

داروهای ضدقارچ و پرواز

*دکتر کامبیز قاضی زاده

چکیده

عفونت‌های قارچی از عفونت‌های شایع بوده و می‌تواند منجر به عفونت موضعی یا سیستمیک شود. با توجه به مقاومت بیشتر قارچ‌ها به آنتی‌بیوتیک‌های متعارف، تعداد محدودی دارو برای درمان بیماری‌های قارچی سیستمیک در دسترسند. با عنایت به شرایط ویژه و حساس پرواز، آگاهی از امکان مصرف این داروها ضمن انجام وظایف پروازی ضروری به نظر می‌رسد. در بخش نظامی: نیروی هوایی کانادا اجازه‌ی مصرف داروهای ضدقارچ خوراکی مانند تربینافین و فلوکونازول را برای درمان عفونت‌های قارچی ناخن، در غیرخلبانان در صورت عدم وجود عوارض جانبی پس از یک هفته گراندی را داده است اما اجازه‌ی پرواز حین مصرف این داروها به خلبانانی که این داروها را مصرف می‌کنند حتی به عنوان کمک‌خلبان و یا همراه با کمک‌خلبان داده نشده است.

در بخش غیرنظامی: FAA به‌طور معمول به کارکنان پروازی اجازه‌ی مصرف خوراکی داروهایی مانند گریزئوفلووین، تربینافین و ایتراکونازول را برای درمان عفونت‌های مزمن قارچی ناخن در صورت عدم وجود عوارض جانبی را می‌دهد.

لازم به‌ذکر است که همانند سایر بیماری‌ها، در صورت وجود بیماری‌های سیستمیک قارچی که خود بیماری بالقوه خطرناک و تهدیدکننده حیات باشد تصمیم‌گیری در مورد امکان پرواز کارکنان پروازی در وهله اول براساس شدت بیماری و بعد نوع داروی مصرفی بوده و برعهده پزشک هوایی می‌باشد.

کلمات کلیدی: داروهای ضدقارچ، پرواز، نظامی، غیر نظامی

مجله علمی ابن سینا / اداره بهداشت و درمان نهجا (سال دهم، شماره اول، بهار ۱۳۸۶، مسلسل ۲۵)

مقدمه

عفونت‌های قارچی از عفونت‌های نسبتاً شایع بوده و می‌توانند ایجاد عفونت موضعی یا سیستمیک کنند. اکثر قارچ‌ها به آنتی‌بیوتیک‌های متعارف مقاومند و فقط چند دارو برای درمان بیماری‌های قارچی سیستمیک در دسترس هستند. با توجه به عوارض بالقوه استفاده از این داروها و نیز حساسیت پرواز و شرایط ویژه حاکم بر پرواز، برآن شدیم تا در این شماره پس از معرفی این داروها به امکان استفاده از این داروها در خلبانان و سایر گروه‌های پروازی بپردازیم.

داروهایی که در عفونت‌های قارچی سیستمیک

به کار می‌روند

الف) آمفوتریسین B

: آمفوتریسین B، یک آنتی‌بیوتیک پلی‌ان است که ساختمان مشابه نیستاتین دارد. جذب این دارو از دستگاه گوارش ناچیز است و معمولاً به شکل یک سوسپانسیون کلوتیدی (یا در برخی موارد، یک ترکیب لیپیدی) از راه وریدی تجویز می‌شود. این دارو به طور گسترده در تمام بافت‌ها (به جز CNS) توزیع می‌شود. دفع آن اغلب از طریق متابولیسم آهسته کبدی است؛ نیمه‌عمر در حدود ۲ هفته می‌باشد. مقدار اندکی از دارو از راه ادرار دفع می‌شود و تعدیل دوز فقط در اختلال کلیوی شدید لازم است. آمفوتریسین B را نمی‌توان به کمک دیالیز خارج کرد.

: تأثیر قارچ‌کش آمفوتریسین B، ناشی از اثر آن بر ویژگی‌های نفوذپذیری و انتقال در غشاهای قارچی است. پلی‌ان‌ها هم آب دوست و هم چربی دوست هستند؛ لذا به آنها آمفی‌پاتیک می‌گویند. این مولکول‌ها با اتصال به ارگوسترول (یک استرول اختصاصی غشای سلولی قارچ)، منافذ مصنوعی در آن ایجاد می‌کنند. مقاومت به واسطه کاهش سطح یا تغییر ساختمانی در ارگوسترول غشا روی می‌دهد.

: آمفوتریسین B مهمترین دارو برای درمان مایکوزهای سیستمیک است و در اغلب موارد برای دارودرمانی اولیه، قبل از تجویز یک آزول به کار می‌رود. آمفوتریسین B وسیع‌ترین طیف ضدقارچ را دارد و داروی انتخابی برای اکثر عفونت‌های سیستمیک ناشی از آسپرژیلوس، کاندیدا آلبیکنس، کریپتوکوک، هیستوپلاسما و موکور است. این دارو معمولاً از راه انفوزیون داخل وریدی آهسته تجویز می‌شود ولی در مننژیت قارچی از راه داخل نخاعی به کار می‌رود (هرچند یک روش خطرناک است). تجویز موضعی این دارو (با سمیت اندک) در درمان زخم‌های قرنیه و کراتیت قارچی توصیه شده است.

۱. مرتبط با انفوزیون: عوارض جانبی مرتبط با انفوزیون عبارتند از تب، لرز، اسپاسم عضلانی، استفراغ و یک وضعیت افت فشارخون شبیه به شوک. این عوارض را می‌توان با کاهش سرعت انفوزیون و تجویز آنتی‌هیستامین، تب‌بر، مپریدین یا گلوکوکورتیکوئید تقلیل داد.

۲. محدودکننده‌ی دوز: آمفوتریسین B میزان پالایش گلوبولی را کاهش می‌دهد و با ایجاد اسیدوز توبولی کلیوی، دفع منیزیم و پتاسیم را تشدید می‌کند. کم‌خونی ممکن است ناشی از کاهش تولید اریتروپوئیتین کلیوی باشد. هرچند انفوزیون هم‌زمان سالین می‌تواند آسیب کلیوی را کاهش دهد، سمیت کلیوی این دارو، محدودکننده‌ی دوز است. در برخی عفونت‌ها با تجویز آمفوتریسین B به همراه فلوئیتوزین، کاهش دوز (همراه با کاهش سمیت) میسر است. نوع لیپوزومی آمفوتریسین B، عوارض کلیوی کمتری دارد، زیرا کمتر به سلول‌های کلیوی متصل می‌شود.

۳. عوارض عصبی: تجویز داخل نخاعی دارو ممکن است تشنج و آسیب عصبی ایجاد نماید.

(ب) فلوسیتوزین (۵-فلوسیتوزین، 5-FC)

فلوسیتوزین یک آنتی متابولیت پیریمیدینی است که ساختمان مشابه ۵-فلورو اوراسیل (یک داروی ضد سرطان) دارد. این دارو از راه خوراکی به کار می رود و در اکثر بافت ها (از جمله CNS) توزیع می شود. فلوسیتوزین بدون تغییر از راه ادرار دفع می شود و کاهش دوز در افراد مبتلا به اختلال کلیوی لازم است.

فلوسیتوزین توسط یک پرمئاز غشایی در سلول های قارچ تجمع می یابد و تحت تأثیر سیتوزین دامیناز به 5-FU تبدیل می شود که تیمیدیلات سنتاز را مهار می کند. عملکرد آن انتخابی است، زیرا مقدار کمی پرمئاز و دامیناز در سلول های پستانداران وجود دارد. مقاومت به سرعت روی می دهد که حاصل کاهش فعالیت پرمئازها یا دامینازهای قارچی است. وقتی فلوسیتوزین به همراه آمفوتریسین B تجویز می شود، احتمال مقاومت کاهش می یابد و اثر هم افزا علیه قارچ ممکن است حاصل شود.

طیف ضدقارچ فلوسیتوزین محدود است؛ کاربرد بالینی آن (در ترکیب با آمفوتریسین B) به عفونت های ناشی از کریپتوکوک نئوفورمانس و احتمالاً عفونت های کاندیدیایی سیستمیک محدود می شود. سطح پلاسمایی بالای فلوسیتوزین می تواند عوارض برگشت پذیری نظیر سرکوب مغز استخوان، ریزش مو و اختلال عملکرد کبد ایجاد نماید.

(ج) آزول های ضدقارچ

آزول هایی که برای درمان مایکوزهای سیستمیک به کار می روند، عبارتند از کتوکونازول، فلوکونازول، ایتراکونازول و ووریکونازول. زیست دستیابی خوراکی متغیر است (سطح طبیعی اسید معده لازم است). جذب خوراکی فلوکونازول و ووریکونازول نسبت به سایر آزول ها، قابل اعتمادتر است. این داروها در اکثر بافت ها توزیع می شوند، لیکن به استثنای فلوکونازول، غلظت دارو در CNS پایین است.

متابولیسم کبدی مسئول حذف کتوکونازول، ایتراکونازول و وریکونازول است. فلوکونازول از راه کلیه (عمدتاً بدون تغییر) دفع می شود.

آزول ها با مهار ساخت ارگوسترول، نفوذپذیری غشای سلولی قارچ را مختل می کنند. این داروها بر مرحله $\alpha 14$ دمتیلاسیون لانوسترول اثر می کنند که تحت تأثیر لیزوزیم سیتوکروم P450 است. با گسترش استفاده از آزول های ضدقارچ، به ویژه برای پیشگیری درازمدت در افراد مبتلا به ضعف ایمنی و نوتروپنی، مقاومت گزارش شده که احتمالاً در اثر تغییر در حساسیت آنزیم های هدف است.

(الف) کتوکونازول: طیف ضدقارچ کتوکونازول محدود است و به عنوان یک داروی جایگزین برای عفونت های ناشی از برخی انواع بلاستومایس، کوکسیدیوئیدس و هیستوپلاسما به کار می رود. کتوکونازول معمولاً برای کاندیدیاز جلدی مخاطی مزمن تجویز می شود و همچنین از راه خوراکی علیه درماتوفیت ها مؤثر است.

(ب) فلوکونازول: این یک داروی انتخابی در کاندیدیاز مری و حلق دهانی و برای اکثر عفونت های ناشی از کوکسیدیوئیدس است. تک دوز خوراکی معمولاً کاندیدیاز مهبل را درمان می کند. امروزه فلوکونازول داروی انتخابی برای پیشگیری اولیه و ثانویه علیه مننژیت کریپتوکوکی و یک داروی انتخابی جایگزین (به همراه آمفوتریسین B) برای درمان بیماری فعال ناشی از کریپتوکوک نئوفورمانس است. همچنین تأثیر آن در کاندیدمی، معادل آمفوتریسین B است.

(ج) ایتراکونازول: امروزه این آزول، داروی انتخابی برای عفونت های سیستمیک ناشی از بلاستومایس و اسپروتریکس و برای کروموبلاستومایکوز زیرجلدی است. ایتراکونازول یک داروی جایگزین برای درمان عفونت های ناشی از آسپرژیلوس، کوکسیدیوئیدس، کریپتوکوک و هیستوپلاسما است. در کاندیدیاز مری، ایتراکونازول علیه برخی از سویه های مقاوم به فلوکونازول

فعال است. همچنین ایتراکونازول در درماتوفیتوزها (به ویژه اونیکومایکوز) مؤثر است.

(د) ووریکونازول: این یک آژول جدید با طیف ضدقارچ وسیع تر از ایتراکونازول است. ووریکونازول داروی انتخابی برای درمان آسپرژیلوس مهاجم است؛ براساس برخی مطالعات، کارایی آن بیش از آمفوتریسین B می باشد. ووریکونازول داروی جایگزین در درمان کاندیدیما است و در افراد مبتلا به ایدز، برای درمان ازوفازیت و استوماتیت کاندیدی به کاررفته است. هنوز تحقیقات بیشتر برای تعیین کاربردهای بالینی و عوارض جانبی این دارو لازم است.

عوارض جانبی آژول ها عبارتند از استفراغ، اسهال، بشورات و گاه سمیت کبدی (به ویژه در افراد مبتلا به بیماری کبدی زمینه ای). کتوکونازول لیزوزیم های سیتوکروم P450 کبدی را مهار می کند و می تواند سطح پلاسمایی سایر داروها، از جمله داروهای ضد انعقاد، سیکلوسپورین، داروهای خوارکی کاهنده قندخون و فنی توئین را کاهش دهد. اگر سیزاپرید هم زمان با کتوکونازول تجویز شود، همین مهار متابولیسم دارو، عوارض قلبی شدیدی ایجاد خواهد کرد. مهار لیزوزیم های سیتوکروم P450 توسط کتوکونازول، ساخت استروئیدهای آدرنال و گونادی را مختل می کند و ممکن است به بزرگی پستان، قاعدگی نامنظم و نازایی منجر شود. به نظر می رسد تأثیر آژول های جدید بر سیتوکروم P450 قارچ، انتخابی تر باشد. هرچند احتمال ایجاد اختلالات درون ریز با مصرف این داروها کمتر از کتوکونازول است، تأثیر مهاری آنها بر آنزیم های کبدی دخیل در متابولیسم دارو می تواند تداخلات دارویی را ایجاد کند. ووریکونازول در بیش از ۳۰٪ بیماران به دلایل ناشناخته، اختلال دید گذرا ایجاد می کند. این دارو برای مصرف در دوران بارداری، در گروه D جای می گیرد.

(د) کاسپوفانجین

کاسپوفانجین متعلق به گروه جدیدی از داروهای ضدقارچ موسوم به اکینوکاندین است. این

دارو که از راه وریدی تجویز می شود، به طور گسترده در بافت ها توزیع می گردد، متابولیسم آن عمدتاً بر عهده کبد است و نیمه عمر آن ۸ تا ۱۲ ساعت می باشد.

این دارو یک اثر ضدقارچ منحصر به فرد دارد، زیرا ساخت بتا (۱-۲) گلیکان را مهار می کند که جزء ضروری در دیواره سلولی قارچ است.

اگرچه این دارو علیه کاندیدا مؤثر است، در حال حاضر استفاده از این دارو فقط برای درمان آسپرژیلوس مهاجم مجاز است.

این دارو تقریباً بدون عارضه جانبی است؛ فقط واکنش های خفیف مرتبط با انفوزیون و سردرد گزارش شده است.

داروهای سیستمیک برای عفونت های قارچی

سطحی

(الف) گریزئوفولوین

جذب خوراکی گریزئوفولوین به وضعیت فیزیکی دارو بستگی دارد (فرمولاسیون بسیار ریز بهتر جذب می شود) و مصرف آن همراه با غذاهای چرب، به جذب کمک می کند. این دارو به لایه شاخی پوست می رسد و در آنجا به کراتین متصل می شود. دارو از راه صفراف دفع می شود.

گریزئوفولوین عملکرد میکروتوبول را در درماتوفیت ها مختل و ساخت و پلیمریزه شدن اسیدهای نوکلئیک را مهار می کند. دارو با یک ارگانسیم وابسته به انرژی به درماتوفیت های حساس وارد می شود و مقاومت به واسطه کاهش این انتقال روی می دهد.

گریزئوفولوین در درماتوفیتوزهای شدید پوست، مو و ناخن به کار می رود. عوارض جانبی عبارتند از سردرد، گیجی، تحریک گوارشی، حساسیت به نور و تغییر در عملکرد کبد. گریزئوفولوین نباید به بیماران مبتلا به پورفیری تجویز شود. گریزئوفولوین زیست دستیابی وارفارین را

کم کرده و اثر ضد انعقادی آن را کاهش می‌دهد، همچنین ممکن است واکنش‌های شبیه دی‌سولفیرام در صورت مصرف اتانول ایجاد کند.

ب) تربینافین

: تربینافین اسکوالن اپوکسیداز (یک آنزیم قارچ) را مهار می‌کند. در پی مصرف آن، اسکوالن در داخل قارچ به حد سمی می‌رسد و ساخت ارگوسترول را مختل می‌کند. تربینافین قارچ کش است.

: تربینافین (همانند گریزئوفلووین) در کراتین تجمع می‌یابد، ولی تأثیر آن در اونیکومایکوز بسیار بیشتر از گریزئوفلووین است. عوارض جانبی آن عبارتند از ناراحتی گوارشی، بشورات، سردرد و اختلالات چشایی. تربینافین سیتوکروم P450 را مهار نمی‌کند. این دارو را نباید در افراد مبتلا به بیماری کبدی تجویز کرد.

ج) آزول‌ها

این داروها (به جز ووریکونازول) از راه خوراکی برای درمان درماتوفیتوزها به کار می‌روند. تجویز متناوب ایتراکونازول به همان اندازه تجویز پیوسته در اونیکومایکوزها مؤثر است زیرا این دارو تا چندین ماه در ناخن باقی می‌ماند. در اغلب موارد، بعد از یک هفته تجویز دارو، سه هفته دارو تجویز نمی‌شود. مزایای این شیوه درمان عبارتند از عوارض جانبی و هزینه کمتر. از همین شیوه می‌توان در رابطه با تجویز فلوکونازول و تربینافین استفاده کرد.

داروهای موضعی برای عفونت‌های قارچی

سطحی

چند داروی ضدقارچ برای درمان موضعی عفونت‌های سطحی ناشی از کاندیدا آلبیکانس و درماتوفیت‌ها در دسترس است. نیستاتین یک آنتی‌بیوتیک پلی‌ان (با ساختمان مشابه آمفوتریسین) است که با اتصال ارگوسترول، غشاهای قارچ را

تخریب می‌کند. نیستاتین خوراکی برای درمان قارچ‌های گوارشی در افراد مبتلا به ضعف ایمنی تجویز می‌شود. سایر داروهای ضدقارچ موضعی عبارتند از ترکیبات آزول (میکونازول، کلوتریمازول) و داروهای غیرآزول (هالوپروگین، تولنفتات، اسیدآندسیلینیک) [۱].

داروهای ضدقارچ و پرواز

امکان استفاده از این داروها در کارکنان پروازی حین انجام وظایف پروازی را در دو بخش نظامی (Military) و غیرنظامی (Civil) مورد بررسی قرار می‌دهیم. در بخش نظامی استانداردهای نیروی هوایی کانادا و در بخش غیرنظامی استانداردهای Federal Aviation Administration (FAA) ذکر می‌شود. لازم به ذکر است که در نهایت تصمیم‌گیری با توجه به بیماری، شرایط بالینی فرد و شغل پروازی به عهده پزشک هوایی می‌باشد.

امکان مصرف در بخش نظامی (Military)

براساس استانداردهای نیروی هوایی کانادا امکان مصرف تربینافین (Lamasil)، فلوکونازول (Dilfucan) و سایر داروهای ضدقارچ به منظور درمان عفونت‌های قارچی ناخن در کارکنان پروازی وجود دارد.

مشکلات گوارشی شایع‌ترین عارضه جانبی می‌باشد. امکان مصرف این داروها در کارکنان پروازی پس از یک هفته مصرف در زمین (گراندی) و نداشتن عوارض جانبی در غیرخلبانان امکان‌پذیر است و خلبانان طی درمان حتی در صورت داشتن کمک‌خلبان و یا به عنوان کمک‌خلبان نباید پرواز کند [۲].

امکان مصرف در بخش غیرنظامی (Civil)

FAA به طور معمول به کارکنان پروازی اجازه مصرف خوراکی داروهایی مانند گریزئوفلووین (Gris-PEG)، تربینافین (Lamisil) و ایتراکونازول (Sporanox) را برای درمان عفونت‌های مزمن قارچی ناخن در صورت عدم وجود عوارض

جانبی و درمان می‌دهد [۳].
 لازم به ذکر است که همانند سایر بیماری‌ها در صورت وجود
 تهدیدکننده‌ی حیات باشد تصمیم‌گیری در مورد امکان پرواز
 کارکنان پروازی در وهله اول براساس شدت بیماری و بعد نوع
 داروی مصرفی بوده و برعهده پزشک هوایی می‌باشد.
 بیماری‌های سیستمیک قارچی که خود بیماری بالقوه خطرناک و

References

1. Katzung G. Pharmacology: Examination and board review. McGraw Hill, 7th ed; 2005.
2. Medication Information, January 8, 2005, Available from: <http://www.aviationmedicine.com/meds.htm>.
3. MEDICATIONS AND AIRCREW, Available from: <http://www.dciem.dnd.ca/medical/meds-e.html>.

Anti fungal drugs & flight

Fungal Infections are common and can be local or systemic. Due to their resistance to common antibiotics there are few drugs for systemic fungal infections. A complete knowledge of antifungal medications is necessary regarding the critical conditions of flight.

In the military section: The Canadian Air force allows the use of oral antifungals like terbinafin and fluconazole for non pilots if no adverse reactions occur after being grounded for one week. Pilots who use these drugs don't receive the permission for flight even as copilot or with copilot assistance.

In the civil section: FAA allows the use of oral antifungals like terbinafin, griseofulvin and itraconazole for the treatment of chronic onychomycoses in the absence of adverse effects.

It is noteworthy that in the presence of systemic fungal infections which are potentially life threatening, the decision about the flight status depends firstly on the severity of the disease and secondly on the type of medication; and is the duty of the flight surgeon.

Key words: Antifungal drugs, Flight, Civil, Military.

Ghazizadeh K, M.D.

IRIAF health Administration