

مروری بر داروهای ضد قارچی و تجویز به صورت منوترایی و ترکیبی در درمان بیماری‌های

قارچی مهاجم

امیر آراسته‌فر*^۱، پرینا بدیعی^۲

خلاصه

عفونت‌های قارچی مهاجم یکی از مشکلات در حال گسترش در بیمارستان‌ها و مراکز درمانی می‌باشند که میزان مرگ و میر بالایی دارند. این عفونت‌ها معمولاً در افراد با سیستم ایمنی ضعیف ایجاد می‌شود. هدف از این نوشتار مروری اجمالی بر داروهای ضد قارچی و تجویز آنها در شایع‌ترین بیماری‌های قارچی مهاجم می‌باشد. داروهای ضد قارچی شامل چهار گروه پلی‌ین‌ها، آزول‌ها، اکینوکاندین‌ها و داروهای مؤثر بر سنتز DNA و RNA می‌باشند. آمفوتریسین B یکی از مهم‌ترین داروهای ضد قارچی است که فعالیت زیادی بر علیه گونه‌های آسپرژیلوس، کاندیدا و موکور دارد ولی به علت عوارض جانبی زیادی که دارد، برای پروفیلاکسی استفاده نمی‌شود. فرمولاسیون لیپیدی این ترکیب دارای اثرات سمی کمتری می‌باشد. داروهای خانواده آزول‌ها، فعالیت‌های گسترده‌ای علیه طیف وسیعی از قارچ‌های رشته‌ای و گونه‌های کاندیدا دارند. در افراد مستعد ابتلا به عفونت آسپرژیلوسی برای پروفیلاکسی و درمان اولین درامی پیشنهادی وروکونازول است. پوساکونازول یک آزول خوراکی برای درمان موکورمایکوزیز می‌باشد. ۵-فلوسایتوزین داروهای مؤثر بر سنتز DNA می‌باشند که به صورت روتین برای درمان بیماری منتزیت کریپتوکوکی مورد استفاده قرار می‌گیرند. جدیدترین خانواده عوامل ضد قارچی اکینوکاندین‌ها (کسپوفانژین، آنیدولافانژینو میکافانژین) می‌باشند که در درمان کاندیداها مؤثر بوده و می‌توانند جایگزین مناسبی برای آزول‌ها به‌شمار آیند. برای درمان عفونت‌های قارچی مهاجم انواع مختلف داروهای ضد قارچی وجود دارد. بهترین روش درمانی تا امروز استفاده از دارو به صورت منوترایی بوده است ولی برای جلوگیری از عوارض دارویی یک دارو با دوز بالا و یا جلوگیری از مقاومت، استفاده از ترکیب چند داروی ضد قارچی در حال بررسی است. واژه‌های کلیدی: پلی‌ین‌ها، آزول‌ها، اکینوکاندین‌ها، آمفوتریسین، فلوکونازول

۱- کارشناس ارشد بیوتکنولوژی، مرکز تحقیقات استاد البرزی، بیمارستان نمازی شیراز ۲- دانشیار قارچ‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

* نویسنده مسؤول، آدرس پست الکترونیک: a.arastefar@yahoo.com

دریافت مقاله: ۱۳۹۴/۲/۸ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۹۴/۱۱/۷ پذیرش مقاله: ۱۳۹۴/۱۲/۳

مقدمه

سیستم ایمنی در برخی بیماران با درمان آنها ارتباط مستقیمی داشته و غیر قابل اجتناب می‌باشد. هدف از این نوشتار مروری اجمالی بر داروهای ضد قارچی و تجویز آنها در شایع‌ترین بیماری‌های قارچی مهاجم می‌باشد.

طبقه‌بندی داروهای ضد قارچی همراه با مکانیسم اثر آنها تعداد داروهای ضد قارچی برای درمان عفونت‌های قارچی مهاجم در سال‌های اخیر افزایش یافته است، با وجود این در حال حاضر تعداد کمی داروی ضد قارچی مورد تأیید در بازار وجود دارد (۲،۴). داروهای جدید باید از لحاظ ایجاد واکنش با سایر داروها، میزان سمیت و نقش آنها در درمان مورد بررسی قرار گیرند که خود یک فرآیند زمان‌بر می‌باشد. از طرفی دیگر لازم است که پزشکان با داشتن دانش لازم در زمینه فارموکاینتیک و فارمودینامیک به بهبود اثر داروهای جدید کمک نمایند. نگرانی دیگری که در مورد داروهای جدید وجود دارد گران بودن آنها است. لیست داروهای مورد استفاده همراه با مکانیسم اثر آنها در جدول ۱ نشان داده شده است.

عفونت‌های قارچی مهاجم (Invasive fungal infections: IFI) یکی از مشکلات در حال گسترش در بیمارستان‌ها و مراکز درمانی می‌باشند که میزان مرگ و میر بالایی دارند. اسپوره‌های قارچی با غلظت زیاد در هوا وجود دارند ولی این عفونت‌ها معمولاً در افراد با سیستم ایمنی طبیعی رخ نمی‌دهند، و در افرادی که نقص سیستم ایمنی دارند مانند گیرندگان پیوند سلول‌های بنیادی هماتوپویتیکی و بیمارانی که دارای تومورهای بدخیم هستند، بیماران پیوندی و بیماران مبتلا به انواع آلرژی که از داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی (مانند کورتیکواستروئیدها) استفاده می‌کنند، ظاهر می‌شوند. بیمارانی که دارای جراحی در بافت‌های جلدی مخاطی به همراه شمارش پائینی از گرانولوسیت‌ها هستند و همچنین بیمارانی که در بخش‌های مراقبت‌های ویژه بستری هستند، به میزان بیشتری به عفونت‌های قارچی مهاجم مبتلا می‌شوند (۱-۳). اگر این شرایط به مدت طولانی در یک فرد وجود داشته باشد، در این حالت خطر ابتلا افزایش بیشتری خواهد یافت. متأسفانه سرکوب کردن

جدول ۱. ترکیبات ضد قارچی همراه با مشتقات و مکانیسم اثر آنها

خانواده دارویی	مشتقات	مکانیسم اثر
پلی‌ین‌ها	آمفوتریسین ب، لیپوزومال آمفوتریسین ب، دی‌اکسی‌کولات آمفوتریسین ب و نیستاتین	اتصال به ارگوسترول و تداخل در انسجام غشای پلاسمایی
آزول‌ها	فلوکونازول، کتوکونازول، وروکونازول، ایتراکونازول، راوکونازول و پوساکونازول	مهار آنزیم سیتوکروم تولیدکننده ارگوسترولی
داروهای مؤثر بر سنتز DNA و RNA	۵ فلوروسیتوزین گریزوفولوین	مهار سنتز DNA، RNA و پروتئین اتصال به توبولین و عدم تشکیل میکروتوبول
اکینوکاندین‌ها	کسیوفانزین، میکافانزین، آنیدولا فانزین	مهار سنتز ترکیب اصلی ۱ و ۳ بتا دی گلوکان دیواره سلولی قارچی

تاریخچه داروهای ضد قارچی و مکانیسم اثر آنها

خانواده پلی‌ین‌ها

آمفوتریسین ب یکی از مهم‌ترین داروهای ضدقارچی از زمان معرفی آن در سال ۱۹۵۰ می‌باشد. این دارو نسبت به داروهای دیگر از خانواده پلی‌ین‌ها از سمیت کمتری برخوردار می‌باشد و داروهای دیگر این خانواده مانند نیستاتین به دلیل اثرات سمی در درمان تعداد خاصی از بیماری‌های قارچی و به صورت موضعی استفاده می‌شوند. نیستاتین سبب کاهش عفونت‌های سطحی به ویژه گونه‌های کاندیدا می‌شود. این دارو از طریق دستگاه گوارش جذب نشده و برای درمان عفونت سیستمیک ارزشی ندارد. داروهای موجود در این خانواده از طریق اتصال به ارگوسترول موجود در غشای سلولی قارچ موجب تداخل در نفوذپذیری غشا و در نهایت مرگ قارچ می‌شوند. تا به امروز آمفوتریسین ب به عنوان وسیع‌الطیف ترین دارو شناسایی شده است که علیه بسیاری از قارچ‌های رشته‌ای و مخمری تأثیرگذار می‌باشد. در سال ۱۹۹۰ فرمولاسیون لیبیدی این ترکیب به صورت‌های آمفوتریسین ب کمپلکس، لیپوزومال آمفوتریسین ب و آمفوتریسین ب کلوییدال به بازار معرفی شدند که دارای اثرات سمی کمتری بودند (۵). فعالیت این زیرمجموعه دارویی از لحاظ وسعت طیف مشابه با داروی آمفوتریسین ب موجود بوده ولی میزان سمیت کلیوی آنها کاهش یافته است (۵). شایان ذکر است که سلول‌های قارچی غنی از استرول و سلول‌های پستانداران غنی از کلسترول می‌باشد، بنابر این، این داروها اثرات سوء فراوانی روی سلول‌های میزبان دارند.

آمفوتریسین ب دارویی است که فعالیت زیادی بر علیه گونه‌های آسپرژیلوس، کاندیدا و موکورمایکوزیز دارد ولی به علت عوارض جانبی زیادی که دارد برای پروفیلاکسی

استفاده نمی‌شود. یکی از مهم‌ترین مشکلات در ارتباط با استفاده از عوامل ضدقارچی ایجاد سویه‌های مقاوم به این ترکیبات می‌باشد. در مورد ترکیبات پلی‌ینی مانند آمفوتریسین ب سویه‌های مقاومی وجود دارند که می‌توانند نوع ترکیب غشای پلاسمایی استرولی خود را تغییر داده و بنابراین از ایجاد کمپلکس بین ارگوسترول و ترکیب پلی‌ینی جلوگیری به عمل آورند (۶). از طرفی دیگر، آنزیم‌های خنثی‌کننده آمفوتریسینی در برخی از سویه‌های بالینی مقاوم شناسایی شده‌اند (۷).

خانواده آزول‌ها

در سال ۱۹۷۹ اولین داروی سیستمیک آزول با نام کتوکونازول وارد بازار شد. داروهای خانواده آزولی با استفاده از مهار فرآیند دمتیله شدن لانوسترول از تولید ارگوسترول جلوگیری به عمل می‌آورند. بعد از کتوکونازول به ترتیب فلوکونازول، ایتراکونازول و وریکونازول نیز وارد بازار شدند. دیگر اعضای جدید این خانواده شامل پساکونازول، راوو کونازول و باوونازول‌ها می‌باشند که هر یک از آنها خود دارای طیف‌های مخصوصی در زمینه عملکردی و فعالیتی هستند. انواع جدیدتری از آزول‌ها دارای فعالیت‌های گسترده‌ای علیه طیف وسیعی از قارچ‌های رشته‌ای و گونه‌های کاندیدا می‌باشند (۸،۹). پسوکونازول یک تری آزول با طیف وسیع است که دارای خاصیت ضد قارچی بر علیه قارچ‌های خانواده آسپرژیلوس و موکورمایکوزیز می‌باشد و استفاده از آن در بیماران نوتروپنیک باعث کاهش میزان عفونت به انواع بیماری‌های قارچی مهاجم و کاهش میزان مرگ و میر در بیماران در معرض خطر می‌شود (۱۰). هنگام مصرف این دارو باید میزان تداخل دارو با داروی وینکریستین و سیکلوفوسفامیدها و

مورد ترکیبات آزولی با مکانیسم‌های متفاوتی وجود دارد. مهم‌ترین مکانیسم مقاومت نسبت به داروهای خانواده آزول‌ها، در مخمرها مانند کاندیدا گلابراتا تغییر در ژن CgERG11 که آنزیم هدف داروهای خانواده آزول‌ها را کد می‌کند و ژن‌های CgCDR1 و CgCDR2 که اثر روی پمپ‌های انتشار مواد سلولی دارند می‌باشد. همچنین در قارچ‌های رشته‌ای مقاومت با مهار سنتز آنزیم‌های تولید کننده ارگوسترول و اثر روی CYP51 ایجاد می‌گردد (۱۲،۱۳).

داروهای مؤثر بر سنتز DNA و RNA

خانواده دیگر عوامل ضد قارچی دارای مکانیسم داخل سلولی بوده که می‌توانند در فرآیند همانندسازی DNA و ساخت پروتئین مداخله ایجاد نمایند و با ایجاد اختلال در روند تقسیم سلولی از تکثیر سلول‌های قارچی جلوگیری به‌عمل آورند. ۵-فلوسایتوزین (5-FC) یک ترکیب پیریمیدینی بوده که توسط دو آنزیم سیتوزین پرمیاز و سیتوزین دامیناز قارچی تبدیل به ترکیب ۵-فلورویوراسیل شده و از عمل آنزیمی تیمیدیل سنتتاز جلوگیری به‌عمل آورده و در نهایت باعث کدشدن نادرست مولکول mRNA می‌شود (۱۴). این ترکیبات نه تنها توسط سلول‌های باکتریایی دستگاه گوارشی جذب شده و باعث ایجاد اسهال و استفراغ می‌شوند، بلکه به دلیل احتمال ایجاد انواع جهش یافته آنزیم‌های سیتوزین کانورتاز و سیتوزین پرمیاز بایستی از تجویز آنها به‌تنهایی جلوگیری و همراه با دیگر ترکیبات استفاده نمود (۱۴). این داروها همراه با رژیم‌های دارویی ضد قارچی معرفی شده به‌صورت روتین برای درمان بیماری مننژیت کریپتوکوکی مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱۵). متأسفانه به دلیل سمیت بالا و ایجاد

داروهای که به‌وسیله سیتوکروم p450 در کبد متابولیزه می‌شوند، در نظر گرفته شود. همچنین ذکر این نکته قابل اهمیت است که جذب این دارو همراه غذاهای پرچرب بهتر است. بنابراین بیمارانی که نمی‌توانند جذب چربی داشته باشند سطح این دارو در خونشان به مقدار مورد نیاز نمی‌رسد.

وروکونازول بر علیه‌های آسپرژیلوس دارویی مؤثری است ولی روی گونه‌های موکور مؤثر نیست. وروکونازول در درمان عفونت‌های آسپرژیلوزیز مهاجم ترجیح داده می‌شود. ایتراکونازول بر علیه خانواده آسپرژیلوس‌ها عمل کرده ولی در جلوگیری از عفونت قارچی مهاجم به‌صورت محلول خوراکی با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم، دو بار در روز مؤثر است. جذب ایتراکونازول با میزان اسیدیتته دستگاه گوارش و تغذیه در ارتباط است. فرم کپسول خوراکی کمتر مؤثر است (۱۱). تداخل دارویی شدیدی با مصرف بعضی داروهای شیمی درمانی مانند سیکلوفوسفامیدها و وینکا آلكالوئید دارد و هنگام مصرف این داروها مصرف آن باید قطع شود. باید از مصرف ایتراکونازول در افرادی که سابقه بیماری قلبی مادرزادی دارند و آنتراسیکلین و یا دوز بالای سیکلوفوسفامید می‌گیرند دوری جست. مصرف داروهای پسوکونازول و وروکونازول و ایتراکونازول برای پیشگیری در افرادی که شیمی درمانی می‌شوند توصیه نمی‌شود (۱۱) زیرا متابولیزه شدن در کبد صورت می‌گیرد. بعضی از متخصصین برای دوری جستن از عوارض دارویی در افراد در معرض خطر یک هفته قبل از شیمی درمانی این داروها را قطع می‌کنند تا از خون پاک شوند و بعد از شیمی درمانی دوباره تجویز می‌کنند. در این مدت از آمفوتریسین ب و یا داروهای خانواده اکینوکاندین‌ها استفاده می‌شود. مقاومت دارویی در

روی خانواده آسپرژیلوس خاصیت ممانعت از رشد یا فانژیستاتیک دارند (۱۸). در مورد افرادی که دچار عفونت اولیه به آسپرژیلوس یا کولونیزاسیون بالای کاندیدا (مثلاً در دستگاه گوارش) می‌باشند، استفاده از کسپوفانجین می‌تواند مؤثر واقع شود (۱۹). اکینوکاندین‌ها عوامل مؤثری در درمان کاندیداها بوده و می‌توانند جایگزین مناسبی برای آزول‌ها به‌شمار آیند (۱۹،۲۰).

ذکر این نکته ضروری است که کسپوفانژین و سایر داروهای خانواده اکینوکاندین‌ها بر علیه کریپتوکوکوس نئوفورمانس، تریکوسپورون، فوزاریوم و قارچ‌های رشته‌ای غیر از آسپرژیلوس و بعضی از گونه‌های کاندیدا مانند کاندیدا پاراپسیلوپسیس، کاندیدا روگوسا و کاندیدا گیلرموندای مؤثر نیستند (۲۱). در حقیقت با توجه به میزان سمیت بالای مشتقات آمفوتریسینی و حداقل مساوی بودن تأثیرات کسپوفانجین با این مشتقات بهتر است که در درمان عفونت‌های قارچی مهاجم و تب با منشأ نامشخص در بیماران دریافت‌کننده سلول‌های بنیادی کسپوفانجین، به‌عنوان یک عامل ضدقارچی در نظر گرفته شود (۲۲،۲۳). مقاومت نسبت به این دارو از طریق تغییر در شکل سه بعدی پروتئین موجود در آنزیم‌های سازنده گلوکان می‌باشد که میل ترکیبی اتصال به این دارو را کاهش می‌دهد (۲۴).

پروفیلاکسی و درمان با توجه به عوامل اتیولوژیک بیماری‌های قارچی

نتایج مطالعه بر روی بیماران بستری شده در بخش‌های مراقبت ویژه ۷۵ کشور نشان می‌دهد که از ۱۲۶۵ مرگ رخ داده ۱۹٪ از پاتوژن‌های درگیر مربوط به قارچ‌ها بوده است، که شایع‌ترین عامل گونه‌های کاندیدا و به‌دنبال آن آسپرژیلوس گزارش شده است (۱،۲۵). پروفیلاکسی اولیه

سویه‌های مقاوم، این دارو به‌صورت مونوتراپی برای درمان عفونت‌های قارچی مورد استفاده قرار نمی‌گیرد (۱۵،۱۶). دیگر مشتق موجود در این خانواده مربوط به گریزوفولوین می‌باشد که این ترکیب از اتصال توبولین‌ها هنگام تقسیم سلولی و ایجاد میکروتوبول‌ها جلوگیری به‌عمل می‌آورد. این دارو در کراتوسیت‌ها تجمع یافته و بنابراین فقط در موارد عفونت‌های درماتوفیتی غیرمهاجم استفاده می‌شود. مشاهده شده است که گریزوفولوین می‌تواند اثر مهارکنندگی روی سلول‌های سرطانی نیز داشته باشد، به‌همین دلیل به‌عنوان یک آدجوانت همراه با دیگر ترکیبات ضد سرطانی در درمان سرطان سینه کاربرد دارد (۱۷).

خانواده اکینوکاندین

جدیدترین خانواده عوامل ضدقارچی اکینوکاندین‌ها می‌باشند. کسپوفانژین به‌عنوان اولین داروی ضدقارچی از این خانواده وارد بازار شد. چند سال بعد دو داروی دیگر با نام‌های میکافانژین و آنیدولا فانژین وارد بازار شدند. اکینوکاندین‌ها می‌توانند آنزیم تولیدکننده بتا دی گلوکان را مهار نموده و در نهایت با ایجاد اختلال در سنتز دیواره سلولی عامل قارچی را در مقابل پدیده اسمز ناتوان سازند. بنابراین عفونت‌هایی را مورد هدف قرار می‌دهند که در ساختار دیواره خود مقدار بیشتری از این ترکیب را دارا می‌باشند و به‌همین دلیل نسبت به خانواده پلی‌ین‌ها و آزول‌ها دارای طیف مصرفی کوچکتری هستند. در نهایت چون اکینوکاندین‌ها ترکیباتی از قارچ‌ها را مورد هدف قرار می‌دهند که در سلول‌های پستانداران وجود ندارند، بنابراین دارای خاصیت سمی خیلی پایینی نیز هستند. این داروها روی خانواده کاندیداها اثرات فونژیسیدال یا کشندگی و

در بیماران در معرض خطر برای جلوگیری از عفونت قارچی (کاندیدایی و آسپرژیلوسی) در مطالعات زیادی توصیه شده است. کاندیدیازیز مهاجم شامل کاندیدمیا، کاندیدیازیز گسترش یافته به عمق اعضای درگیر و کاندیدیازیز پخش شونده مزمن می‌باشند. کاندیدمیا مهم‌ترین عفونت قارچی بیمارستانی می‌باشد (۲۵). در یک مطالعه ملی در آمریکا گونه‌های کاندیدا چهارمین عامل عفونت خونی در بخش‌های مراقبت‌های ویژه اعلام شد (۲۵). میزان مرگ و میر در ابتلا به این عارضه نیز ۶۰-۳۹٪ گزارش شده است (۲۶). در زمانی که پروفیلاکسی بر ضد کاندیدا نیاز باشد توصیه می‌شود از فلوکونازول به‌علت موجود بودن فرم‌های خوراکی و وریدی، تحمل بهتر برای بیماران و مقرون به صرفه بودن استفاده شود. این دارو تداخل کمتری با داروهای دیگر که توسط بیماران مصرف می‌شود دارد. ولی استفاده از ایتراکونازول، وروکونازول، پوساکونازول، میکافانژین و کسپوفانژین نیز توصیه می‌شود (۲۷، ۲۸). زمانی که عفونت با گونه‌های مقاوم مخصوصاً کاندیدا کروزئی و کاندیدا گلابراتا وجود دارد و زمانی که احتمال عفونت با قارچ‌های رشته‌ای مثل آسپرژیلوس وجود دارد مصرف فلوکونازول توصیه نمی‌شود. کلیه داروهای که برای قارچ‌های رشته‌ای استفاده می‌شوند روی انواع کاندیدا هم مؤثر هستند ولی فلوکونازول خاصیت ضد قارچی رشته‌ای ندارد (۲۹). در چنین حالاتی ترجیح داده می‌شود از پوساکونازولو یا وروکونازول برای پروفیلاکسی بر علیه قارچ‌های رشته‌ای استفاده شود (۲۹).

گونه آسپرژیلوس جزو قارچ‌های رشته‌ای بوده که می‌تواند در افراد دارای نقص ایمنی عفونت‌های مرگباری را به‌وجود آورد. این عوارض می‌توانند از عفونت‌های موضعی ریوی و سینوس‌ها تا ایجاد واکنش‌های آلرژیک ناشی از

تنفس اسپورو بیماری‌های سیستمیک متغیر باشند. اسپوره‌های این قارچ در نقاط مختلفی پراکنده و تجزیه مواد را انجام می‌دهند. در میان گونه‌های مختلف آسپرژیلوس، گونه‌های آ. فومیگاتوس، آ. فلاووس و آ. ترئوس به‌عنوان عوامل پاتوژنیک اصلی شناسایی شده‌اند (۳۱، ۳۰). پروفیلاکسی بر ضد آسپرژیلوس به‌ویژه در بیمارانی که لوکمیا میلوئیدی حاد و یا سندرم میلودیس پلاژیا دارند و تحت شیمی درمانی هستند توصیه می‌شود (۳۱). در افراد مستعد ابتلا به عفونت آسپرژیلوسی برای پروفیلاکسی و درمان اولین داروی پیشنهادی وروکونازول است (۸). با توجه به اثربخشی و سمیت پایین ترکیب لیپوزومال آمفوتریسین B و به‌دلیل اثربخش بودن آن در درمان آسپرژیلوزیس استفاده از این دارو نیز توصیه شده است (۵).

موکورماکوزیز قارچ فرصت طلب دیگری است که در انسان به‌ویژه در افراد دیابتیک و افرادی که دیالیز می‌شوند، ایجاد بیماری در چشم، سینوس‌های بینی و مغز و عفونت ریوی می‌نماید. این ارگانیزم در طبیعت به مقدار زیاد وجود دارد و روی سبزیجات در حال فساد و پوسیده رشد می‌کند. بیماری به‌وسیله این ارگانیزم نادر است مگر در حالاتی که بدن فرد بسیار ضعیف شده باشد (۳۲). مصرف دفراکسامین و آهن به مقدار زیاد شانس ابتلا به این بیماری را افزایش می‌دهد. بیمارانی که پیوند مغز استخوان گرفته‌اند و وروکونازول برای درمان و یا پیشگیری استفاده می‌کنند، کسانی که پیوند کلیه و کبد گرفته‌اند و نوزادانی که قبل از بلوغ به دنیا آمده‌اند در معرض ابتلا به عفونت توسط این قارچ می‌باشند (۳۳، ۳۴). بیماری با آمفوتریسین B لیپوزومال به‌خوبی درمان می‌شود. درمان توام آمفوتریسین B و اکتینوکاندین در موکورمایکوزیز موفقیت‌آمیز گزارش شده است (۳۵) هر چند که مطالعات زیادی لازم

انجام شده است و بیشتر کمک کننده می باشد. علاوه بر اینها گزارش هایی در مورد بیمارانی که به علت شرایط خاص فردی درمان توام شده اند دیده می شود (۴۰، ۴۱).

آمفوتریسین ب به علت وسیع الطیف و در دسترس بودن داروی مناسبی در کلینیک می باشد ولی به علت سمیت نسبتاً بالا در مطالعات زیادی ارزیابی شده است. مطالعات اولیه برای اولین بار نشان داد که ترکیبات آزولی در ترکیب با آمفوتریسین می توانند تأثیرات منفی در حالت *in vivo* و *in vitro* نشان دهند. محققان نتیجه گرفتند استفاده از ترکیبات آزولی همزمان و حتی ۴۸ ساعت قبل از استفاده از ترکیبات پلی ینی می تواند تأثیرات منفی بر جای بگذارد. ادعای فوق بر این اساس استوار بود که ترکیبات آزولی با مهار نمودن تولید ارگوسترول در حقیقت ماده هدف ترکیبات پولینی را به حداقل رسانده و بنابراین تأثیر آنها مشاهده نخواهد شد (۴۲). در پژوهشی در سال ۲۰۰۴ از ۳۱ بیمار پیوند شده مبتلا به آسپرژیلوزیز که مقاوم به درمان با آمفوتریسین ب بودند، در ۱۶ بیمار تحت درمان با وریکونازول و کسپوفانجین، میزان زنده ماندن به میزان ۳ ماه افزایش و میزان مرگ و میر کمتر دیده شده (۴۱). در پژوهشی مصرف همزمان آمفوتریسین ب همراه با فلوسایتوزین با دوزهای متفاوت روی کاندیدا آلیکنس و کریپتو کوکوس نئوفورمانس بررسی شد و هیچگونه اثر آنتا گونیستی مشاهده نگردید (۴۳). همچنین اثر آمفوتریسین ب در ترکیب با فلوکونازول، وریکونازول و کسپوفانجین روی سویه های کلینیکی کاندیدا آلیکنس و کاندیدا پاراپسیلوزیز با استفاده از دو روش *E test* و میکرودایلوشن مورد بررسی قرار گرفت. محققان در ابتدای این تحقیق فرض نمودند که ترکیب کسپوفانجین با ایجاد سوراخ در دیواره سلولی می تواند راه را برای ترکیب آمفوتریسین باز

است تا درمان توام و همزمان چند داروی ضد قارچی تأیید شود. پوساکونازول یک آزول خوراکی است که در درمان موکورمایکوزیز استفاده شده است. مزایای استفاده از این دارو فقط در مصرف خوراکی آن است (۳۶). تا زمانی که فرم تزریقی دارو تهیه نشده است این دارو به عنوان اولین داروی مؤثر بر عفونت موکورمایکوزیز پیشنهاد نمی شود. در این حالت تا زمانی که بیمار علائم بهبودی را نشان دهد بهتر است از آمفوتریسین استفاده شود بعد تا هفته ها پوساکونازول با دوز ۲۰۰ میلیگرم چهار بار در روز (یا ۴۰۰ میلی گرم دو بار در روز) داده شود. غلظت سرمی کمتر یا مساوی ۰/۷ میکروگرم در میلی لیتر سرم پیشنهاد می شود (۳۷). حتی با وجود تشخیص سریع و درمان همزمان به وسیله جراحی و مدیکال تراپی متاسفانه امکان بهبودی کم و میزان مرگ و میر زیاد است.

بررسی مصرف ترکیب همزمان داروهای ضد قارچی در بهبودی بیماران مبتلا به عفونت های قارچی سیستمیک

با ظهور مقاومت دارویی (۳۸، ۳۹) و وجود عوارض جانبی در مصرف بیش از حد یک دارو، بررسی های زیادی در مورد تجویز همزمان داروهای ضد قارچی صورت گرفت. در ابتدا بهتر است تعریف جامعی از بهبودی در عفونت قارچی داشته باشیم. بهبودی بدین صورت تعریف می شود که تمام علائم بیماری به صورت کامل از بین رفته و در بیش از ۹۰٪ افراد زخم های ناشی از مایکوزیز که توسط رادیولوژی شناسایی شده ترمیم شده باشد (۲۳). مطالعات مختلفی در زمینه ارتباط بین آزول ها و ترکیبات پلی ینی در حالت ترکیب درمانی به انجام رسیده است. این مطالعات به دو دسته تقسیم می شوند. دسته اول در محیط آزمایشگاه بر روی نمونه های کلینیکی جدا شده از بیماران بوده است و دسته دوم که بر روی حیوانات آزمایشگاهی

اثر افزایشی این داروها مشاهده شد (۴۹،۵۰). در همان سال در مطالعه دیگری استفاده همزمان این داروها بی تأثیر گزارش شد (۵۱).

در بین مطالعاتی که بر روی بیماران خاص گزارش شده، استفاده از ترکیب دو داروی فلوکونازول و فلوکسازول در دو بیمار با نارسایی کلیوی که دارای کاندیدیازیس حساس و مقاوم به فلوکونازول بودند، دیده می‌شود. در مطالعه مذکور گزارش شده که این ترکیب می‌تواند انتخاب مناسبی برای کاندیدیازیس مقاوم به فلوکونازول باشد (۴۰). در سال ۲۰۰۶ تعداد ۴۰ بیمار پذیرنده پیوند با استفاده از وریکونازول و کسپوفانجین بررسی شدند و گزارش شده که این رژیم می‌تواند در زیرمجموعه‌ای از بیماران خاص دارای آسپرژیلوس مهاجم به صورت مساعدی عمل نماید (۵۲). ترکیب وریکونازول با کسپوفانژین اثر سینرژیک روی آسپرژیلوز ریبوی تولید شده به وسیله آسپرژیلوس فلاووس و آسپرژیلوس نیجر داشته و روی آسپرژیلوس فومیگاتوس اثر کمی داشته است (۵۳). همراهی وریکونازول با آنیدولوفانژین باعث طول عمر بیشتر بیماران مبتلا به آسپرژیلوس مهاجم نسبت به درمان وریکونازول به تنهایی می‌شود (۵۴). ترکیب وریکونازول و کسپوفانژین در درمان بیماران مبتلا به سرطان‌های خونی بهتر از مصرف وریکونازول به تنهایی نبوده است هر چند وریکونازول به تنهایی میزان مرگ و میر کمتری نسبت به کسپوفانژین به تنهایی داشته است (۵۵).

نتیجه‌گیری

هدف از تمام این مطالعات این بوده است که با کمترین عارضه جانبی ناشی از مصرف داروهای ضد قارچی، بالاترین سطح بهبودی در بیماران ایجاد شود. ولی هنوز در

نماید و حتی ترکیب آمفوتریسینی راه را برای ترکیب آزولی باز نموده تا آن را به محل تأثیرگذار خود برساند و بنابراین نایستی اثر آنتاگونیستی در مصرف همزمان داروها مشاهده شود، با این وجود تأثیر آنتاگونیستی مشاهده شد (۴۴).

با ورود داروهای جدیدتر اثرات این داروها نیز بررسی شده است. اثر تجویز وریکونازول و کسپوفانژین به تنهایی و به صورت ترکیبی روی خو کچه عفونی شده با آسپرژیلوس بررسی و نشان داده شده است که ترکیب درمانی این دو دارو می‌تواند به میزان ۱۰۰۰ برابر شمارش کلنی قارچ‌ها را کاهش و به صورت معنی‌داری مرگ و میر را کاهش دهد (۴۵). همچنین اثر این دو دارو بر روی ایزوله کلینیکی آسپرژیلوس به روش استاندارد میکرودیالوژن تحت مطالعه قرار گرفته که میزان سینرژیک برابر ۸۷/۵٪ مشاهده شد و هیچ گونه اثر آنتاگونیستی مشاهده نشد (۴۶). محققین همچنین اثر آنیدولوفانژین همراه با ایتراکونازول، وریکونازول و آمفوتریسین ب روی سویه‌های ایزوله کلینیکی فوزاریوم و آسپرژیلوزیس را آزمایش نموده و گزارش کرده‌اند. مشخص شد که ترکیب بین آنیدولوفانژین و آمفوتریسین ب رابطه غیرمعنی‌دار و ترکیب بین آنیدولوفانژین با دو آزول دیگر اثر سینرژیک روی آسپرژیلوس دارد. این در حالی است که این ترکیبات هیچ کدام اثر معنی‌داری روی فوزاریوم به جا نگذاشتند (۴۷). همچنین نشان داده شد، که ترکیب کسپوفانجین و آمفوتریسین B در حداقل ۵۰٪ نمونه‌های ایزوله کلینیکی آسپرژیلوس و فوزاریوم خاصیت سینرژیک یا افزایشی دارد (۴۸). در این سال همچنین ترکیب بین آنیدولوفانژین و وریکونازول روی گونه‌های آسپرژیلوس حساس و مقاوم به وریکونازول بررسی شد و

غیر از آسپرزیلوس هم کمتر مطالعه شده است که امیدواریم در آینده مطالعاتی انجام شود. بهترین روش درمانی تا امروز استفاده از دارو به صورت منوترایی است ولی برای جلوگیری از عوارض دارویی یک دارو با دوز بالا و یا جلوگیری از مقاومت استفاده از ترکیب چند داروی ضد قارچی در حال بررسی است.

این مورد اختلاف نظر وجود دارد و استفاده از درمان هم زمان چند داروی ضد قارچی می تواند نگرانی هایی را ایجاد نماید. هیچ سیستمی نمی تواند به طور قاطع مصرف همزمان داروها را توصیه نماید. در جمعیت های خاص، مانند بیماران دارای نارسایی کلیوی یا بیماران پیوندی، و اتیولوژی خاص بحث شده است، همچنین در مورد دیگر قارچ های رشته ای

References

1. Badiie P, Alborzi A, Joukar M. Molecular assay to detect nosocomial fungal infections in intensive care units. *Eur J Intern Med* 2011; 22(6): 611-5.
2. Pagano L, Akova M, Dimopoulos G, Herbrecht R, Drgona L, Blijlevens N. Risk assessment and prognostic factors for mould-related diseases in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 (1): 5-14.
3. Badiie P, Kordbacheh P, Alborzi A, Zakernia M, Haddadi P. Early detection of systemic candidiasis in the whole blood of patients with hematological malignancies. *Jpn Infec Dis* 2009; 62(1): 1-5.
4. Matejuk A, Leng Q, Begum MD, Woodle MC, Scaria P, Chou ST, Mixson AJ. Peptide-based antifungal therapies against emerging infections. *Drugs Future* 2010; 35(3): 197.
5. Ng AW, Wasan KM, Lopez-Berestein G. Development of liposomal polyene antibiotics: an historical perspective. *J Pharm Pharm Sci* 2003; 6(1):67-83.
6. Kontoyiannis DP, Lewis RE. Antifungal drug resistance of pathogenic fungi. *Lancet* 2002; 359(9312):1135-44.
7. Blum G, Perkhofer S, Haas H, Schrettl M, Würzner R, Dierich MP, et al. Potential basis for amphotericin B resistance in *Aspergillus terreus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(4): 1553-5.
8. Mikus G, Scholz IM, Weiss J. Pharmacogenomics of the triazole antifungal agent voriconazole. *Pharmacogenomics* 2011; 12(6):861-72.
9. Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN. Antifungal activities of posaconazole, ravuconazole, and voriconazole compared to those of itraconazole and amphotericin B against 239 clinical isolates of *Aspergillus* spp. and other filamentous fungi: report from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program 2000. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(4):1032-7.
10. Duarte RF, López-Jiménez J, Cornely OA, Laverdiere M, Helfgott D, Haider S, et al. Phase 1b study of new posaconazole tablet for prevention of invasive fungal infections in high-risk patients with neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(10):5758-65.
11. Glasmacher A, Prentice A, Gorschlüter M, Engelhart S, Hahn C, Djulbegovic B, et al. Itraconazole prevents invasive fungal infections in neutropenic patients treated for hematologic malignancies: evidence from a meta-analysis of 3,597

- patients. *J Clin Oncol* 2003; 21(24):4615-26.
12. Sanguinetti M, Posteraro B, Fiori B, Ranno S, Torelli R, Fadda G. Mechanisms of azole resistance in clinical isolates of *Candida glabrata* collected during a hospital survey of antifungal resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(2): 668-79.
 13. Mellado E, Garcia-Effron G, Alcazar-Fuoli L, Cuenca-Estrella M, Rodriguez-Tudela JL. Substitutions at methionine 220 in the 14alpha-sterol demethylase (Cyp51A) of *Aspergillus fumigatus* are responsible for resistance in vitro to azole antifungal drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(7): 2747-50.
 14. Dodds ES, Drew RH, Perfect JR. Antifungal pharmacodynamics: review of the literature and clinical applications. *Pharmacotherapy* 2000; 20(11):1335-55.
 15. Vermes A, Guchelaar HJ, Dankert J. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46(2): 171-9.
 16. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2010; 50(3): 291-322.
 17. Lewis RE. Current concepts in antifungal pharmacology. *Mayo Clin Proc* 2011; 86(8): 805-17.
 18. Spanakis EK, Aperis G, Mylonakis E. New agents for the treatment of fungal infections: Clinical efficacy and gaps in coverage. *Clin Infect Dis* 2006; 43(8): 1060-8.
 19. Pfaller MA. Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. *Am J Med* 2012; 125(1 suppl):S3-13.
 20. Kofteridis DP, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Caspofungin-non-susceptible *Candida* isolates in cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65(2):293-5.
 21. Madureira A, Bergeron A, Lacroix C, Robin M, Rocha V, de Latour RP, et al. Breakthrough invasive aspergillosis in allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients treated with caspofungin. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30(6):551-4.
 22. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004; 351(14): 1391-402.
 23. Trenchel R, Ditschkowski M, Elmaagacli AH, Koldehoff M, Ottinger H, Steckel N, et al. Caspofungin as second-line therapy for fever of unknown origin or invasive fungal infection following allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(6): 583-6.
 24. Perlin DS. Resistance to echinocandin-class antifungal drugs. *Drug Resist Updat* 2007; 10(3): 121-30.
 25. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: Analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance

- study. *Clin Infect Dis* 2004; 39(3): 309-17.
26. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: Data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009; 48(12): 1695-703.
 27. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007; 356(4):348-59.
 28. Ethier MC, Science M, Beyene J, Briel M, Lehrnbecher T, Sung L. Mould-active compared with fluconazole prophylaxis to prevent invasive fungal diseases in cancer patients receiving chemotherapy or haematopoietic stem-cell transplantation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Cancer* 2012; 106(10):1626-37.
 29. Girmenia C, Frustaci AM, Gentile G, Minotti C, Cartoni C, Capria S, et al. Posaconazole prophylaxis during front-line chemotherapy of acute myeloid leukemia: a single-center, real-life experience. *Haematologica*. 2012; 97(4):560-7.
 30. Badiie P, Alborzi A, Karimi M, Pourabbas B, Haddadi P, Mardaneh J, Moieni M. Diagnostic potential of nested PCR, galactomannan EIA, and beta-D-glucan for invasive aspergillosis in pediatric patients. *J Infect Dev Ctries* 2012; 13; 6(4):352-7.
 31. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52 (4):56-93.
 32. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005; 41(5):634-53.
 33. Greenberg RN, Scott LJ, Vaughn HH, Ribes JA. Zygomycosis (mucormycosis): emerging clinical importance and new treatments. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17(6):517-25.
 34. Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE, Chamilos G, Healy M, Perego C, et al. Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of *Aspergillus*-active antifungal therapy: a case-control observational study of 27 recent cases. *J Infect Dis* 2005; 191(8): 1350-60.
 35. Reed C, Bryant R, Ibrahim AS, Edwards J Jr, Filler SG, Goldberg R, et al. Combination polyene-caspofungin treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Clin Infect Dis* 2008; 47(3):364-71.
 36. Sun QN, Fothergill AW, McCarthy DI, Rinaldi MG, Graybill JR. In vitro activities of posaconazole, itraconazole, voriconazole, amphotericin B, and fluconazole against 37 clinical isolates of zygomycetes. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(5):1581-2.
 37. Courtney R, Wexler D, Radwanski E, Lim J, Laughlin M. Effect of food on the relative bioavailability of two oral formulations of posaconazole in healthy

- adults. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57(2):218-22.
38. Badiiee P, Alborzi A, Shakiba E, Ziyaeyan M, Rasuli M. Molecular identification and in vitro susceptibility of *Candida albicans* and *C. dubliniensis* isolated from immunocompromised patients. *Iranian Red Cres Med J* 2009; 11(4):391-7.
 39. Badiiee P, Alborzi A. Susceptibility of clinical *Candida* species isolates to antifungal agents by E-test, Southern Iran: A five year study. *Iranian J Microb* 2011; 3 (4): 183-8.
 40. Girmenia C, Venditti M, Martino P. Fluconazole in combination with flucytosine in treatment of fluconazole-Resistant *Candida* infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 46(3):227-31.
 41. Marr KA, Boeckh M, Carter RA, Kim HW, Corey L. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2004; 39(6):797-02.
 42. Schaffner A, Böhler A. Amphotericin B refractory aspergillosis after itraconazole: evidence for significant antagonism. *Mycoses* 1993; 36(11-12): 421-4.
 43. Keele DJ, DeLallo VC, Lewis RE, Ernst EJ, Klepser ME. Evaluation of Amphotericin B and Flucytosine in combination against *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans* using time-killing methodology. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 41(3): 121-6.
 44. Kalkanci A, Dizbay M, Sari N, Yalcin B, Fidan I, Arman D, et al. Fluconazole, caspofungin, voriconazole in combination with amphotericin B. *Cent Eur J Med* 2010; 5(2): 194-7.
 45. Kirkpatrick WR, Perea S, Coco BJ, Patterson TF. Efficacy of caspofungin alone and in combination with voriconazole in Guinea Pig model of invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(8): 2564-8.
 46. Perea S, Gonzalez G, Fothergill AW, Kirkpatrick WR, Rinaldi MG, Patterson TF. In vitro interaction of caspofungin acetate with voriconazole against clinical isolates of *Aspergillus spp.* *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(9): 3039-41.
 47. Philip A, Odabasi Z, Rodriguez J, Paetznick VL, Chen E, Rex JH et al. In vitro synergy testing of anidulafungin and itraconazole, voriconazole, and amphotricin B against *Aspergillus spp.* and *Fusarium spp.* *Atimicrob Agents Chemother* 2005; 49(8): 3572-4.
 48. Arikan S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, Rex JH. In vitro synergy of caspofungin and amphotricin B against *Aspergillus* and *Fusarium spp.* *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(1): 245-7.
 49. Seyedmousavi S, Brüggemann RJ, Melchers WJ, Rijs AJ, Verweij PE, Mouton JW. Efficacy and pharmacodynamics of voriconazole combined with anidulafungin in azole-resistant invasive aspergillosis. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68(2): 385-93.
 50. Jeans AR, Howard SJ, Al-Nakeeb Z, Goodwin J, Gregson L, Warn PA, et al. Combination of voriconazole and anidulafungin for treatment of triazole-resistant *Aspergillus fumigates* in an In vitro model of invasive pulmonary aspergillosis. *Antimicrob agents Chemother* 2012; 56(10): 5180-5.
 51. Planche V, Ducroz S, Alanio A, Bournoux ME, Lortholary O, Dannaoui

- E. In vitro combination of anidulafungin and voriconazole against intrinsically azole-susceptible and Resistant *Aspergillus* spp. *Antimicrob agents chemother* 2012; 56(8): 4500-3.
52. Singh N, Limaye AP, Forrest G, Safdar N, Muñoz P, Pursell K, et al. Combination of voriconazole and caspofungin as a primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipient: A prospective, Multicenter, Observational Study. *Transplantation* 2006; 81(3): 320-6.
53. Zhang M, Su X, Sun WK, Chen F, Xu XY, Shi Y. Efficacy of the combination of voriconazole and caspofungin in experimental pulmonary aspergillosis by different *Aspergillus* Species. *Mycopathologia* 2014; 177(1-2):11-8.
54. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, Rottinghaus ST, Bow EJ, Cornely OA, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015; 162(2):81-9.
55. Raad II, Zakhem AE, Helou GE, Jiang Y, Kontoyiannis DP, Hachem R. Clinical experience of the use of voriconazole, caspofungin or the combination in primary and salvage therapy of invasive aspergillosis in haematological malignancies. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 45(3): 283-8.

A Review of Antifungals and their Mono- and Combination- therapy in the Treatment of Invasive Fungal Infections

Amir Arastefar, M.Sc.^{1*} Parisa Badiiee, Ph.D.²

1. Master of Biotechnology, Alborzi Research Center, Shiraz Namazi Hospital, Shiraz, Iran

2. Associate Professor of Mycology, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

* Corresponding author; e-mail: a.arastefar@yahoo.com

(Received: 27 April 2015 Accepted: 21 Feb. 2016)

Abstract

Invasive fungal infections with high mortality rate are a growing health concern in hospitals and medical centers. The infection usually occurs in people with compromised immune systems. The purpose of this paper is a review of the most commonly prescribed antifungal drugs for invasive fungal diseases.

Antifungals consist of the four main groups; polyenes, azoles, echinocandins and DNA and RNA synthesis inhibitors. Amphotericin B is one of the most significant antifungal agents effective against *Aspergillus*, *Candida* and *Mucor* species, but due to several side effects, it is not used for prophylaxis. Its lipid formulation has lower toxicity. Azoles have an extensive activity against a broad spectrum of filamentous fungi and *Candida* species. Voriconazole is the drug of choice in the prophylaxis and treatment of the patients susceptible to *Aspergillus* infections. Posaconazole is an oral azole used to treat mucormycosis. 5-fluorocytosine is an antifungal drug with intracellular mechanisms that is used routinely for the treatment of cryptococcal meningitis. Echinocandins are the latest family of antifungal agents and include caspofungin, anidulafungin and micafungin. They are effective against *Candida* and can serve as an alternative for azoles. There is a variety of antifungal treatments and monotherapy has been the best; however, to prevent side effects of a medicine with high-dose and resistance, combination treatments are under investigation.

Keywords: Polyenes, Azoles, Echinocandins, Amphotericin B, Fluconazole

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2016; 23(6): 829-842