (ج) ترفنادین (د) سیکلوسپورین
- ۱۴- مزیت کتوکونازول بر گریزوفولوین در درمان عفونت های درماتوفیتی کدام است؟
الف) میزان تاثیر بیشتری دارد (ب) دوره 'درمان کوتاهتر است
ج) عوارض جانبی کمتری دارد (د) هیچکدام
- ۱۵- کدام یک از داروهای زیر وسیع ترین طیف اثر را دارد؟
الف) تربینافین (ب) ایتراکونازول
ج) یدید پتاسیم (د) گریزوفولوین
- ۱۶- کدام یک از داروهای زیر کوتاهترین نیمه عمر را در بافت های کراتین دارد؟
الف) ایتراکونازول (ب) فلوکونازول (ج) تربینافین (د) گریزوفولوین
- ۱۷- راه انتقال کدام یک از داروهای زیر به پوست عمدتاً فقط از طریق سبوم می باشد.
الف) ایتراکونازول (ب) کتوکونازول (ج) گریزوفولوین (د) تربینافین
- ۱۸- داروی انتخابی در کاندیدیازیس پوستی - مخاطی مزمن کدام است؟
الف) ایتراکونازول (ب) میکونازول (ج) فلوکونازول (د) کتوکونازول
- ۱۹) کدام یک از داروهای زیر در دوران بارداری قابل مصرف است؟
الف) ایتراکونازول (ب) کتوکونازول (ج) گریزوفولوین (د) تربینافین
- ۲۰- در درمان اونیکومایکوزیس ناخن پا به روش پالس تراپی با ایتراکونازول، چند پالس دارو تجویز می شود؟
الف) ۲ پالس (ب) ۳ پالس (ج) ۴ پالس (د) ۵ پالس

Referencess

- 1- Gupta A.K. Sauder D.N. Shear N.H., J. Am. Acad. Dermatol. 1994; 30:677-98.
- 2- Shear N.H. katz A.M., Contemp. Dermatol. 1992; 1:5-10.
- 3- Gupta A.K. Shear N.H. Sauder D.N., Curr. Opin. Dermatol. 1993; 2: 200-6.
- 4- Champion R.H. Burton J.L. Ebling F.J.G., Textbook of Dermatology. Oxford, Blackwell scientific publications. 1992; 2951-54.
- 5- Wolverson S.E. Wilkin J.K., Systemic drugs for skin diseases. WB Saunders. 1991; 25-46.
- 6- Atkinson A.J. Bennett J.E., J. Antimicrob. Chemother. 1978; 13:271-6.
- 7- Kerridge D., Adv. MicrobPhysiol. 1986; 27:1-72.
- 8- Bickers D.R. Hazen P.G. Lynch W.S., Clinical pharmacology of skin disease. New York: Churchill livingstone. 1984, 163-88.
- 9- Champion R.H. Burton J.L. Ebling F.J.G. Textbook of dermatology Oxford , Blackwell scientific publications. 1992: 1163-1170.
- 10- Roberts D.T., J. Am. Acad. Dermatol., 1994, 31:278-281.
- 11- Bickers D.R., J. Am, Acad, Dermatol. 1994; 31:587-90.
- 12- Sud IJ. Feingold D.S., J. Invest. Dermatol. 1981; 76: 438-41.
- 13- Hay R.J., J. Am. Acad. Dermatol. 1994; 31:56-59.
- 14- Denning D.W. Stevens D.A., Br. Med. J., 1989; 299:407-8.
- 15- Gupta A.K. Sauder D.N. Shear N.H., J. Am. Acad. Dermatol., 1994;30:911-33
- 16- Cauwenbergh G, Degreef H, Heykants J, et al., J. Am. Acad. Dermatol., 1988; 18: 263-8.
- 17- Degreef H.J. De Doncker P.R., J. Am. Acad. Dermatol., 1994; 31:525-530.
- 18- De Doncker P. Scher R.K. Baran R.I. et al., J. Am. Acad. Dermatol. 1997; 36:173-7.
- 19- Willemsen M., J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. 1992; 1(suppl): S21-S225.
- 20- Gupta A.K. De Doncker P. Heremans L. et al., J. Am. Acad. Dermatol. 1997;36:789-92.
- 21- Odom R.B., J. Am. Acad. Dermatol., 1996, 35:526-530.
- 22- Grant S.M. Clissold S.P., Drugs. 1990; 39: 887-917.
- 23- Kookkanen K. Alava S., J. Dermatol. Treat. 1992; 3: 115-17.
- 24- Assaf R.R. Elewsk B.E., J. Am. Acad. Dermatol., 1996; 35:216-19.
- 25- Petronyi G. Meingassner J.G. Mieth H., Science, 1984; 224: 1239-41.
- 26- Ryder N.S., Br. J. Dermatol. 1992;126: 2-7.
- 27- Clayton Y.M., Clin. Exp. Dermatol., 1989; 14:101-3.