



# داروهای خوراکی ضد قارچ

دکتر الهه علوی

ولی به مرور زمان مصرف این دارو باعث ایجاد عوارض جانبی کبدی محدود گردید.

✿ ایتراکونازول و فلوکونازول داروهای نوین ضد قارچ از مشتقات تری ازول بوده که در درمان عفونت های سطحی و عمیق مورد مصرف دارند. ✿

عفونت های قارچی سطحی مانند درماتوفیتوزیس و کاندیدیوزیس های پوستی و مخاطی تا اواخر دهه ۱۹۵۰ با فرآورده های موضعی درمان می شدند. با ورود داروی گریزوفولوین در سال ۱۹۵۸ روش درمان این عفونتها متحول شد. در اواخر دهه ۱۹۷۰ درمان خوراکی کاندید یوزیس با ورود داروی کتوکانازول امکان پذیر گشت.

۹۴ / رازی، سال هفتم، شماره ۷، مرداد ۷۵

ایتراکونازول و فلوکونازول داروهای نوین ضد قارچ از مشتقات تری آزول بوده که در درمان عفونت های سطحی و عمیق مورد مصرف دارند. سمیت این داروها از کتوکانازول به مراتب کمتر بوده و بیمار آنها را راحتتر تحمل می کند. ایتراکونازول در درمان درماتوفیتوزیس هامانند کچلی سر، کچلی اندام تحتانی، کچلی پا و دست و کچلی بدن..... تنیاورسی کالر و خصوصاً عفونت های قارچی ناخن (اونیکومایکوزیس) موثر است. ایمیدازول و ترکیبات جدید گروه آزول از مهارکننده های قوی سنتز ارگسترول قارچی می باشند که مکانیسم اثر آنها از طریق مهار کردن آنزیم های وابسته به سیتوکروم P-450 می باشد. این ترکیبات بر روی فعالیت های وابسته به سیتوکروم P-450 میزبان تأثیر می گذارد. در صورتیکه ایتراکونازول تنها دارویی از این گروه است که بطور اختصاصی بر سلولهای قارچی دارای اثر بوده و فاقد اثر بر روی سیتوکروم P-450 پستانداران است.

### ❖ گریزوفولوین به عبارتی آنتی بیوتیک ضد قارچ است که از گونه های مختلف پنی سیلیوم بدست می آید. ❖

تربینافین داروی خوراکی جدید از دسته آلیل امین ها بوده و مکانیسم اثر آن از طریق مهار کردن سنتز ارگسترول قارچی است. با این تفاوت که از طریق مهار آنزیم کلیدی سنتز ارگسترول اسکولین اپوکسید از عمل می نماید که این آنزیم وابسته به سیتوکروم P-450 نمی باشد.

### گریزوفولوین

گریزوفولوین به عبارتی آنتی بیوتیک ضد قارچ است که از گونه های مختلف پنی سیلیوم بدست می آید. گریزوفولوین با مهار تشکیل دوک تقسیم (که در تقسیم میتوز تشکیل می شود) از میتوز سلول قارچ جلوگیری کرده و با این عمل تقسیم سلولی را در مرحله متافاز متوقف می کند. این دارو با مقادیر مختلف در سلولهای پیشتاز کراتین پوست، مو و ناخن ها رسوب کرده و سلولها را در مقابل تهاجم قارچ مقاوم می سازد و بدین ترتیب با ریزش کراتین آلوده، بافت سالم جانشین آن می شود.

مصرف همزمان یا متعاقب غذاهای چرب با این دارو، جذب آن را بطور قابل توجهی افزایش می دهد. این دارو با مقادیر متفاوت در لایه کراتینی پوست، مو و ناخن ها رسوب می کند که طی ۸-۴ ساعت پس از تجویز می توان آن را در لایه شاخی پوست تشخیص داد و پس از ۸ ساعت غلظت آن به  $3 \text{ ng / mg}$  می رسد، زمان لازم برای رسیدن به اوج غلظت سرمی  $45 \text{ ng / mg}$ ، پس از ۲۴ ساعت است.

گریزوفولوین در کبد متابولیزه شده و به ۶-دزمیتل گریزوفولوین تبدیل گشته و کمتر از یک درصد آن بدون تغییر از ادرار دفع می شود. نیمه عمر آن پس از تجویز خوراکی یا داخل وریدی حدود ۲۱-۹ ساعت است. بطور کلی میزان بهبودی ضایعات قارچی با گریزوفولوین، چندان زیاد نیست و میزان عود بیماری بالا می باشد، دلایل چنین وضعی عبارتند از:

۱- طیف باریک ضد قارچ آن بطوری که فقط بر روی عفونت های قارچی ناشی از درماتوفیت ها موثر است و بر روی مخمرها و سایر قارچ ها

فاقد اثر است.

۲- درمان طولانی مدت، بطوری که درمان بایستی تا حذف کامل ارگانسیم عامل بیماری ادامه یابد.

۳- جذب ضعیف و یا غلظت ناکافی در بافت مورد نظر.

۴- به موازات کاهش غلظت این دارو در سرم، مقدار آن در طبقه شاخی نیز کم می‌شود. علت این امر اتصال ضعیف بین دارو و بافت است.

### ایتراکانازول

ایتراکانازول داروی جدیدی از مشتقات تری آزول بوده و مکانیسم اثر آن شبیه سایر آزولها می‌باشد. نحوه اثر آن از طریق مداخله در انزیم های وابسته به سیتوکروم P-450 بوده و منجر به تجمع ۱۴ میثیل استرول و تهی نمودن ارگسترول از دیواره سلولهای قارچی می‌گردد. ایتراکانازول بسیار لیپوفیل بوده ولی بر روی سنتز استروئیدهای وابسته به سیتوکروم P-450 و یا متابولیزم داروها در پستانداران فاقد اثر می‌باشد.

**99** تریینافین از دسته آلیل آمین ها بوده و مکانیسم اثر آن از طریق مهار کردن آنزیم اسکولین اپوکسیداز است. 66

پس از مصرف خوراکی ۱۰۰ میلی گرم ایتراکانازول حداکثر غلظت پلاسمایی حدود ۰/۱ تا ۰/۲ میلی گرم در لیتر در مدت ۲-۴ ساعت پدیدار می‌گردد و غلظت های بالاتر بعد از تکرار مصرف دارو حاصل می‌شود. ۵۵٪ دارو از طریق دستگاه گوارش جذب می‌شود.

چنانچه دارو با غذا مصرف شود، این نسبت افزایش می‌یابد. این دارو دارای قابلیت پیوند پروتئینی بسیار بالایی است بطوری که ۰/۹۹ ایتراکانازول با پروتئین های انسانی پیوند می‌یابد و این امر سبب می‌گردد که غلظت دارو در بافت بالاتر از غلظت آن در پلازما شود. از طرف دیگر چون مقدار داروی آزاد موجود در گردش خون بسیار ناچیز می‌باشد بنابراین مقدار دارویی که از اعضاء مقابولیزه کننده عبور می‌کند بسیار کم است و نتیجتاً نیمه عمر دارو افزایش می‌یابد.

پس از مصرف خوراکی، ایتراکانازول فوراً در طبقه شاخی پوست قابل تشخیص است. در صورتی که فرد طبیعی ۱۰۰ میلی گرم در روز دارو را به مدت ۴ هفته مصرف نماید، غلظت دارو در طبقه شاخی سلولهای ناحیه پشت و ناحیه ریش ۴ برابر غلظت دارو در پلازما می‌گردد.

غلظت ایتراکانازول در ترشح روغنی غدد چربی ۵ برابر غلظت آن در پلازما است به طوری که یک هفته پس از قطع مصرف دارو غلظت آن همچنان بالا خواهد ماند.

بنابراین چنین می‌توان نتیجه گرفت که ترشح ایتراکانازول از طریق غدد عرقی یکی از علل عمده غلظت بالای این دارو در طبقه شاخی است.

پس از یک هفته مصرف خوراکی ۱۰۰ میلی گرم در روز ایتراکانازول، دارو در انگشت های پا و دست قابل تشخیص می‌باشد و علت این امر انتشار دارو بستر ناخن به ناخن ها است.

یکی از مزایای عمده ایتراکانازول این است که پس از قطع درمان همچنان در بافت های

مورد نظر باقی می ماند بطوری که سه ماه پس از قطع مصرف دارو و میزان آن در ناخن های پا و دست قابل تشخیص و اندازه گیری است.

بنابراین می توان چنین نتیجه گیری نمود که حذف دارو با رویش ناخن انجام می گردد.

در کسب ایتراکونازول به متابولیت های مختلف تبدیل می گردد که اکثر آنها بی اثر بوده و از طریق صفرا و ادرار دفع می شوند و حدود ۱۸٪ دارو از طریق مدفوع دفع می شود.

نیمه عمر پلاسمایی ایتراکونازول ۲۰-۳۰ ساعت می باشد در صورتیکه پس از مصرف طولانی مدت آن به ۴۰ ساعت افزایش می یابد.

### تربینافین

تربینافین از دسته آلیل آمین ها بوده و مکانیسم اثر آن از طریق مهار کردن آنزیم اسکولین اپوکسیداز است. این آنزیم برای ساختمان ارگسترول ضروری بوده (ارگسترول مهمترین ماده سازنده دیوار قارچی است) تجمع اسکولین منجر به تخریب دیواره سلولی و نتیجتاً مرگ سلول می گردد.

کتوکونازول دارای طیف وسیع تری از گریز و فولوین و تربینافین بوده و در عفونت های ناشی از کاندید یا و پیتریازیس و رسی کالر و درماتوفیتوزیس ها مؤثر است. ۶۶

تربینافین دارویی قارچ کش بوده که در درمان عفونت های ناشی از درماتوفیت ها مؤثر بوده و فاقد اثر بر روی مخمرها و سایر قارچها است.

پس از تجویز خوراکی دارو ۷۰٪ آن جذب

می شود و ۲ ساعت بعد از مصرف ۲۵۰ mg دارو حداکثر غلظت سرمی (حدود ۱/۵-۰/۸ میلی گرم در لیتر) حاصل می گردد.

تربینافین لیوفیلیک بوده و در درم، اپیدرم و بافت های چربی تجمع می یابد و به تدریج از این بافت ها وارد دستگاه گردش خون گشته و متابولیزه و حذف می گردد. این دارو دارای قابلیت پیوند پروتئینی بسیار بالایی است بطوری که به ۹۹٪ پروتئین های انسانی متصل می گردد.

چند ساعت پس از مصرف خوراکی، دارو در طبقه شاخی پوست قابل تشخیص است و به نظر می رسد که به مجرد حذف دارو از پلازما، دریافت ها نیز حذف گردد.

تربینافین مانند ایتراکونازول از طریق انتشار از اپیدرم به درم و ترشح غدد عرقی به لایه شاخی پوست می رسد.

تربینافین پس از ۴ هفته مصرف در ناخن ها قابل تشخیص می باشد. درمان طولانی مدت (۱۲ هفته ای) و یا کوتاه مدت (۴ هفته ای) با این دارو، میزان سطح سرمی دارو را تغییر نمی دهد بنابراین می توان چنین نتیجه گرفت که درمان طولانی مدت باعث تجمع دارو در ناخن ها نمی گردد.

تربینافین در کسب متابولیزه شده و به متابولیت های غیر فعال تبدیل و از طریق ادرار دفع می شود. نیمه عمر این دارو ۱۷ ساعت است. نیمه عمر دارو در بیماران کبدی و حذف دارو در بیماران کلیوی افزایش می یابد.

طیف اثر بخشی داروهای خوراکی ضد قارچ طیف اثر بخشی چند داروی خوراکی ضد قارچ بطور خلاصه در جدول ۱-۱ درج

گردیده است:

۱) گریزوفولوین: فقط بر علیه درماتوفیت ها موثر است.

۲) تربینافین: مانند گریزوفولوین بوده و طیف اثر آن منحصر به درماتوفیت ها است. مطالعات زیادی در زمینه تأثیر آن بر روی عفونت های کاندیدیایی گردیده ولی تأثیر آن بمراتب از مشتقات آزول کمتر بوده و اثر بخشی آن در عفونت های غیر درماتوفیتی بسیار کم است.

۳) کتوکانازول: دارای طیف وسیع تری از

گریزوفولوین و تربینافین بوده و در عفونت های ناشی از کاندیدا، پیتریازیس و رسی کالر و درماتوفیتوزیس ها مؤثر است. ۴) ایتراکانازول: تری آزول وسیع الطیفی است با اثربخشی در درمان عفونت های درماتوفیتوزیس، عفونت های ناشی از مخمرها و سایر قارچها مانند اسپورتریکوزیس، Sporotrichosis، Phaeohyphomycosis و عفونت های قارچی ناخن که علت آنها گونه های مختلف اسپرزیلوس می باشد.

TABLEL

Clinical Spectrum of oral antifungals in dermatological mycoses

Mycosis	Griseofulvin	Ketoconazole	Itraconazole	Fluconazole	Tcrbinafinc
Dermatophytes	+	+	+	?	+
Onychomycosis					
Dermatophytes	-	±	+	?	+
Yeast/Moulds	-	±	+	?	-
Candida infections	-	+	+	+	±
Pityriasis Vcrsicolor	-	+	+	?	-

### نتیجه گیری:

هر چند گریزوفولوین ۴ تا ۸ ساعت پس از تجویز خوارکی در لایه شاخی پوست قابل تشخیص است ولی با سلولهای پوست بخوبی پیوند نمی یابد و هنگام قطع مصرف دارو میزان دارو سریعاً در بافت ها کاهش می یابد.

ایتراکانازول و تربینافین هر دو داروهای بسیار لیپوفیل بوده و انتشار آنها از لایه درم و اپیدرم و ترشح غدد عرقی به سطح پوست می رسند. ولی ایتراکانازول پس از پایان درمان به مدت طولانی تری در بافت ها باقی می ماند.

### منابع:

1. Warnock D. New Pharmacological Concepts in antimycotic Treatment. J. Eur. Acad. Dermatol. & Venereol. 2 ( Suppl. - 1 ): 519 - 525 .

2. Odds , E . C . : Spectrum of Orally active antifungals. J. Eur. Acad. Dermatol. & Venereol. 2 (csuppl - 1) : 512 - 518 , 1993 .