



دانشگاه علوم پزشکی شیراز
دانشکده پزشکی - بخش فارماکولوژی

داروهای ضد میکروبی ۴

داروهای ضد قارچ

(آخرین بازنگری: مهر ۱۳۹۱)

تهیه و تدوین:
دکتر حسین میرخانی
دانشیار فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی شیراز
Website: www.h-mirkhani.ir
Email: mirkhanh@sums.ac.ir

به نام، هستی بخش

قطره دانش که تخمیدی ز پیش
مصل کردان به دریاها می خویش

متن پیش رو ابتداء صورت شعایی ضبط و سپس برای پیاده سازی و تایپ در اختیار دانشجویان پزشکی ورودی مهر ۱۳۸۶ قرار گرفت و در نهایت توسط اینجانب بازبینی و تدوین شد. دانشجویانی که در پیاده سازی و تایپ این متن همکاری داشتند به قرار زیر بودند:

خانم ها: الهام آسیایی، فرزانه یآوری، لیلا عزیزی، نیلوفر نازی، شمر توانا، گلناز نازی، مهسا عتیق
و آقای: ایمان احراری

بر خود لازم می دانم که از همکاری، علاقمندی، پشتکار و احساس مسؤلیت ایشان صمیمانه تشکر کنم. برای ایشان و تمام جوانان این مرز و بوم آرزوی موفقیت و سعادت دارم.

حسین میرخانی

مهر ۱۳۸۹

فهرست

۴	مقدمه و اهداف کلی
۵	آمفوتریسین B
۶	مکانیسم عمل آمفوتریسین
۶	فارماکوکینتیک آمفوتریسین
۶	طیف ضد قارچی آمفوتریسین
۶	موارد مصرف آمفوتریسین
۶	عوارض جانبی آمفوتریسین
۷	فلوسیتوزین
۸	ضد قارچ های آزولی: کتوکونازول، فلوکونازول، ایتراکونازول، واریکونازول
۹	مکانیسم اثر آزول های ضد قارچ
۹	فارماکوکینتیک آزول ها
۹	طیف ضد قارچی آزول ها
۹	موارد مصرف آزول های ضد قارچ
۱۰	عوارض جانبی آزول های ضد قارچ
۱۱	تربینفین
۱۱	ضد قارچ های موضعی
۱۱	نیستاتین
۱۲	تربینفین
۱۲	کلوتریمازول و مایکونازول
۱۳	بررسی میزان یادگیری
۱۵	خودآزمایی

داروهای ضد قارچ

مقدمه و اهداف کلی

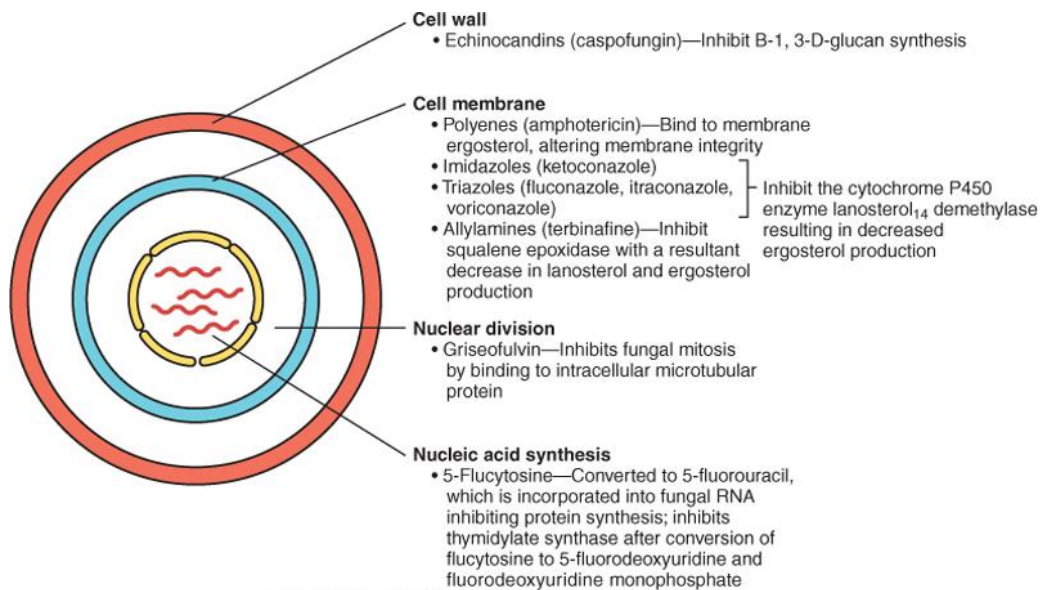
عفونت های قارچی اگر چه شیوع کمتری از عفونت های باکتریایی و ویروسی دارند اما در سالیان اخیر میزان بروز آنها رو به فزونی گذاشته است. برای ظهور عفونت های قارچی خصوصاً نوع سیستمیک آن غالباً یک عامل مستعدکننده که ساز و کارهای دفاعی میزبان را مختل می کند قابل شناسایی است. بر هم خوردن سدهای مکانیکی (سوختگی، جراحی، کاتترهای درون وریدی)، نقص سیستم ایمنی (ایدز، مصرف داروهای سرکوب کننده ایمنی، شیمی درمانی سرطان)، اختلالات متابولیک (دیابت) و به هم خوردن فلور طبیعی میزبان (استفاده از داروهای ضد باکتری وسیع الطیف) از جمله این عوامل به شمار می روند. عفونت های قارچی می توانند طیفی از عوارض بی خطر اما آزار دهنده تا عوارض خطرناک و کشنده را شامل شوند.

در این فصل با دارو های مهم ضد قارچ آشنا خواهید شد. برای سهولت در یادگیری ابتدا داروهایی که برای درمان عفونت های سیستمیک کاربرد دارند مطرح شده است و متعاقب آن داروهایی که برای درمان عفونت های قارچی سطحی مصرف می شوند مورد بحث قرار گرفته اند.

پس از مطالعه این فصل دانشجو باید بتواند :

- خانواده های مهم داروهای ضد قارچ و داروهای مهم هر خانواده را نام ببرد.
- مکانیسم عمل آمفوتریسین B را شرح دهد.
- ویژگی های مهم فارماکوکینتیکی آمفوتریسین B را توضیح دهد.
- طیف ضد قارچ و موارد مصرف آمفوتریسین را توضیح دهد.
- عوارض جانبی آمفوتریسین B و نحوه مقابله با آنها را شرح دهد.
- مکانیسم عمل و طیف ضد قارچ فلوسیتوزین را توضیح دهد.
- موارد مصرف و عوارض جانبی فلوسیتوزین را شرح دهد.
- علت نامگذاری آزول ها به این نام و تفاوت ساختمانی ایمیدازول ها با تری آزول را بیان کند.
- مکانیسم عمل آزول ها و تفاوت ایمیدازول ها و تری آزول ها از این جنبه را توضیح دهد.
- ویژگی های مهم فارماکوکینتیکی، موارد مصرف، عوارض جانبی و تداخلات دارویی مهم کتوکونازول، ایتراکونازول، فلوکونازول و واریکونازول را بیان و از جنبه های فوق این سه دارو را با یکدیگر مقایسه نماید.
- مکانیسم عمل تربینافین را بیان و موارد مصرف اشکال سیستمیک و موضعی آن را بیان کند.
- طیف ضد قارچ و موارد مصرف نیستاتین را توضیح دهد.
- آزول های ضد قارچ موضعی را نام ببرد و موارد مصرف آنها را برشمارد.

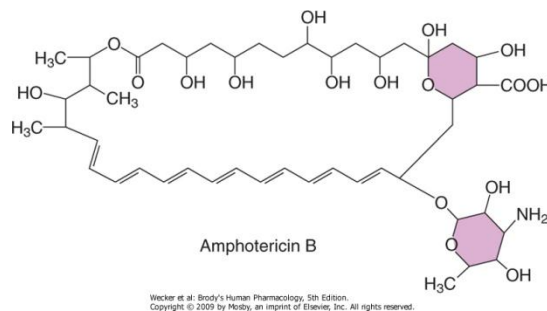
داروهای ضد قارچ به ۲ گروه سیستمیک و موضعی تقسیم می شوند. در گروه ضد قارچ های سیستمیک خانواده ی پلی ان ها (polyenes) با داروی بسیار مهم آمفوتریسین B، فلوسیتوزین، خانواده آزول های سیستمیک شامل کتوکونازول، فلوکونازول و ایتراکونازول و خانواده آلیل آمین ها (allylamines) با داروی تربینفین مطرح و پر مصرفند. در گروه ضد قارچ های موضعی از خانواده ی پلی ان ها، نیستاتین؛ از خانواده آزول ها، کلوتریمازول و میکونازول و از خانواده ی آلیل آمین ها، تربینفین موجود است. در شکل ۱، مکانیسم عمل داروهای ضد قارچ موجود به اجمال نشان داده شده است. در متن فقط به ترکیباتی اشاره شده که در ایران موجود و پر مصرفند.



شکل ۱- مکانیسم عمل داروهای ضد قارچ

آمفوتریسین B (Amphotericin B)

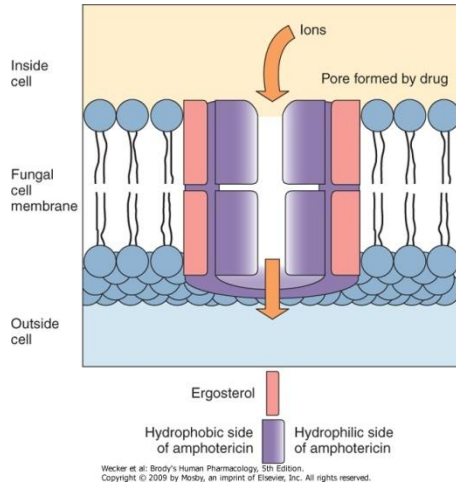
آمفوتریسین از خانواده پلی ان هاست. علت این نامگذاری وجود چندین پیوند اتیلنی (در آمفوتریسین، ۷ پیوند) در ساختار ملکول است (شکل ۲).



شکل ۲- ساختار شیمیایی آمفوتریسین B

مکانیسم عمل آمفوتریسین

همچنان که در شکل ۲ مشخص است ملکول دارو در یک سطح، کاملاً غیر قطبی و چربی دوست و در سطح دیگر کاملاً قطبی و آبدوست است. آمفوتریسین به ارگوسترول در غشاء قارچ متصل می شود و چند ملکول از آن با هم آرایبی در کنار یکدیگر می توانند در غشاء قارچ جای گیرند و تشکیل کانال دهند (قسمت چربی دوست به سمت غشاء و قسمت آبدوست به سمت داخل کانال) و با افزایش نفوذپذیری غشاء مرگ قارچ را در پی داشته باشند (شکل ۳). مقاومت به آمفوتریسین غیر معمول است.



شکل ۳- مکانیسم عمل آمفوتریسین B. ملکول های دارو بعد از اتصال به ارگوسترول، در کنار یکدیگر تشکیل کانال می دهند و با افزایش نفوذپذیری غشاء، موجب مرگ قارچ می شوند.

فارماکوکینتیک آمفوتریسین

دارو جذب گوارشی ندارد و باید به آهستگی به داخل ورید تزریق شود. گذر دارو از سد خونی مغزی خوب نیست. در حالی که تزریق وریدی آن برای درمان مننژیت حاصل از قارچ های حساسی نظیر کریپتوکوکوس کفایت می کند اما در درمان قارچ های مقاوم تر نظیر کوکسیدیوئیدس باید اینتراتکال تزریق شود.

طیف ضد قارچی آمفوتریسین

آمفوتریسین بر روی تعداد زیادی از قارچ ها از جمله کاندیدا، کریپتوکوکوس، آسپرژیلوس، هیستوپلاسما و کوکسیدیوئیدس موثر است. آمفوتریسین بر درماتوفیت ها و مالاسزیا اثر ندارد. دارو اثر خوبی بر ضد لیشمانیا دارد.

موارد مصرف آمفوتریسین

علی رغم عوارض جانبی مهم، آمفوتریسین همچنان داروی خط اول برای درمان عفونت های قارچی مهاجم، پیشرونده و تهدید کننده ی حیات محسوب می شود. پس از فروکش کردن مرحله ی حاد عفونت، چنانچه وضعیت بالینی بیمار اجازه دهد، می توان دارو را قطع کرد و درمان را با استفاده از داروهای با سمیت کمتر اما عملکرد آهسته تر (مانند آزول ها) پی گرفت.

عوارض جانبی آمفوتریسین

سمیت وابسته به تزریق (infusion-related toxicity) شایع ترین عارضه جانبی داروست که تقریباً در تمام بیماران همراه با تزریق هر دوز از دارو مشاهده می شود. علائم عارضه عبارتند از تب (گاه تا ۴۰ درجه)، لرز،

سردرد، احساس کسالت، درد و اسپاسم عضلات، تهوع و استفراغ و گهگاه افت فشار خون و تنگی نفس. استفاده از داروهای ضد تب، پتیدین و گلوکوکورتیکوئیدها از اقدامات معمول برای کاهش این عوارض است.

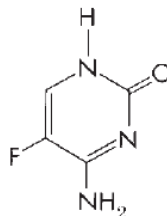
آمفوتریسین، یک داروی مهم نفروتوکسیک است. سمیت دارو هم پیش کلیوی (pre-renal) و هم کلیوی (renal) است. علت سمیت پیش کلیوی، کاهش جریان خون کلیه توسط داروست. از این رو در طی مصرف آمفوتریسین باید BUN و کراتینین بیمار تحت نظر باشد. در افزایش بیش از حد و ممتد این معیارها باید دوز دارو را کم یا قطع کرد. ادعا شده است که تزریق یک لیتر از سرم نمکی پیش از تزریق هر دوز از آمفوتریسین می تواند سمیت پیش کلیوی را کاهش دهد. عوارض کلیوی دارو شامل دفع بیش از حد پتاسیم و هیپوکالمی، دفع بیش از حد منیزیم و هیپومنیزمی و گاهی نکرروز حاد توبولی (acute tubular necrosis) می شود. برای پایش این عوارض باید الکترولیت ها در بیمار به طور مداوم بررسی شود. چنانچه اختلال الکترولیتی شدید باشد باید تزریق دارو را قطع کرد و الکترولیت ها را جبران نمود.

از دیگر عوارض کلیوی آمفوتریسین می توان به کاهش تولید اریتروپوئیتین اشاره کرد. در اکثر بیماران این کاهش زیاد نیست اما مواردی از کاهش بسیار شدید این هورمون و به دنبال آن افت هماتوکریت به زیر ۲۵٪ نیز گزارش شده است. در چنین مواردی می توان از شکل نوترکیب اریتروپوئیتین با نام اپوئیتین (epoietin) برای افزایش هماتوکریت استفاده کرد.

آمفوتریسین دارویی است با حلالیت کم. در شکل معمول دارو، نمک های صفراوی به ویال دارو اضافه شده تا حلالیت دارو افزایش یابد و قابلیت تزریق به داخل ورید را پیدا کند. به نظر می رسد قسمتی از عوارض فوق به دلیل این حلال های کمکی روی می دهد. امروزه آمفوتریسین را به شکل لیپوزوم فرموله کرده اند. این فرآورده که با نام تجارتي آمبیزوم (AmBisome) شناخته می شود اثر درمانی مشابه با آمفوتریسین معمولی دارد اما سمیت وابسته به تزریق و عوارض کلیوی آن کمتر است. این دارو بسیار گران است و فقط برای مواردی به کار می رود که بیمار سمیت وابسته به تزریق و یا عوارض کلیوی آمفوتریسین معمولی را تحمل نکند.

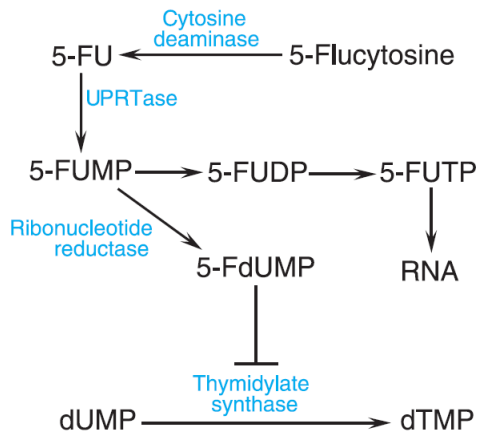
فلوسیتوزین (Flucytosine)

فلوسیتوزین یک پیریمیدین فلئوره شده است (شکل ۴). دارو به صورت قرص خوراکی موجود است.



شکل ۴- ساختار شیمیایی فلوسیتوزین

دارو در قارچ های حساس توسط یک سیستم پرمئاز (permease) برداشت می شود. در قارچ توسط آنزیم سیتوزین دآمیناز، دآمیننه شده و تولید فلورو اوراسیل می کند. در مرحله بعد فلورو اوراسیل تبدیل به نوکلئوتید می شود و در نهایت هم ساخت RNA و هم ساخت DNA را مختل می کند (شکل ۵).



شکل ۵- مکانیسم عمل فلوسیتوزین. دارو پس از تبدیل شدن به فلورواوراسیل و سپس نوکلئوتید های مربوطه، در ساخت RNA و DNA اختلال ایجاد می کند.

نکته مهم اینکه فلورواوراسیل از داروهای مهم ضد سرطان است اما فلوسیتوزین در انسان نسبتاً بی ضرر است زیرا سلول های انسانی فاقد سیتوزین دآمیناز هستند.

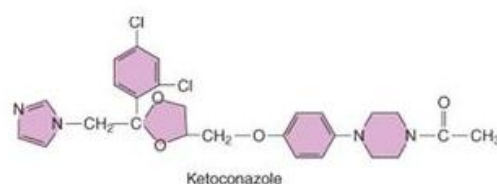
طیف ضد قارچ فلوسیتوزین باریک است. کریپتوکوکوس و کاندیدا مهمترین قارچهای پاتوژن و حساس به این دارو هستند.

فلوسیتوزین در مننژیت کریپتوکوکوسی همراه با آمفوتریسین مصرف می شود. این ترکیب دارویی موجب می شود که دوزهای مورد نیاز از آمفوتریسین کمتر شده و عوارض جانبی آن کاهش یابد.

فلوسیتوزین عوارض جانبی متعدد دارد اما شیوع آنها زیاد نیست. مهم ترین عارضه ای که در مصرف دارو باید مد نظر باشد، سرکوب مغز استخوان است. به نظر می آید این عارضه به دلیل تبدیل فلوسیتوزین به فلورواوراسیل توسط باکتری های روده رخ می دهد. برای پایش این عارضه توصیه می شود در طول درمان شمارش گلبولی بیمار مد نظر باشد.

ضد قارچ های آزولی: کتوکونازول، فلوکونازول، ایتراکونازول، واریکونازول (Azole antifungals: ketoconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole)

به حلقه پنج اتمی هتروسیکلیک و آروماتیک که علاوه بر یک اتم نیتروژن، یک اتم دیگر نیتروژن، گوگرد یا اکسیژن داشته باشد آزول می گویند. اگر در حلقه دو نیتروژن وجود داشته باشد به آن ایمیدازول و اگر در آن ۳ نیتروژن وجود داشته باشد به آن تریازول می گویند. کتوکونازول یک ایمیدازول و فلوکونازول، ایتراکونازول و واریکونازول، تریازول هستند (شکل ۶). هر ۴ داروی فوق به شکل خوراکی در دسترسند اما در ایران در بین آنها فقط واریکونازول شکل تزریقی دارد.



شکل ۶- ساختار شیمیایی کتوکونازول و فلوکونازول. در ملکول کتوکونازول، حلقه ایمیدازول و در ملکول فلوکونازول حلقه تریازول وجود دارد.

مکانیسم اثر آزول های ضد قارچ

آزول های ضد قارچ، مهار گر ۱۴-آلفا لانوسترول دمتیلاز هستند. این آنزیم در مسیر سنتز ارگوسترول عمل می کند. مهار این آنزیم توسط آزول ها، تولید ارگوسترول را کاهش می دهد و منجر به تجمع پیش سازهای متیله می شود. مجموع این اثرات موجب بهم خوردن ساختار غشاء قارچ و مرگ آن می شود. در غلظت های بالا (مثلاً در مصرف موضعی) به نظر می آید دارو مستقیماً نفوذپذیری غشاء را زیاد می کند.

آنزیم ۱۴-آلفا لانوسترول دمتیلاز در انسان نیز موجود است و در سنتز کلسترول نقش دارد. آزول های ضد قارچ بر روی آنزیم قارچ اثر انتخابی دارد. از این جنبه اثر تریازول ها بسیار انتخابی تر از ایمیدازول ها است. به این ترتیب قابل پیش بینی است که عوارض جانبی ناشی از عدم ساخت استروئید ها که کلسترول پیش ساز آن است، در نزد کتوکونازول ممکن است دیده شود اما فلوکونازول و ایتراکونازول فاقد این عوارضند (به قسمت عوارض جانبی آزول ها مراجعه شود). به دلیل این اثر انتخابی، کلیه ضد قارچ های آزولی جدید که در دست تحقیق هستند ساختار تریازولی دارند.

فارماکوکینتیک آزول ها

برای آزاد شدن و حل شدن کتوکونازول و ایتراکونازول از شکل دارویی، pH معده باید اسیدی باشد. به این ترتیب داروهای کاهنده اسید می توانند فراهمی این دو دارو را مختل کنند. حلالیت فلوکونازول و واریکونازول خوب است و تحت تاثیر pH معده قرار نمی گیرند.

فلوکونازول و واریکونازول گذر قابل قبولی از سد خونی-مغزی دارند و در مننژیت های قارچی کاربرد دارند. کتوکونازول و ایتراکونازول از این سد نمی گذرند و در مننژیت کاربرد ندارند.

طیف ضد قارچی آزول ها

آزول ها به مانند آمفوتریسین بر کاندیدا، کریپتوکوکوس، هیستوپلاسما و کوکسیدیوئیدس موثر هستند. بر آسپرژیلوس فقط ایتراکونازول و واریکونازول موثر هستند. علاوه بر این، آزول ها بر خلاف آمفوتریسین بر درماتوفیت ها و مالاسزیا نیز اثر دارند.

علی رغم اینکه طیف ضد قارچ آزول ها از آمفوتریسین وسیع تر است اما سرعت عمل آمفوتریسین در کشتن قارچ ها بیشتر است. علاوه بر این مقاومت قارچ ها به آزول ها پدیده نادری نیست.

موارد مصرف آزول های ضد قارچ

این دارو ها در درمان عفونت های قارچی ناشی از کاندیدا، کریپتوکوکوس، هیستوپلاسما، آسپرژیلوس (فقط ایتراکونازول و واریکونازول) به کار می روند. علاوه بر این در درمان کاندیدیازهای سطحی، کچلی ها و تینئا ورسیکالر می توان از این داروها استفاده کرد. ذکر این نکته ضروری است که درمان کاندیدیاز دهان و واژینال، تینئا ورسیکالر و کچلی های دست و پا، کشاله ران و انگشتان پا با آزول های موضعی نیز میسر است اما در کچلی مو، ناخن و ریش حتماً باید از ضد قارچ های موثر سیستمیک بهره جست. در کچلی ناخن (اونیکومایکوزیس) ایتراکونازول داروی انتخابی است.

آزول های ضد قارچ با توجه به دارا بودن شکل خوراکی و عوارض جانبی قابل تحمل تحول مهم و مثبتی در درمان عفونت های قارچی به حساب می آیند. با این حال سرعت عمل آزول ها در از بین بردن قارچ ها به اندازه آمفوتریسین نیست از این رو در عفونت های شدید و خطرناک قارچی خصوصاً در بیماران نوتروپنیک- به طور معمول نمی توانند جایگزین داروی اخیر شوند. در اینگونه عفونت ها رویه معمول این است که مرحله حاد بیماری را با آمفوتریسین کنترل می کنند و پس از آن در صورت امکان درمان را با آزول ها پی می گیرند. با این حال نتایج مطالعات جدید در خصوص شکل تزریقی واریکونازول-جدید ترین آزول در دسترس در ایران- در بعضی از موارد امید بخش بوده و در حال حاضر تزریق این دارو برای درمان آسپرژیلوزیس انتخابی است و حتی ادعا شده است که بهتر از آمفوتریسین عمل می کند. با این حال باید متذکر شد این مشاهده قابل تعمیم به همه آزول ها و همه عفونت های قارچی نیست. واریکونازول بسیار گران قیمت است.

عوارض جانبی آزول های ضد قارچ

شایع ترین عوارض جانبی آزول ها، تهوع و گهگاه استفراغ و اسهال است. شیوع این عارضه با مصرف کتوکونازول بیش از ایتراکونازول و با ایتراکونازول بیش از فلوکونازول است (به ترتیب حدود ۲۰٪، ۱۰٪ و ۵٪). هپاتوتوکسیستی عارضه ی نادر ولی مهم آزول ها است. به مانند عارضه گوارشی، احتمال این عارضه با کتوکونازول بیشتر و با واریکونازول و فلوکونازول از همه کمتر است. در صورت بروز علائم مشکوک به هپاتیت، باید مصرف آزول ها را قطع و آزمون های کارکرد کبد را درخواست کرد.

کاهش ساخت هورمون های استروئیدی فقط در مصرف کتوکونازول که یک ایمیدازول است امکان وقوع دارد. عوارض ناشی از کاهش ساخت استروئید های جنسی در مردان به صورت کاهش میل جنسی و یا ناتوانی جنسی ظهور می کند. در زنان امکان به هم خوردن نظم پریود و حتی آمنوره وجود دارد. همچنین کتوکونازول با کاهش ساخت گلوکوکورتیکوئیدها توانایی بیمار برای مقابله با استرس را کاهش می دهد.

در خصوص تداخلات دارویی، داروهای کاهنده اسید مثل اومپرازول، آنتاگونیست های گیرنده H2 (فاموتیدین، رانیتیدین، سایمتیدین) و آنتی اسیدها در حلالیت و جذب کتوکونازول و ایتراکونازول اختلال ایجاد می کنند. در این موارد در صورت امکان مصرف فلوکونازول ارجح است.

تمام آزول های ضد قارچ مهارگر آنزیم های میکروزومال کبدی از خانواده 3A4 هستند. اگر چه به نظر می رسد فلوکونازول مهارگر ضعیف تر این سیستم آنزیمی باشد اما در مصرف آن نیز باید کاملاً مراقب این تداخلات دارویی بود. با توجه به اینکه این تداخل مشابه آنچه است که در مورد اریترومایسین ذکر شد از توضیح بیشتر خودداری می شود. برای آگاهی بیشتر به عوارض جانبی ماکرولیدها در مبحث "مهارگر های ساخت پروتئین در باکتری ها" مراجعه شود.

واریکونازول علاوه بر خانواده 3A4، مهارگر خانواده های 2C9 و 2C19 نیز هست بنابراین در مصرف آن باید کاملاً مراقب تداخلات دارویی بود. علاوه بر آن واریکونازول به طور شایع (۳۰٪) در بیمارانی که دارو را به صورت تزریق دریافت می کنند موجب اختلال دید، اختلال در تشخیص رنگ و نور ترسی می شود. این عوارض

تا نیم ساعت پس از تزریق دارو به طول می انجامند ولی پیامدی ندارند. در بیمارانی که این دارو را به صورت مزمن دریافت می کنند دارو عوارض فوتوتوکسیک به جا گذاشته و موجب درماتیت در نواحی که در معرض نور خورشید بوده اند شده است.

با توجه به اینکه کتوکونازول از نظر عوارض جانبی بدتر از دیگر آزول های ضد قارچ است اشکال خوراکی آن در بسیاری از کشورها جمع آوری شده و فقط به صورت شامپو موجود است. قرص های کتوکونازول کماکان در ایران موجودند.

تربینین (Terbinafine)

تربینین از خانواده آلیل آمین ها است. تربینین مهارگر آنزیم اسکوالن اپوکسیداز (squalene epoxidase) است. این آنزیم نیز در مسیر ساخت ارگوسترول عمل می کند. اتصال تربینین به آنزیم قارچی بسیار اختصاصی است و عملاً اثری بر آنزیم انسانی ندارد.

درماتوفیت ها و کاندیدا مهمترین قارچ هایی هستند که توسط تربینین مهار می شوند. از نظر بالینی، مهمترین مصرف تربینین درمان کچلی هاست و در بین آنها مهمترین کاربرد دارو، درمان کچلی ناخن است. استفاده از این دارو در کچلی ناخن دوره ۳ ماه در مقایسه با ۶ تا ۱۲ ماه. در مقایسه با ایتراکونازول به نظر می رسد میزان خیلی کوتاه تر کرده است (۳ ماه در مقایسه با ۶ تا ۱۲ ماه). در مقایسه با ایتراکونازول به نظر می رسد میزان موفقیت درمان با تربینین کمی بالاتر است ضمن اینکه دارو بهتر تحمل می شود. در مصرف تربینین شکایت خاصی به غیر از عوارض خفیف گوارشی گزارش نشده است.

ضد قارچ های موضعی

نیستاتین (Nystatin)

یک پلی ان است و ساختاری مشابه آمفوتریسین دارد اما به دلیل سمیت بیشتر، مصرف سیستمیک ندارد. دارو به صورت قطره ی خوراکی و قرص های واژینال در دسترس است. دارو برای درمان کاندیدیاز های سطحی شامل کاندیدیاز دهان (oral thrush) و ندرتاً کاندیدیاز واژینال به کار می رود. برای درمان کاندیدیاز دهان، قطره خوراکی باید به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه در دهان نگه داشته و پس از آن بلعیده شود تا مخمر های موجود در گلو نیز با دارو مواجه شوند. با توجه به اینکه نیستاتین جذب گوارشی ندارد، بلع آن به غیر از دل آشوبه و تهوعی که در بعضی از بیماران ایجاد می کند، عارضه دیگری ندارد. مزه تلخ قطره از دیگر مشکلات مصرف آن است.

مصرف قرص های واژینال آن امروزه زیاد مورد توجه نیست زیرا در مقایسه با آزول های واژینال هم میزان موفقیت کمتری دارد و هم دوره ی درمان آن طولانی تر است (دوره درمان با آزول ها، ۱ هفته و با نیستاتین ۱۴ روز است).

ترینفین

این دارو به صورت کرم نیز موجود است. مهمترین موارد مصرف آن عبارتند از کچلی های کشاله ران، دست و پا و انگشتان پا.

کلوتریمازول و مایکونازول (clotrimazole, miconazole)

از خانواده آزول ها هستند. در ایران کلوتریمازول به صورت کرم های موضعی و کرم و قرص واژینال موجود است. مایکونازول به صورت کرم موضعی و کرم واژینال در دسترس است. این داروها برای درمان کچلی های کشاله ران، دست و پا و انگشتان پا و کاندیدیاز واژینال به کار می روند. مصرف ۷ روزه این داروها در درمان کاندیدیاز واژینال بهتر از نیستاتین ۱۴ روزه عمل می کند. با توجه به اینکه ثابت شده تک دوز فلوکونازول (۱۵۰ میلی گرم) اثر مشابهی دارد اکثر منابع این درمان را بر استفاده از آزولهای واژینال ترجیح می دهند مگر اینکه مصرف فلوکونازول نامطلوب باشد (مثلاً در بارداری که امنیت آن مسجل نیست و یا تداخل با دیگر داروهای بیمار).

از شامپوی کتوکونازول برای درمان شوره ی سر و درماتیت سبورئیک (seborrheic dermatitis) استفاده می شود.

داروهای ضد قارچ

بررسی میزان یادگیری

در صورتی که مطلب مربوط به هر مورد را آموخته اید، در مقابل آن علامت بزنید. در غیر این صورت مجدداً قسمت مربوطه را مطالعه نمایید.

- خانواده های مهم داروهای ضد قارچ و داروهای موجود در هر خانواده
 - مکانیسم عمل آمفوتریسین B
 - ویژگی های مهم فارماکوکینتیکی آمفوتریسین B (میزان جذب از راه گوارش، پخش)
 - طیف ضد قارچ آمفوتریسین B
 - موارد مصرف مهم آمفوتریسین B
 - عوارض جانبی مهم آمفوتریسین B و راه های مقابله با آنها
 - مزایا و معایب شکل لیپوزومال آمفوتریسین B در مقایسه با شکل عادی
 - مکانیسم عمل فلوسیتوزین و علت سمیت انتخابی آن
 - طیف ضد قارچ و موارد مصرف فلوسیتوزین
 - عوارض جانبی مهم فلوسیتوزین
 - تفاوت ساختمان شیمیایی ایمیدازول ها و تری آزول ها و داروهای مهم مربوط به هر یک از دو دسته
 - مکانیسم عمل آزول ها و تفاوت ایمیدازول ها و تری آزول ها از این جنبه
- مقایسه کتوکونازول، ایتراکونازول، فلوکونازول و واریکونازول از نظر:
- طیف ضد قارچ
 - فارماکوکینتیک (جذب از طریق دستگاه گوارش، پخش)
 - موارد مصرف
 - عوارض جانبی و تداخلات دارویی
- روش پیشگیری، پایش و یا مقابله با عوارض جانبی و تداخلات دارویی آزول ها
 - مکانیسم عمل تربینفین
 - طیف ضد قارچ تربینفین
 - موارد مصرف سیستمیک و موضعی تربینفین
 - طیف ضد قارچ نیستاتین
 - موارد مصرف نیستاتین
 - عوارض جانبی نیستاتین

آزول های موضعی موجود

موارد مصرف آزول های موضعی

داروهای ضد قارچ

خودآزمایی

- ۱- چرا آمفوتریسین B داروی پر عارضه ای است؟
- ۲- تزریق سرم نمکی پیش از تزریق آمفوتریسین B چه فایده ای دارد؟
- ۳- ادعا می شود استفاده از آزولها پیش از استفاده از آمفوتریسین B منجر به آنتاگونیسم و کاهش اثر آمفوتریسین B می شود. چرا؟ (راهنمایی: مکانیزم عمل داروها را مد نظر داشته باشید)
- ۴- از نظر ساختمان شیمیایی، تفاوت فلوسیتوزین و فلوروآوراسیل در چیست؟ چرا فلوسیتوزین سمیت انتخابی دارد اما فلوروآوراسیل خیر؟ موارد مصرف هر یک چیست؟
- ۵- برای درمان عفونت های قارچی سطحی (کاندیدیاز دهان، کاندیدیاز واژینال، کچلی ها) در چه مواردی از داروهای ضد قارچ موضعی و در چه مواردی از ضد قارچ های سیستمیک استفاده می کنید؟
- ۶- چه داروهایی بر اونیکومایکوزیس موثرند؟
- ۷- چه داروهایی برای درمان کاندیدیاز دهان موثرند؟
- ۸- نیستاتین از کدامیک از خانواده های ضد قارچ است؟ چرا مصرف سیستمیک ندارد؟
- ۹- با آنکه نیستاتین از دستگاه گوارش جذب نمی شود اما گاهی قرص های آن به صورت خوراکی مصرف می شوند. علت مصرف آن به این شکل چیست؟
- ۱۰- خانواده آزول های سیستمیک را با تربینافین خوراکی از نظر طیف ضد قارچ، موارد مصرف، عوارض جانبی و تداخلات دارویی مقایسه نمایید. اشکال موضعی آنها از نظر موارد مصرف چه تفاوت هایی با یکدیگر دارند؟
- ۱۱- با آنکه در آزمایشگاه های تحقیقاتی کاندیداهای مقاوم به آمفوتریسین B از کلونی های قارچ جدا و تکثیر شده اند، اما خوشبختانه این سویه ها در عفونت های بالینی مشاهده نشده اند. چه توضیحی برای این یافته دارید؟