



روش‌رهایی از شر عفونت قارچی پا

دکتر نیما فائق: فارماکولوژیست

عفونت قارچی پا در اغلب موارد توسط درماتوفیت‌ها مثل تریکوفیتون روبروم ایجاد می‌شود. محل عفونت غالباً بین انگشتان پا بوده ولی می‌تواند به کف پاها، پاشنه‌های پا و کناره‌های پا (نوع moccasin) منتشر شود. علایم عادی این بیماری شامل پوسته گذاری، ترک خوردن و اریتم هستند ولی خارش و درد نیز ممکن است وجود داشته باشد. اگر چنانچه عفونت بدون درمان رها شود بعضی موارد به یک عفونت مزمن توسعه پیدا می‌کند. خشک باقی ماندن ترک‌ها در نواحی آلوده ممکن است محلی

عفونت قارچی پا یا کچلی پا (Tinea pedis یا athlete's foot) از عفونت‌های شایع قارچی است که در انگلستان تقریباً ۱۷ درصد بزرگسالان در هر زمانی به آن مبتلا می‌شوند. با این که یک چنین عفونت قارچی معمولاً خطرناک نیست ولی می‌تواند باعث ناراحتی شده و می‌تواند مقاوم به درمان شده و به قسمت‌های دیگر بدن یا افراد دیگر منتشر گردد. پاهای متاثر از این نوع آلودگی همچنین می‌تواند به‌طور ثانویه با باکتری‌ها آلوده شود. این مقاله مروری است به درمان موضعی و سیستمیک عفونت قارچی پا.

را برای ورود باکتری‌ها فراهم کرده و باعث ایجاد سلولیت شود. به‌عنوان اقدام مقدماتی، عفونت قارچی یا معمولاً بر اساس بررسی بالینی تنها تشخیص داده می‌شود ولی در مواقعی که عفونت سرکش و سرسخت باشد و برای حذف تشخیص‌های دیگر یا عفونت ثانویه باکتریائی، قبل از آغاز درمان با ضد قارچ‌های سیستمیک برای تشخیص قطعی ممکن است بررسی میکروسکوپی و کشت تراشیده‌های پوست ضروری باشند.

پاهای به‌علت به‌وجود آمدن محیط مرطوب ناشی از تعریق یا طبیعت پافزارهای بسته به عفونت‌های قارچی به‌طور ویژه‌ای حساس هستند. ضمن رعایت بهداشت شخصی در ایجاد عفونت‌های قارچی پا، احتمالاً بهتر است بیماران پاهای خود را هر روز شسته و آن‌ها را به‌طور کامل خشک نمایند.

داروهای ضدقارچ

به‌طور متداول فرآورده‌های ضدقارچ موضعی برای درمان عفونت قارچی پا درمان انتخاب اول بوده و برای عفونت‌های گسترده‌تر یا مقاوم به درمان موضعی از داروهای ضدقارچ خوراکی استفاده می‌شود. ده داروی ضدقارچ که به‌صورت فرآورده‌هایی برای مصرف موضعی در درمان عفونت قارچی پا در دسترس هستند شامل داروهای ایمیدازولی مثل (کلوتریمازول، اکونازول، کتوکونازول، میکونازول، سول کونازول)، داروهای آللیل آمین (مثل تربینافین)،

داروهای مورفولین (مثل آمورولفین) و بنزوئیل پراکساید، آندِه سیلنات و تولنافات می‌باشند. پنج دارو نیز به‌صورت فرآورده‌های خوراکی برای درمان سیستمیک عفونت قارچی پا وجود دارند که شامل گریزئوفولوین، فلوکونازول، ایتراکونازول، کتوکونازول و تربینافین می‌باشند. اکثر فرآورده‌های موضعی بدون نسخه از داروخانه‌ها قابل دسترسی بوده ولی آموروفین و سول کونازول از داروهایی هستند که فقط با نسخه رایج می‌شوند (POM). داروهای ضدقارچ خوراکی یاد شده نیز جزو داروهای POM می‌باشند. ضدقارچ‌های ایمیدازولی عمدتاً از طریق مهار بیوسنتز ارگوسترول عمل می‌کنند که وجود آن برای غشاء سلول قارچ حیاتی است. مهار سنتز این استرول باعث ایجاد تغییر در نفوذپذیری غشاء و مهار انتقال پورین و نشت ترکیبات ضروری درون سلولی به خارج سلول و از دست دادن آن‌ها توسط سلول می‌شوند. ایمیدازول‌ها اثر خود را از طریق مهار سنتز وابسته به سیتوکرم P450، ارگوسترول اعمال می‌کنند.

تربینافین اثر ضدقارچی خود را از طریق مهار اسکوالن پراکساید (آنزیم کلیدی در بیوسنتز استرول در قارچ) عمل کرده و از این طریق باعث کمبود ارگوسترول و در ضمن باعث تجمع اسکوالن در درون سلول قارچ شده و باعث مرگ سلول قارچ می‌شود.

اثر ضدقارچی گریزئوفولوین از طریق ایجاد اختلال در دوک میتوتیک سلول قارچ و در نتیجه



شکل دارویی داروهای ضدقارچ و بیماری قارچی پا

بررسی کنترل شده‌ای که مستقیماً تفاوت اثر فرمولاسیون‌های موضعی مختلف را برای یک نوع داروی ضدقارچ روی بیماری قارچی پا مقایسه کرده باشد وجود ندارد. معمولاً کرم‌ها برای درمان نواحی مرطوب مناسب بوده در حالی که در صورت وجود ترک خشک پمادها می‌توانند سودمند باشند. BNF از ضدقارچ‌های حاوی پودرهای خشک را برای درمان عفونت‌های قارچی پوست با اهمیت کم نام برده ولی متذکر شده که این فرآورده‌ها برای پیشگیری از عفونت مجدد می‌توانند نقش پروفیلاکتیک داشته باشند.

ب - ضدقارچ‌های خوراکی

در دوازده بررسی کنترل شده که روی ۷۰۰ بیمار انجام گرفته درمان عفونت قارچی پا توسط داروهای خوراکی ضدقارچ به مدت یک تا شش هفته مورد مطالعه قرار گرفته است. نتایج حاصله از دو مطالعه نشان داده که تربینافین در مقایسه با گریزئوفلووین ۵۲ درصد بیشتر باعث ایجاد بهبودی شده است. در یک مطالعه کتوکونازول موثرتر از گریزئوفلووین نبوده است. درجه تاثیر تربینافین و ایتراکونازول در طول ۴ هفته برابر بوده است. نتایج دو مطالعه نشان داده که فلوکونازول به اندازه ایتراکونازول و کتوکونازول موثر است. قبل از هر گونه نتیجه‌گیری قطعی درباره کارایی مقایسه‌ای داروهای ضدقارچ خوراکی جدید در

مداخله در تقسیم سلول اعمال می‌شود. در ضمن گریزئوفلووین شدیداً به کراتین جدید در سلول‌های پیش رو کراتین متصل شده و از تهاجم قارچ به سلول‌های جدید جلوگیری می‌کند.

کارایی بالینی

الف - ضدقارچ‌های موضعی

در سه بررسی با کنترل به‌طور تصادفی درمان موضعی بیماری قارچی پا، کرم یک درصد تربینافین با دارونما (کرم و هیکل) و کرم کلوتریمازول یک درصد با کرم میکونازول دو درصد با هم مقایسه شده‌اند. در یکی از این بررسی‌ها که ۷۰ بیمار را تحت درمان داشته، استفاده یک بار در روز کرم یک درصد تربینافین به مدت هفت روز در دستیابی به بهبودی و ابقاء آن به مدت ۷ هفته موثرتر از و هیکل بوده است (۹۱/۴ درصد در مقابل ۳۷/۱ درصد). در مطالعه دوم که روی ۲۱۷ بیمار انجام گرفته میزان بهبودی با کرم یک درصد تربینافین دو بار در روز به مدت یک هفته و به دنبال آن کرم دارونما به مدت سه هفته بیشتر از کرم یک درصد کلوتریمازول دو بار در روز به مدت ۴ هفته بوده است (۹۰ درصد در مقابل ۷۵ درصد). در بررسی سوم که روی ۴۸ بیمار انجام شده میزان بهبودی عفونت‌های قارچی با کرم یک درصد تربینافین یک بار در روز به مدت یک هفته و به دنبال آن دارونما به مدت سه هفته و کرم دو درصد میکونازول دو بار در روز به مدت چهار هفته شبیه هم بوده است.

درمان عفونت قارچی با نیاز به انجام مطالعات بزرگتر و با دوره زمانی follow-up طولانی‌تر می‌باشد. این نوع مطالعات باید به وضوح وضعیت بالینی عفونت را در بیماران تحت درمان را مشخص نماید. به عنوان مثال روشن شود که بیماران عفونت ساده بین انگشتان داشته یا مبتلا به عفونت مزمن‌تر از نوع moccasin بوده‌اند.

تربینافین به صورت قرص‌های ۲۵۰ میلی‌گرمی از راه خوراکی مصرف می‌شود. بیشتر از ۷۰ درصد این دارو از دستگاه گوارش جذب می‌شود و میزان جذب آن با غذا افزایش می‌یابد. غلظت حداکثر پلاسمایی آن یک میکروگرم در میلی‌لیتر است که دو ساعت پس از مصرف دوز اول ایجاد می‌شود. دارو پس از جذب در خون و پوست منتشر می‌شود. نیمه عمر پلاسمایی آن حدود ۳۶ ساعت و نیمه عمر آن در بافت‌ها ۲۰۰ تا ۴۰۰ ساعت می‌باشد. بیش از ۹۹ درصد دارو به پروتئین‌های پلازما متصل می‌شود. تربینافین حدود ۴۰ درصد متابولیسم عبور اول دارد. تقریباً ۷۰ درصد یک دوز از طریق ادرار دفع می‌شود. در بیماران مبتلا به سیروز کبدی و نارسایی کلیوی کلیرنس تربینافین تا ۵۰ درصد کاهش پیدا می‌کند. مصرف خوراکی این دارو در بیماران مبتلا به بیماری کبدی یا کلیوی (با کلیرنس کره آتی نین ۵۰ میلی‌لیتر در دقیقه یا کمتر) و در دوران حاملگی ممنوع است. مصرف همزمان تربینافین با سیکلوسپورین و ریفامپین باعث افزایش کلیرنس این دارو می‌شود در حالی که مصرف

همزمان آن با سایمتیدین باعث کاهش کلیرنس تربینافین می‌شود و در هر مورد به‌طور مناسب باید دوز تربینافین خوراکی تنظیم شود.

گریزئوفولین به صورت تابلت‌های میکرونیزه ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرمی و تابلت‌های اولترا-میکرونیزه ۱۲۵، ۱۶۵، ۲۵۰، ۳۳۰ میلی‌گرمی و قرص‌های film-coated ۱۲۵ و ۲۵۰ میلی‌گرمی عرضه می‌شود. این دارو عمدتاً از دوازدهه جذب می‌شود. جذب از فرآورده‌های اولترامیکرونیزه تقریباً کامل است در صورتی که جذب از فرآورده‌های میکرونیزه حدود ۲۵ تا ۷۰ درصد بوده و مصرف آن‌ها با غذای پرچرب میزان جذب را افزایش می‌دهد. حداکثر غلظت خونی گریزئوفولین ۴ تا ۶ ساعت پس از مصرف فرآورده‌های خوراکی ایجاد می‌شود. این دارو در پوست، ناخن و مو، چربی، کبد و عضلات اسکلتی تغلیظ می‌شود و شدیداً به کراتین تازه متصل می‌شود. گریزئوفولین در کبد متحمل دمتیله شدن اکسیداتیو و کاندوگه شدن با اسید گلوکوکورونیک شده و به متابولیت‌های غیرفعال تبدیل می‌شود. حدود ۵۰ درصد دارو و متابولیت‌های آن از طریق ادرار و ۳۳ درصد از طریق مدفوع دفع می‌شود. گریزئوفولین همچنین از طریق عرق دفع می‌شود. نیمه عمر جذب دارو ۹ تا ۲۴ ساعت می‌باشد. مصرف آن در افراد مبتلا به پورفیری یا نارسایی کبدی و نیز در طول حاملگی ممنوع است. در افراد حساس به پنی سیلین باید با احتیاط مصرف شود. مصرف توام



آن به پروتئین متصل می‌شود. در کبد به تعدادی متابولیت از جمله هیدروکسی ایتراکونازول (متابولیت اصلی) تبدیل می‌شود. دارو از طریق ادرار و مدفوع دفع می‌شود.

مصرف همزمان کتوکونازول با داروهای آنتاسید، ضد مومسکارینی، سائیمیدین، فاموتیدین و رانی تیدین باعث کاهش جذب کتوکونازول می‌شود و باید حداقل ۲ ساعت پس از مصرف کتوکونازول، این داروها مصرف نشوند. مصرف همزمان کتوکونازول با ریفامپین باعث کاهش غلظت کتوکونازول تا حد بی‌تاثیر می‌شود. مصرف توام کتوکونازول با فرآورده‌های آهسته آزادکننده تئوفیلین، غلظت خونی تئوفیلین را کاهش می‌دهد. (احتمالاً به علت کاهش دادن جذب تئوفیلین) در بیمارانی که ترفنادین یا آستمیزول مصرف می‌کنند مصرف همزمان کتوکونازول به علت خطر ایجاد عوارض قلبی عروقی ممنوع است. مصرف توام ایتراکونازول نیز همراه آنتی‌هیستامین‌های یاد شده باعث افزایش غلظت آن‌ها شده و در مواردی منجر به آریتم قلبی شدید و مرگ می‌شود. ایتراکونازول اگر همزمان با سیکلوسپورین مصرف شود غلظت خونی آن را زیاد می‌کند و باید در صورت استفاده از دوز بزرگ‌تر از ۱۰۰ میلی‌گرم ایتراکونازول دوز سیکلوسپورین ۵۰ درصد کاهش داده شود.

ج - مقایسه مصرف موضعی و خوراکی ضدقارچ‌ها در عفونت قارچی پا
مقایسه مستقیم ضدقارچ‌های خوراکی و

گریزئوفولوین با فنوباربیتال به خاطر کاهش جذب و افزایش متابولیسم آن، غلظت خونی گریزئوفولوین را کاهش می‌دهد که در این صورت گریزئوفولوین باید سه بار در روز تجویز شود. مصرف همزمان آن با وارفارین، احتمالاً به خاطر ایجاد القاء آنزیمی باعث کاهش اثر ضدانعقادی وارفارین می‌شود. مصرف همزمان گریزئوفولوین و الکل باعث تشدید اثر الکل شده و ایجاد تاکی‌کاردی، عرق مفرط (دیافورز) و برافروختگی می‌شود. کتوکونازول به صورت تابلت‌های ۲۰۰ میلی‌گرمی و ایتراکونازول به صورت کپسول‌های ۱۰۰ میلی‌گرمی در دسترس هستند. کتوکونازول قبل از جذب به ملح هیدروکلراید تبدیل می‌شود. جذب آن متغیر بوده و با افزایش pH معدی، کم می‌شود. حداکثر غلظت پلاسمایی آن ۱ تا ۴ ساعت بعد ایجاد می‌شود. به صفرا، بزاق، سرومن، مایع سینوویال و سبوم منتشر شده ولی نفوذ آن به CSF حداقل است. ۸۴ تا ۹۹ درصد کتوکونازول به پروتئین‌های خون متصل می‌شود. کتوکونازول در کبد به متابولیت‌های مختلف بی‌اثر تبدیل می‌شود و بیش از ۵۰ درصد آن از مدفوع دفع می‌شود. حدود ۱۳ درصد آن به صورت دست نخورده از ادرار دفع می‌شود. نیمه عمر دوفازی دارد به طوری که در ابتدا نیمه عمر آن ۲ ساعت بوده ولی نیمه عمر نهایی آن ۸ ساعت است. حداکثر بهره دهی بیولوژیک ایتراکونازول از راه خوراکی همراه غذا ایجاد می‌شود و حدود ۵۵ درصد است. ۹۹/۸ درصد



موضعی در درمان بیماری قارچی پا فقط در چند مورد انجام شده است. در یک مطالعه که روی ۱۳۷ بیمار مبتلا به بیماری قارچی بین انگشتان پا، تربینافین خوراکی (۲۵۰ میلی‌گرم در روز به مدت یک هفته) به علاوه کرم پلاسبو (دو بار در روز به مدت ۴ هفته) را با کرم یک درصد کلوتریمازول (دو بار در هفته به مدت چهار هفته) به علاوه قرص پلاسبو (یک بار در روز به مدت یک هفته) مقایسه شده و تفاوتی در میزان بهبودی نشان داده نشده است (۷۲ درصد برای تربینافین در مقابل ۷۱ درصد برای کلوتریمازول).

عوارض جانبی (اثرات ناخواسته) داروهای ضد قارچ

گاهی درمان موضعی با داروهای ضدقارچ موجب تحریک موضعی و واکنش‌های حساسیت مثل احساس سوزش، قرمز شدن و خارش می‌شود. اگر چنین اثراتی شدید باشند باید درمان ادامه پیدا نکند. برعکس، داروهای ضدقارچ خوراکی می‌توانند موجب عوارض جانبی متعددی از جمله تهوع، درد شکم، استفراغ، اسهال، سردرد و بثورات جلدی شوند. کمپانی‌های تولیدکننده توصیه می‌کنند که خانم‌هایی که گریزئوفولوین مصرف می‌کنند باید در طول درمان و یک ماه پس از آن از حامله شدن اجتناب کنند و مردها در طول درمان و در عرض شش ماه پس از قطع مصرف گریزئوفولوین نباید پدر شوند. گریزئوفولوین

سرعت متابولیسم قرص‌های ضدحاملگی را زیاد کند و لذا اثر ضدباروری آن‌ها را کاهش می‌دهد. کمپانی‌های تولیدکننده همچنین توصیه به عدم مصرف داروهای ضدقارچ جدیدتر مثل فلوکونازول و ایتراکونازول دوران حاملگی می‌کنند (مگر در موارد لزوم). مصرف کتوکونازول و تربینافین نیز در دوران حاملگی ممنوع است مگر این که سودمندی آن از خطر ناشی از دارو بیشتر باشد. مصرف کتوکونازول همراه با سمیت کشنده کبدی بوده و کمیت سلامتی داروها (CSM) توصیه کرده که باید سودمندی آن در مقابل خطر آسیب کبدی سنجیده شده و بیماران با دقت هم از لحاظ بالینی و هم بیوشیمیایی زیر نظر باشند. به ندرت، فلوکونازول، ایتراکونازول و تربینافین هم موجب سمیت کبدی می‌شود. به دنبال گزارشات نادر نارسایی قلبی، CSM توصیه کرده که موقع تجویز ایتراکونازول به بیماران در معرض خطر نارسایی قلبی باید احتیاط شود.

هزینه درمان عفونت قارچی پا

اکثر فرآورده‌های ضدقارچ موضعی در بریتانیا به صورت OTC بوده و ارزش آن‌ها حدود ۲ تا ۵ پوند می‌باشد. هزینه درمان موضعی با تربینافین تقریباً چهار برابر ایمیدازول‌ها است ولی از آنجایی که یک هفته درمان با آلایل آمین حداقل به اندازه ۴ هفته درمان با ایمیدازول‌ها است لذا ارزان بودن درمان با ایمیدازول‌ها عملاً یک مزیت ظاهری است. در بریتانیا، درمان با



دلایل جاری موجود کرم یک درصد تربینافین موثرترین داروی ضدقارچ موضعی موجود در بریتانیا است. داروهای ضد قارچ خوراکی که گران‌تر از درمان موضعی بوده و اثرات ناخواسته جدی‌تر و شدیدتری دارند باید فقط موقعی مصرف شوند که درمان‌های موضعی با شکست مواجه شده یا عفونت قارچی گسترده باشد. قبل از آن که بتوان برای موثر بودن یک داروی ضدقارچ خوراکی نسبت به بقیه در درمان عفونت قارچی پا پیشنهاد قطعی نمود اطلاعات بیشتری مورد نیاز می‌باشد.

گریزئوفلووین (۵۰۰ میلی‌گرم یک بار در روز) حدود نیم پوند برای NHS هزینه دارد ولی شاید لازم باشد که درمان چندین ماه ادامه یابد. داروهای ضدقارچ جدید خیلی گران‌تر هستند. یک دوره درمان با تربینافین (۲۵۰ میلی‌گرم در روز به مدت ۲ تا ۶ هفته) حدود ۲۳ تا ۶۷ پوند برای NHS هزینه برمی‌دارد و این هزینه برای فلوکونازول (۵۰ میلی‌گرم در روز به مدت ۲ تا ۶ هفته) حدود ۲۴ تا ۱۰۰ پوند، و برای ایتراکونازول (۲۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز به مدت ۷ روز یا ۱۰۰ میلی‌گرم یک بار در روز به مدت ۳۰ روز) حدود ۲۹ تا ۳۱ پوند و برای کتوکونازول (۲۰۰ میلی‌گرم در روز به مدت دو هفته) حدود ۷ پوند می‌باشد.

منابع

1. Cowl, CT. et al, physician's Drug handbook, 9th editon. 2001; 568 - 572
2. DTB, Getting rid of athlete's foot. 2002; 40(7): 53 - 54

نتیجه‌گیری

درمان انتخاب اول برای بیماری قارچی ساده پا باید یک ضدقارچ موضعی باشد و بنا به

