

## داروهای ضد قارچ

دکتر سعید عباسی ملکی

دانشگاه آزاد ارومیه

### ■ نظر اجمالی

اغلب قارچ‌هایی که سبب بروز عفونت می‌شوند به شکل همسفره «هم زیست» در ارتباط با انسان‌ها زندگی کرده و یا در محیط موجود هستند، عفونت‌های قارچی سیستمیک در مناطقی با آب و هوای سرد و خشک معمول نمی‌باشند. در این نواحی، معمولاً عفونت‌های قارچی در حد کچلی‌پا، عفونت‌های دهانی و یا واژنی بوده که سبب درد و ناراحتی در مریض شده؛ ولی به ندرت سبب مرگ می‌شوند. از دهه ۱۹۷۰ میلادی عفونت‌های قارچی سیستمیک ثانویه افزایش یکنواختی را نشان می‌دهند. از جمله فاکتورهای دخیل در شیوع بیماری‌های قارچی استفاده گسترده از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف است. چون آن‌ها با حذف یا کاهش

جمعیت گروهی باکتری‌های غیر بیماری‌زا که در حال نرمال به رقابت و مقابله با قارچ‌ها می‌پردازند، زمینه را برای رشد قارچ‌ها فراهم می‌کنند. سندرم ضعف ایمنی (AIDS)، استفاده طولانی از داروهای تضعیف‌کننده سیستم ایمنی یا داروهای مورد استفاده در شیمی درمانی، هم با تضعیف سیستم ایمنی سبب رواج عفونت‌های قارچی می‌شوند. البته این افزایش به گسترش عفونت‌های فرصت طلب مربوط می‌شود در هر حال در افراد سالم عفونت‌های حاصل از قارچ‌ها، به ندرت سبب بیماری می‌شوند.

در سایر نقاط دنیا نیز، تنها عده معدودی از عفونت‌های قارچی به شکل اولیه دیده می‌شوند و به نظر می‌رسد که امروزه این موارد بیشتر

در اثر افزایش مسافرت و خروج از موقعیت جغرافیایی طبیعی دیده می‌شوند.

### ■ عفونت‌های قارچی

به عفونت‌های قارچی اصطلاحاً مایکوز<sup>۱</sup> گفته می‌شود و به طور معمول، آن‌ها را به عفونت‌های سطحی (پوست، ناخن‌ها، پوست سر و یا غشاهای موکوسی محدود می‌کنند) و عفونت‌های سیستمیک (که بافت‌ها یا ارگان‌های دیگری را متاثر می‌کنند) طبق‌بندی می‌کنند. در بریتانیای کبیر هم کاندیدیاز از جمله عفونت‌های قارچی سیستمیکی بوده که در اثر میکروارگانیسم مخمر مانند ایجاد شده و دیده می‌شود. از جمله سایر بیماری‌های خطرناک و وخیم می‌توان به مننژیت کریپتوکوکال<sup>۲</sup>، آندوکاردیت<sup>۳</sup>، اسپرژیلوس ریوی<sup>۴</sup> و مایکوز رینوسربرال<sup>۵</sup> اشاره نمود. امروزه در افرادی که عمل پیوند استخوان در آن‌ها صورت می‌گیرد حمله اسپرژیلوس ریوی سبب مرگ آن‌ها می‌شود در یک حالت مشابه هم، به تکثیر و افزایش اسپرژیلوس یا فیبروز کیستیک که در ریه انجام می‌شود، اصطلاحاً اسپرژیلوس آلرژیک نایژه‌ای - ریوی گفته می‌شود. این بیماری قادر است هر کس را از پا در بیاورد؛ ولی بعضی از افراد بیشتر در معرض خطر هستند. افراد مسن، افراد دیابتیک، خانم‌های حامله، افرادی با زخم‌های حاصل از سوختگی بیشتر از بقیه مستعد ابتلا به عفونت‌های قارچی نظیر کاندیدیاز هستند.

در دیگر نقاط دنیا نیز از جمله عفونت‌های قارچی سیستمیک می‌توان به بلاستو

مایکوزیز<sup>۶</sup>، هیستوپلاسموزیز<sup>۷</sup>، کوکسید یومایکوریز<sup>۸</sup> و پاراکوکسیدیومایکوزیز<sup>۹</sup> اشاره نمود که اغلب جز عفونت‌های اولیه طبقه‌بندی می‌شوند.

عفونت‌های سطحی قارچی را نیز به درماتومایکوزیز<sup>۱۰</sup> و کاندیدیاز<sup>۱۱</sup> دسته‌بندی می‌کنند. درماتومایکوز عفونت پوست و مو و ناخن‌ها بوده و بیشتر توسط تریکوفیتون مایکروسپورم و اپیدرموفیتون S.PP ایجاد شده و تیپ‌های مختلفی از کچلی را ایجاد می‌کنند. تینا کاپیتیس<sup>۱۲</sup> پوست سر تینا کروریس<sup>۱۳</sup> کشاله ران تینا پدیس<sup>۱۴</sup> پاها (کچلی پا) و بالاخره تینا کورپوریس<sup>۱۵</sup> بدن را متاثر می‌کند. البته در کاندیدیاز سطحی و جلدی هم ارگانیسم مخمرمانندی سبب عفونی شدن غشاهای موکوسی منجمله دهان (برفک)، واژن و یا پوست می‌شود.

اولین بار حدود ۵۰ سال پیش از آموترسین جهت درمان عفونت‌های قارچی استفاده می‌شد از آن موقع تا حال ترکیبات زیادی کشف شدند «جدول شماره ۲» این دسته در مقایسه با داروهای ضد پروتوزا و داروهای ضد انگل، داروهای نسبتاً جدیدی هستند «جدول ۱».

### ■ آموتریسین Amphotericin

آموتریسین یک آنتی‌بیوتیک ماکرولیدی با ساختمان کمپلکس بوده که با اتم‌های کربن چند حلقه‌ای موجود در ساختمانش مشخص می‌شود (شکل ۱).

### □ مکانیسم اثر دارو

این دارو با غشا سلولی باند شده «مثل سایر

جدول ۱ - مختصری در خصوص مصرف داروهای ضدقارچ

بیماری	داروی مورد مصرف	
عفونت‌های سیستمیک	کاندیدیاز سیستمیک	آمفوتریسین ± فلوکونازول، فلوکونازول (a)
	کریپتوکوکونیز «منژیت»	آمفوتریسین ± فلوکونازول، فلوکونازول (a)، ایتراکونازول
	آسپرژیلوس سیستمیک	ایتراکونازول ± آمفوتریسین (a)
	بلاستو مایکوز	ایتراکونازول ± آمفوتریسین
	هیستوپلاسماسموزیز	آمفوتریسین، ایتراکونازول، آمفوتریسین
	کوکسیدیو مایکوز	فلوکونازول، ایتراکونازول، آمفوتریسین
	پاراوکوسید یومایکوز	فلوکونازول، ایتراکونازول، آمفوتریسین
	موکور و مایکور	آمفوتریسین ± فلوکونازول (a)
	اسپور تریکوزیز منتشره	آمفوتریسین و ایتراکونازول
	درماتومایکوز، تیناپدیس «کچلی پا»	آزول موضعی یا ایتراکونازول خوراکی
عفونت‌های سطحی	تیناکورپودیس «کچلی پوست»	آزول موضعی، تربینافین خوراکی، ایتراکونازول خوراکی
	تینا کروریس	آزول موضعی، تربینافین خوراکی، ایتراکونازول خوراکی
	تینا کاپیتیس	ایتراکونازول خوراکی
	تینا آنژیوم «عفونت ناخن»	تربینافین خوراکی یا موضعی، آمورولفین موضعی
	کاندیدیاز	
	پوست	آزول موضعی، نیستاتین موضعی
	دهان «برفک»	آزول موضعی یا نیستاتین یا فلوکونازول خوراکی
	واژن	آزول موضعی + فلوکونازول موضعی
	کاندیدیاز مزمن جلدی - مخاطی	فلوکونازول + کتوکونازول (b)

a - داروی انتخابی

b - فواید زیاد درمان در کنار خطرات کبدی بایستی سنجیده شود

منفذ سبب ایجاد یک کانال یونی شده؛ که اولین اثر آن کاهش پتاسیم داخل سلولی می‌باشد. این دارو دارای اثر انتخابی بوده و به طور قابل

آنتی بیوتیک‌های polyene و سبب اختلال در فانکشن یا عملکرد انتقالی غشا شده یک منفذ هیدروفیلیک را در غشا تشکیل می‌دهد که این

به اثرات جانبی زیاد دارو تلاش می شود که به تولید یا عرضه فرآورده هایی برسند که از سمیت اندکی برخوردار باشند. از سایر فرآورده های تزریقی (i.v) این دارو می توان به ترکیب آمفوتریسین با لیپیدها، b - سیکلودکسترین<sup>۶</sup> و یا به شکل کپسولی که در لیزوزوم ها یا نانوسفرها<sup>۱۱</sup> قرار می دهند، اشاره نمود به فرآورده با چرخه طولانی این ترکیب لیپوزم مخفی گفته می شود که از اثر قابل ملاحظه ای برخوردار است.

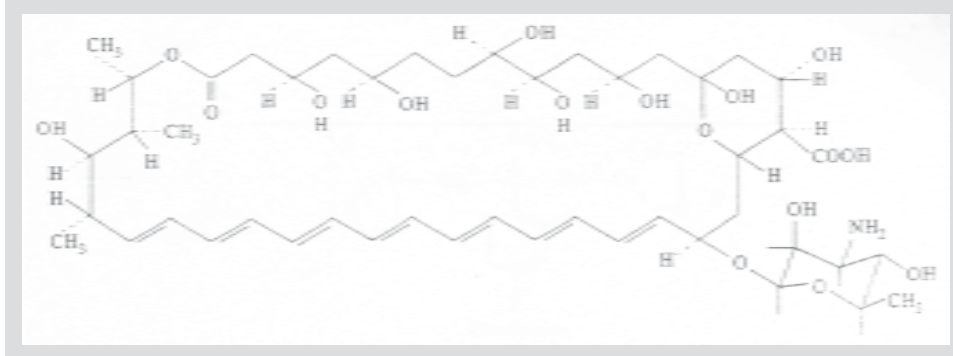
آمفوتریسین از پروتئین بایندینگ بالایی برخوردار بوده لذا با غلظت بالایی در اکسودهای التهابی حضور می یابد البته در حالت عادی توانایی عبور این دارو از (B.B.B) یا سد مغزی - خونی ضعیف بوده ولی نفوذ این دارو در موارد التهاب پرده های مننژ (مننژیت) افزایش یافته لذا از این دارو به همراه فلوسیتوزین به شکل داخل وریدی در موارد مننژیت کریپتوکوکال استفاده می کنند. این دارو به آرامی توسط کلیه ها دفع شده و چون چند

ملاحظه ای با غشا قارچ ها و بعضی پروتوزواها باند شده ولی در عوض تمایلی جهت اتصال به سلول های پستانداران را از خود نشان نمی دهد، البته ممکن است این خاصیت «تمایل نسبی جهت اتصال به قارچ» به دلیل تمایل بالای دارو جهت اتصال به ارگوسترول (استرول غشا قارچ ها) در مقایسه با کلسترول (مهم ترین استرول موجود در غشا پلاسمایی سلول های حیوانی) باشد این دارو تاثیر چشمگیری بر روی قارچ ها و مخمرها داشته و سبب افزایش اثر ضدقارچی داروی فلوسیتوزین می شود.

#### □ جنبه فارماکوکینتیکی دارو

آمفوتریسین از راه خوراکی از جذب اندکی برخوردار بوده؛ لذا از این روش تجویز؛ تنها در موارد عفونت های قارچی دستگاه گوارش استفاده می شود. البته دارو را می توان از راه موضعی هم مصرف نمود. در موارد عفونت های سیستمیک از این دارو به شکل کمپلکس همراه داکسی سایکلین یا از فرآورده سوسپانسیون آن استفاده می شود. با توجه

Figure 1 - Amphotericin B



جدول ۲- زمان کشف داروهای ضدقارچ

دهه	دارو
۱۹۵۰	آمفوتریسین
۱۹۶۰	گریزوفولوین
۱۹۷۰	فلوسیتوزین، کلوتریمازول، میکونازول
۱۹۸۰	کتوکونازول، فلوکونازول، ایتراکونازول
۱۹۹۰	ترینافین، نافتین، فرمولاسیون‌های مختلف آمفوتریسین (a)
۲۰۰۰	کاسپوفونگین
در دست توسعه	وری‌کونازول (b) یوزاکونازول (b)
	رادوکونازول، میکافونگین (fk463)
	سوردارین، پراپیمسین، نیکی‌مایسین

a - فرمول‌های مختلف، لیپوزوم، نانوزم، نانوپارتیکل‌ها

b - تحت بررسی بالینی

می‌باشد. مکانیسم اثر این دارو شبیه آمفوتریسین می‌باشد. این دارو از غشاهای موکوسی و از پوست جدا نشده لذا از آن تنها در عفونت‌های قارچی پوست و دستگاه گوارش استفاده می‌شود (شکل ۲).

#### □ گریزوفولوین (Griseofulvin)

این دارو از طیف اثر اندکی برخوردار می‌باشد. گریزوفولوین را از محیط‌های پنی‌سیلینوم گریز و فلووم جدا نموده‌اند این دارو جز داروهای مهارکننده رشد قارچ بوده که با واکنش بین میکروتوبول‌ها و توقف میتوز اثر خود را اعمال می‌کند. از این دارو همچنین می‌توان در موارد درماتوفیت‌های پوست یا ناخن‌ها استفاده نمود. ولی باید در این

مدت بعد از تجویز از بین می‌رود لذا بقایای آن تا ۲ ماه در ادرار دیده می‌شود.

#### □ اثرات ناخواسته دارو

مهم‌ترین و جدی‌ترین اثرات ناخواسته این دارو سمیت کلیوی آن می‌باشد. به طوری که در بیش از ۸۰ درصد بیمارانی که این دارو را مصرف نموده‌اند؛ شاهد کاهش فانکشن کلیوی هستیم. البته این اثر دارو بعد از قطع درمان محو می‌شود. همچنین بعضی از مواد فیلتر شده در گلومرول‌های باقی مانده و در ۲۵ درصد از بیماران سبب هایپوکالمی می‌شود که جهت درمان به مکمل‌های پتاسیم کلراید نیاز دارند. از جمله عوارض جانبی این دارو می‌توان به هایپومنیزیمی و آنمی اشاره نمود. البته ترومبوسیتوپنی و واکنش‌های آنافیلاکتیک نیز از جمله اثرات ناخواسته این ترکیب محسوب می‌شوند؛ در استفاده از فرم تزریقی دارو شاهد سرماخوردگی خفیف، تب، وزوز گوش‌ها، سردرد و در هر ۵ نفر شاهد استفراغ هستیم. باید متذکر شد که این دارو محرک اندوتلیوم عروق بوده لذا در مواردی بعد از تزریق (i.v) شاهد ترومبوفلیت هستیم. تزریق داخل نخاعی دارو سبب مسمومیت کلیوی و مصرف جلدی آن سبب ایجاد راش‌های پوستی می‌شود. اشکال کمپلس لیپوزوم دارو به مراتب نسبت به خود دارو از عارضه جانبی اندکی برخوردار بوده ولی در عوض خیلی گران قیمت هستند.

#### □ نیستاتین (Nystatin)

نیستاتین نیز همچون آمفوتریسین از دسته آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولیدی (polyene)

خصوص درمان طولانی مدت باشد (شکل ۳).

### □ جنبه های فارماکوکینتیکی

از گریزوفلووین به شکل خوراکی استفاده می شود. این دارو از قابلیت حل در آب اندکی برخوردار بوده و جذب دارو نیز به دلیل تیپ های مختلف و سایز مولکولی متفاوت دارو در تغییر می باشند. غلظت این دارو تقریباً در عرض ۵ ساعت به پیک پلاسمایی می رسد. این دارو به طور انتخابی در پوستی که تازه تشکیل شده؛ جذب شده و در کراتین هم تغلیظ می یابد. نیمه عمر پلاسمایی دارو حدود ۲۴ ساعت بوده ولی با این حال دارو در پوست ماندگاری بیشتری دارد. این دارو به دلیل القا آنزیم سیتوکروم Cyt P450 در سطح کلینیکی سبب یک سری واکنش های دارویی مهمی می شود.

### □ اثرات ناخواسته دارو

این دارو از عوارض جانبی اندکی برخوردار بوده ولی با این حال همه می تواند سبب یک سری اختلالات گوارشی، سردرد و حساسیت به نور و در موارد نادر سبب ایجاد

واکنش های آلرژیک (راش ها و تب) می شود.

## ■ Synthetic Antifungal Agents

### داروهای ضد قارچ صنعتی

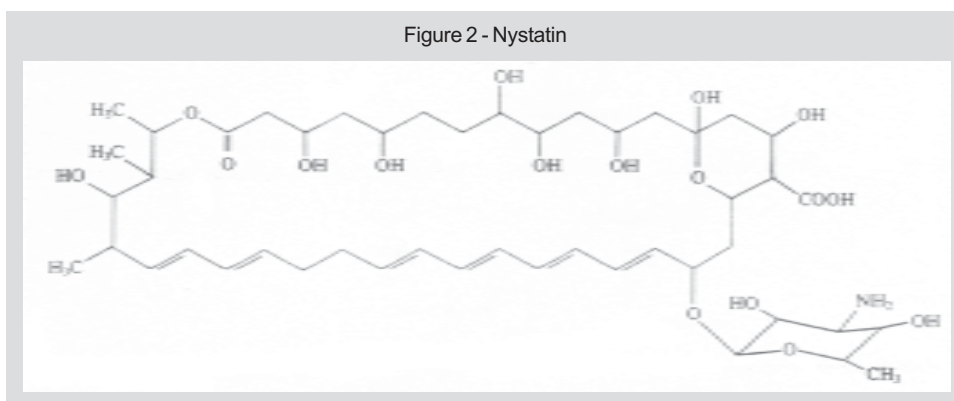
#### □ دسته آزول ها (Azoles)

آزول ها دسته ای از داروهای ضد قارچ سنتتیک بوده که از طیف اثر وسیعی برخوردار می باشند. از مهم ترین داروهای در دسترس این دسته می توان به فلوکونازول، ایتراکونازول، کتوکونازول، میکونازول و اکونازول اشاره نمود.

#### □ مکانیسم اثر آزول ها

آزول ها با مهار آنزیم cyt.p450 3A (cyt3A) و لانوزین ۱۴ -  $\alpha$  - دمتیلاز که مسئول تبدیل لانسترویل به ارگوسترویل که مهم ترین استرویل موجود در غشا قارچ ها می باشد؛ اثر خود را اعمال می کنند. این دسته با تخلیه ارگوسترویل سبب تغییر سیالیت غشا و مانع عمل آنزیم های وابسته به غشا می شوند. اثر ویژه دارو هم مهار تکثیر قارچ ها می باشد. آزول ها علاوه بر این،

Figure 2 - Nystatin



مردان سبب ایجاد ژینکوماستی نیز می‌شود. این دارو ممکن است با سایر داروها هم تداخل داشته باشد مثلاً داروهای چسب سیکلوسپورین، ترفنادین، استامیزول با اثر روی آنزیم‌های متابولیزه کننده سبب افزایش غلظت پلاسمایی کتوکونازول و با یک سری واکنش‌های دارویی یا هر دو شکل توام می‌شود. جذب کتوکونازول در حضور داروهای چون ریفامپین، آنتاگونیست‌های گیرنده H2 هیستامینی و آنتی‌اسیدها کاهش می‌یابد.

#### ■ فلوکونازول Fluconazole

از این دارو می‌توان به روش خوراکی یا تزریقی داخل وریدی استفاده نمود این دارو با غلظت بالایی در مایع مغزی نخاعی (CSF) و سایر مایعات بدن ظهور یافته لذا یک داروی مناسب در موارد مننژیت‌های قارچی می‌باشد. البته این دارو در واژن، بزاق، پوست و ناخن‌ها هم به غلظت قارچ‌کشی خود دست می‌یابد. نیمه عمر این دارو حدود ۲۵ ساعت بوده که ۹۰ درصد دارو به شکل تغییر نیافته در ادرار و ۱ درصد به مدفوع ترشح می‌شود (شکل ۴).

#### □ اثرات ناخواسته دارو

اثرات ناخواسته دارو معمولاً خفیف بوده و شامل تهوع، سردرد و یک سری دردهای شکمی می‌باشد ولی با این وجود زخم‌های پوستی، پوسته پوسته (شامل: سندرم Stevens - Johnson) در بعضی از افراد (مبتلا به AIDS) که با داروهای چندگانه درمان شده‌اند به طور منحصر به فردی دیده

سبب مهار ترانسفورماسیون سلول‌های مخمر شکل کاندیدیایی در داخل حیف (که شکل پاتوژنیک و مهاجم انگل است) می‌شوند تخلیه ارگوسترول همچنین سبب کاهش محل‌های اتصال برای داروی آمفوتریسین می‌شود.

#### ■ کتوکونازول Ketoconazole

کتوکونازول اولین آزولی است که از آن می‌توان جهت درمان عفونت‌های سیستمیک استفاده نمود. این دارو علیه تیپ‌های مختلفی از قارچ‌ها اثر نموده (جدول ۱) و با آن که از سمیت بالایی برخوردار است، ولی با این همه این خطرات بعد از یک درمان موفق رفع می‌شود. این دارو به خوبی از دستگاه گوارش جذب می‌شود و از قدرت نفوذ بالایی در بافت‌ها و مایعات بافتی برخوردار بوده ولی در CNS اگر چه با دوز بالا هم مصرف شود به غلظت درمانی نمی‌رسد. این دارو در کبد فعال شده و بعد در صفرا و ادرار ترشح می‌شود. نیمه عمر پلاسمایی کتوکونازول ۸ ساعت می‌باشد (شکل ۴).

#### □ اثرات ناخواسته دارو

مهم‌ترین خطر کتوکونازول سمیت کبدی آن می‌باشد که می‌تواند کشنده باشد. به طوری که بدون ظهور علائم کلینیکی به وقوع می‌پیوندد و یا حتی بعد از قطع دارو هم ممکن است شاهد پیشرفت آن باشیم، سایر عوارض جانبی این دارو شامل خارش و اختلالات گوارشی می‌باشد در مصرف دوزهای بالا مهار سنتز استروئید و تستوسترون آدرنوکورتیکوئیدی را گزارش نموده‌اند. در

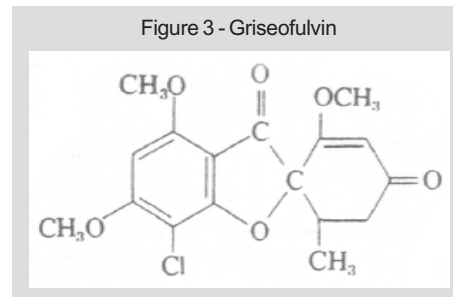
هیپاتیت، هایپوکالمی و ضعف اشاره نمود. البته یک سری واکنش‌های پوستی آلرژیک (شامل سندرم stevents - johnson) و مهار استروئیدوژنز را هم گزارش نموده‌اند. این دارو مثل کتوکونازول با مهار سیستم سیتوکروم p450 سبب ایجاد یک سری واکنش‌های دارویی می‌شوند.

### ■ میکونازول Miconazol

از این دارو به شکل خوراکی در موارد درمان عفونت‌های دستگاه گوارش استفاده می‌شود. میکونازول از نیمه عمر پلاسمایی اندکی برخوردار بوده لذا آن را هر ۸ ساعت مصرف می‌کنند. این دارو به جز در CNS در مفاصل، استخوان‌ها، بافت ریه به غلظت درمانی رسیده و در کبد غیرفعال می‌شود البته از این دارو می‌توان به شکل موضعی نیز استفاده نمود (شکل ۴).

### □ اثرات ناخواسته دارو

اثرات جانبی این دارو کمتر متداول بوده ولی مهم‌ترین عارضه جانبی این دارو اختلالات گوارشی می‌باشد. ولی دیسکرازی خونی، خارش، کاهش سدیم خون را نیز گزارش نموده‌اند. این عوامل می‌تواند سبب مشکلاتی در حین تزریق و ایجاد واکنش‌های آنافیلاکتیک، تب و اختلال در ریتم شود، این دارو می‌تواند سبب تحرک اندوتلیوم عروق شود. باید مراقب بسود که از مصرف توام این دارو با آنتاگونیست‌های هیستامینی H<sub>1</sub>، ترفنادین و استامیزول به دلیل ایجاد یک سری واکنش‌های بالینی جداً خودداری شود.



می‌شوند. در اثر مصرف این دارو ندرتاً هیپاتیت نیز گزارش شده است. فلوکونازول در دوز معمولی فاقد اثر مهار روی متابولیسم کبدی دارو و استروئیدوژنز که توسط کتوکونازول ایجاد می‌شود، است.

### ■ ایتراکونازول Itraconazole

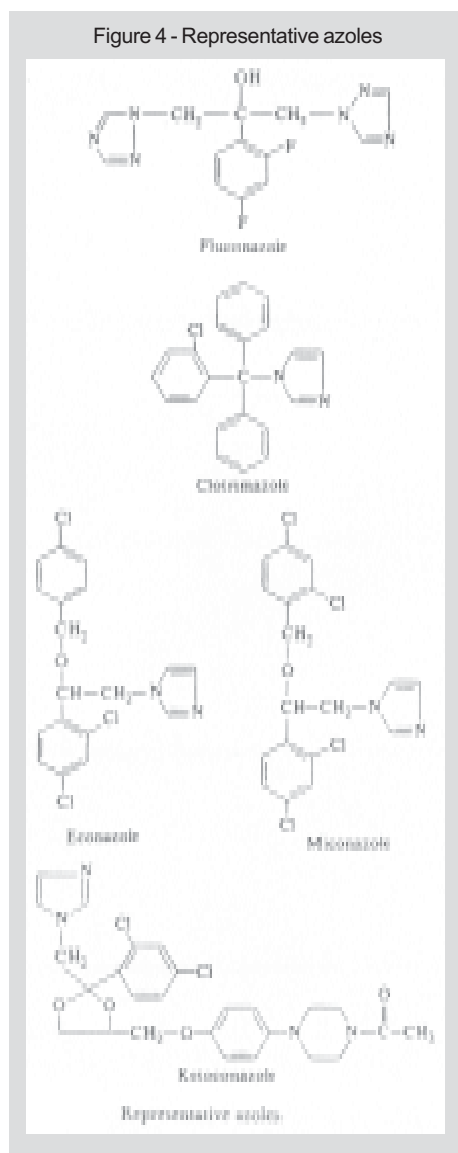
این دارو به شکل خوراکی مصرف می‌شود که بعد از جذب (جذب این دارو متغیر می‌باشد) به طور وسیعی تحت تاثیر متابولیسم کبدی قرار می‌گیرد این دارو از حلالیت در چربی بالایی برخوردار بوده (غیر محلول در آب) و به شکل پاکت‌های b-cyclodextrin در دسترس می‌باشد. این فرم دارو را به شکل iv هم می‌توان تجویز نمود که با این روش دیگر، مشکل جذب متغیر دارو دفع می‌شود در تجویز خوراکی نیمه عمر دارو حدود ۳۶ ساعت بوده و دارو به ادرار ترشح می‌شود. این دارو قادر است به CSF هم نفوذ کند.

### □ اثرات ناخواسته دارو

این دارو می‌تواند سبب اختلالات گوارشی، سردرد و سرگیجه شود ولی از سایر علائم ناخواسته‌ای که گاه رویت می‌شود می‌توان به



وسعی در مایعات بدن منجمله CSF با مایع مغزی نخاعی پخش می‌شود. حدود ۹۰ درصد دارو بدون تغییر به کلیه‌ها ترشح شده و نیمه عمر پلاسمایی دارو حدود ۳-۵ ساعت می‌باشد.



### ■ سایر خانواده آزول‌ها

از جمله آزول‌های ضدقارچی که به شکل موضعی از آن‌ها استفاده می‌شود، می‌توان به کلوتریمازول، اکونازول، تیوکونازول و سوکلونازول اشاره نمود، کلوتریمازول با تاثیر روی غشای قارچ‌ها و ممانعت از انتقال آمینواسیدها به قارچ‌ها اثر خود را اعمال می‌کند. این دارو علیه طیف گسترده‌ای از قارچ‌ها منجمله ارگانیزم‌های کاندیدیازی اثر می‌کند.

### ■ فلوسیتوزین Flucytosine

فلوسیتوزین یک داروی ضدقارچ سنتتیک بوده که از آن به شکل خوراکی استفاده می‌کنند. این دارو بر علیه عده معدودی از عفونت‌های سیستمیک قارچی که اغلب در اثر تخمیر ایجاد می‌شوند، مثرثمر می‌باشد اگر این دارو به تنهایی مصرف شود یا در حین درمان شاهد مقاومت دارویی باشیم لذا از این دارو به همراه آمفوتریسین جهت درمان عفونت‌هایی چون مننژیت کریپتوکوکال استفاده می‌شود.

### □ مکانیسم اثر دارو

این دارو با آنتی‌متابولیت ۵-فلوراسیل قارچ‌ها (5-FU) واکنش می‌دهد، ۵-fu هم سبب مهار سنتز آنزیم تیمیدیلات سنتتاز و مهار سنتز DNA می‌شود با مصرف تنهایی دارو مقاومت سریعاً بروز کرده لذا نبایستی از این دارو به تنهایی استفاده شود (شکل ۵).

### □ جنبه‌های فارماکوکینتیکی

از فلوسیتوزین از راه انفوزیون داخل وریدی استفاده نموده ولی می‌توان از راه خوراکی نیز از این دارو مصرف نمود، این دارو به طور

لذا در صورت اختلالات کلیوی بایستی دوزاژ دارو کم شود.

#### □ اثرات ناخواسته دارو

عوارض جانبی این دارو چندان معمول نبوده ولی گاه اختلالات گوارشی، آنمی، نوتروپنی، ترمبوسیتوپنی و آلورسی دیده می‌شود. ولی این علائم معمولاً خفیف بوده و بعد از قطع درمان برطرف می‌شوند، uracil گزارشاتی را تحت عنوان کاهش اثرات سمی دارو بر روی مغز استخوان بدون آسیب به فعالیت ضد قارچی دارو اعلام نمود، بنا به گزارشات این دارو ندرتاً سبب ایجاد هیپاتیت می‌شود.

#### ■ تربینافین Terbinafine

این دارو از قابلیت حل در چربی بالایی برخوردار بوده که از جمله ترکیبات قارچ‌کش کراتوفیلیک علیه طیف وسیعی از پاتوژن‌های پوستی محسوب می‌شود. تربینافین به طور انتخابی با مهار آنزیم اسکالن اپوکسیداز که سبب سنتز ارگوسترول از اسکالن دیواره سلولی قارچ‌ها می‌شود، عمل می‌کند. ذخیره اسکالن در سلول برای ارگانسیم سمی می‌باشد. از این دارو در موارد عفونت‌های قارچی ناخن‌ها به شکل خوراکی استفاده می‌کنند. تربینافین سریعاً توسط پوست ناخن‌ها و بافت آدیپوز جذب می‌شود در مصرف موضعی هم دارو به پوست و غشاهای موکوسی نفوذ می‌کند. این دارو توسط سیستم سیتوکروم p450 در کبد متابولیزه شده و متابولیت‌هایش به ادرار ترشح می‌شود نافتین هم از لحاظ نفوذ به داخل پوست و غشاهای موکوسی (در

مصرف موضعی) شبیه این دارو عمل می‌کند.

#### □ اثرات ناخواسته دارو

این دارو تقریباً در ۱۰ درصد افراد سبب عارضه جانبی شده که آن‌ها هم محدود به شخص یا انفرادی می‌باشند این علائم شامل اختلالات گوارشی، راش‌های پوستی، خارش، سردرد و سرگیجه می‌باشد. البته ندرتاً هیپاتیت را هم گزارش نموده‌اند.

#### ■ اچینوکاندینس Echinocandins

این دارو با مهار سنتز  $\beta$ .3.1 گلوکان<sup>۸</sup> (پلیمر گلوکز) که جهت سنتز و نگهداری ساختمان دیواره قارچ ضروری می‌باشد عمل می‌کند. در غیاب این پلیمر سلول‌های قارچی سریعاً لیز شده و دچار نقص می‌شوند به بخش چربی پوست زنجیره این دارو هم ترکیب اچینوکاندینس حلقوی متشکل از شش آمینواسید متصل می‌شود تمام داروهای این دسته به طور مشترک حاوی اچینوکاندینس<sup>۹</sup> که به طور طبیعی در اسپرژئوس نیدولانس<sup>۲</sup> یافت می‌شود، می‌باشند.

#### ■ کاسپوفانگین Caspofungin

این دارو در بازار امریکا موجود بوده ولی در انگلستان وجود ندارد. به صورت in vitro علیه بسیاری از قارچ‌ها فعال بوده و ثابت نموده‌اند که در درمان کاندیدیاز و فرم‌های مهاجم اسپرژیلوسی که به آمفوتریسین مقاوم هستند اثر می‌کند. جذب خوراکی دارو ضعیف بوده و دارو از درجه اتصال به پروتئین‌های پلاسمايي بالایی برخوردار است، نیمه عمر

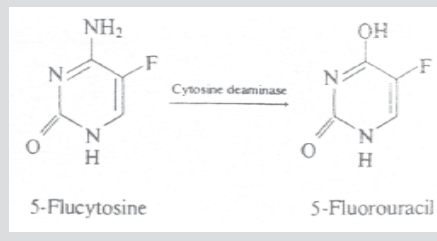
زیرنویس ها

1. Mycoses
2. Cryptococcal Meningitis
3. Endocarditis
4. Pulmonary aspergillosis
5. Rhinocerebral mucormycosis
6. Blastomycosis
7. Histoplasmosis
8. Coccidiomycosis
9. Paracoccidiomycosis
10. Dermatomyces
11. Candidiasis
12. Tinea capitis
13. T. cururis
14. T. pedis
15. T. corporis
16.  $\beta$ -cyclodextrin
17. Nanospheres
18. 1.3- $\beta$ -glucan
19. Echino candin  $\beta$
20. Aspergillus nidulans

منابع

1. Rang H.P, Dale M.M, Ritter J.M, Moore P.K. Pharmacology, fifth ed. London CHURCHILL Livingstone, 2003; pp: 666-671.
2. Craig charles, R. Stitzel Robert, E Modern pharmacology Fourth ed. USA. Little, Brown, 1994; pp: 647-656.

Figure 5 - Flucytosine, showing its conversion to 5-fluorouracil



دارو بعد از تزریق داخل وریدی ۹ - ۱۰ ساعت بوده لذا مصرف تک دوز آن کافی می باشد.

■ میکافانگین (fk 463) Micafungin

این دارو به کرات در موارد کلینیکی استفاده می شود. این دارو بر ضد آسپرژیلوس کاندیدیا و s.pp و بیماران دچار نقص ایمنی در AIDS موثر می باشد.

■ آموردیفین Amordifine

این دارو از مشتقات مورفولین است که مانع سنتز استرول در قارچ ها می شود. از این دارو به شکل موضعی استفاده نموده و بنا به اظهارات بر علیه عفونت های قارچی ناخن ها موثر می باشد.

