جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأدوية والمداواة

الأدوية المضادة للفطور
Antifungal drugs

المداواة السريرية - السنة الخامسة

د. سفير حبيب

مقدمة: الأخماج الفطرية (1)

- الفطارات mycoses هي الأمراض الخمجية التي تحدثها الفطور وهي غالباً أمراض مزمنة، وتعتبر من أكثر الأخماج انتشاراً في العالم
- في الولايات المتحدة، تشكو 50 % من النساء بعمر 25 سنة من التهاب الفرج والمهبل بالمبيضات vulvuvaginal candidosis (تكون المبيضات البيض *C. albicans* مسؤولة عن معظم هذه الأخماج)
- تتطور الفطارات بسبب نقص الحواجز الميكانيكية (الجراحات الكبرى، الحروق،..) أو نقص المناعة (الايدز، العلاج الكيماوي، زرع الأعضاء)
- تهاجم الفطور غالباً الجلد والأغشية المخاطية لكنها يمكن أن تصيب أيضاً الأعضاء الداخلية
- قد تكون الفطارات التي تصيب الأعضاء الداخلية صعبة العلاج وأحياناً مهددة للحياة

مقدمة: الأخماج الفطرية (2)

- ازداد حدوث الأخماج الفطرية في العقود الأخيرة لأسباب متعددة:
  - الاستخدام المتزايد لمثبطات المناعة immunosuppressants (زيادة عمليات زرع الأعضاء)
  - الايدز AIDS
  - الداء السكري diabetes
  - المعالجة الكيماوية للأورام
  - المعالجة بـ corticosteroids
  - الصادات واسعة الطيف (القضاء على الفلورا المعوية)
  - يكون داء المبيضات candidosis شائعاً أثناء الحمل
- تعتمد معالجة الأخماج الفطرية على استعمال الأدوية المضادة للفطور واحترام القواعد الصحية والقضاء على منابع الأخماج

(1) Fungal pathogens الفطورالممرضة

- تشكل المبيضات البيض *C. albicans* السبب الأول للأخماج الفطرية، وهي مكون طبيعي في الفلورا المعدية المعوية (توجد عند 50-80 % من الأشخاص السليمين)
- من الفطور الممرضة المهمة سريرياً نذكر أيضاً:
  - النوسجيات Histoplasma
  - الرشاشيات Aspergillus
  - المستخفيات Cryptococcus
- تكون الفطارات الجهازية شائعة عند مرضى الايدز والسرطان والمرضى المعالجين بمثبطات المناعة أو الصادات واسعة الطيف
- تكون الفطارات الجهازية السبب الأول للوفاة عند مرضى السرطان أو المرضى الخاضعين لعمليات زرع الأعضاء

(2) Fungal pathogens الفطورالممرضة

- تشكل المبيضات البيض *C. albicans* السبب الأول للأخماج الفطرية، وهي مكون طبيعي في الفلورا المعدية المعوية تصبح ممرضة في شروط خاصة
- يمكن للفطور أن تصيب أيضاً مناطق أخرى من الجسم:
  - سعفة القدم tinea pedis (قدم الرياضيين athletes' foot)
  - سعفة الأرفاغ t. cruris (inguinalis)
  - سعفة الرأس (الفروة) t. capitis (scalp)
  - سعفة اللحية t. barbae
  - الفطار الظفري onychomycosis

تصنيف الأدوية المضادة للفطور (1)

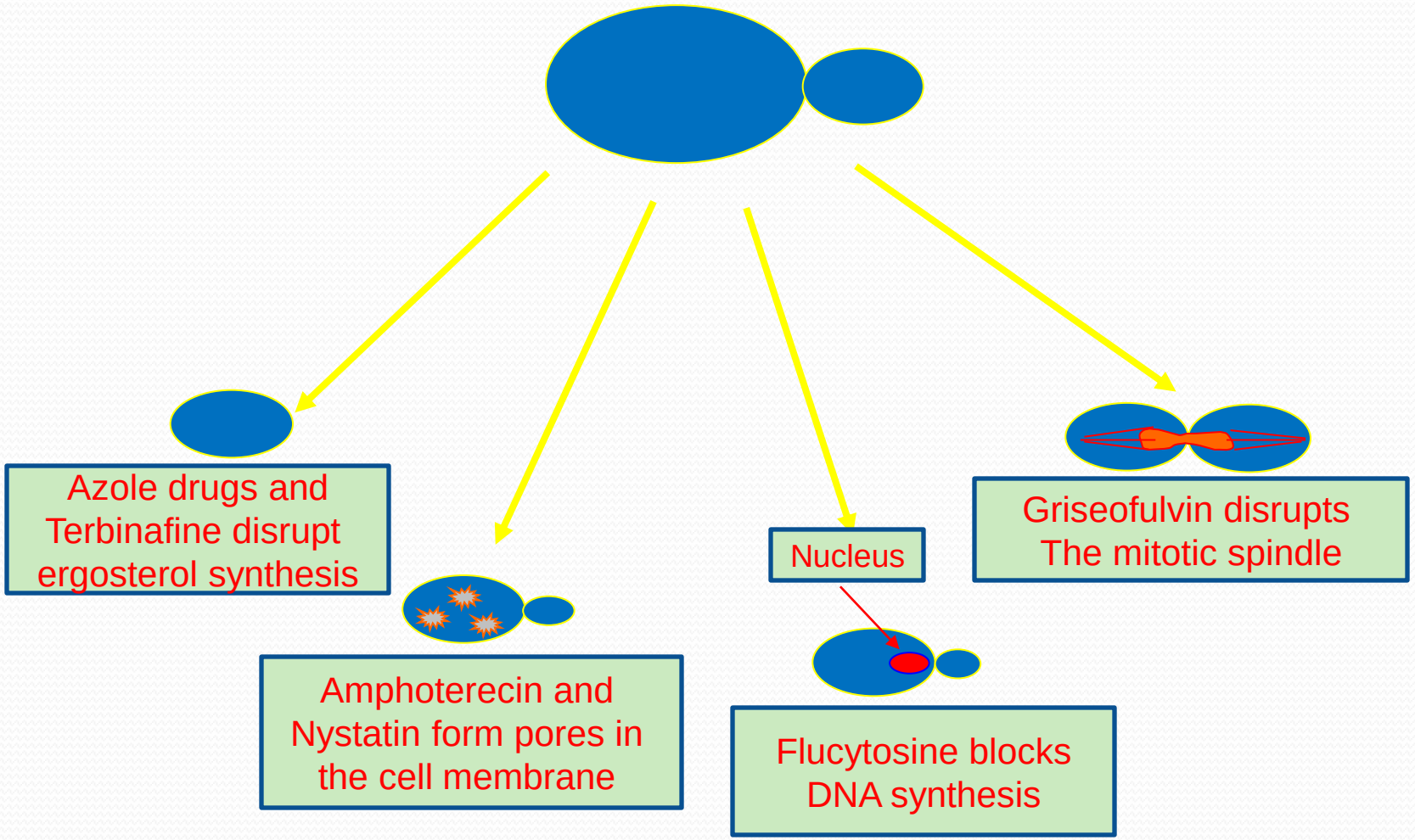
- تصنف الأدوية المضادة للفطور وفقاً : - للبنية الكيميائية
  - موقع التأثير
  - آلية التأثير
- تتميز الفطور بجدار خلوي صلب يتكون بشكل رئيسي من الكيتين chitin وهو معقد جزيئي مكون من N-acetylglucosamine
- يحتوي غشاء الخلية الفطرية على ergosterol وليس الكوليستيرول الموجود في الغشاء الخلوي عند الثدييات
- إن الأخماج الفطرية مقاومة عموماً للصادات الحيوية وبالعكس فالجراثيم مقاومة للأدوية المستخدمة في علاج الفطارات

تصنيف الأدوية المضادة للفطور (2)

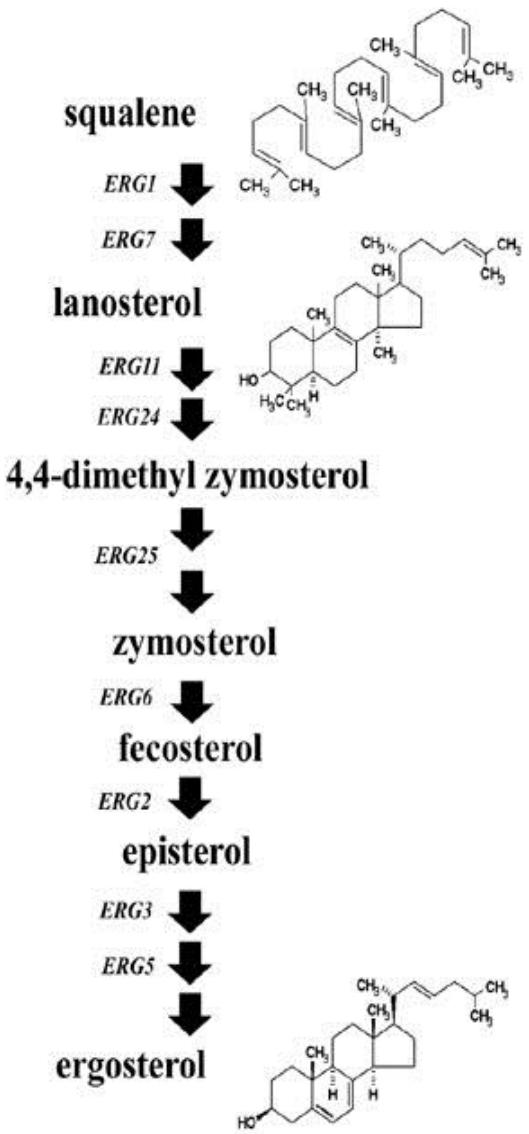
تضم الأدوية المضادة للفطور المجموعات التالية:

- الأدوية التي تتلف الغشاء البلاسمي الفطري (Amphotericin B - Nystatine)
- الأدوية المثبطة لاصطناع الـ ergosterol (Terbinafine - Imidazoles - Triazoles)
- الأدوية المثبطة لاصطناع الحموض النووية (Flucytosine)
- الأدوية التي تتداخل في تشكل النبيبات الدقيقة والانقسام الخلوي (Griseofulvine)

Antifungal drugs

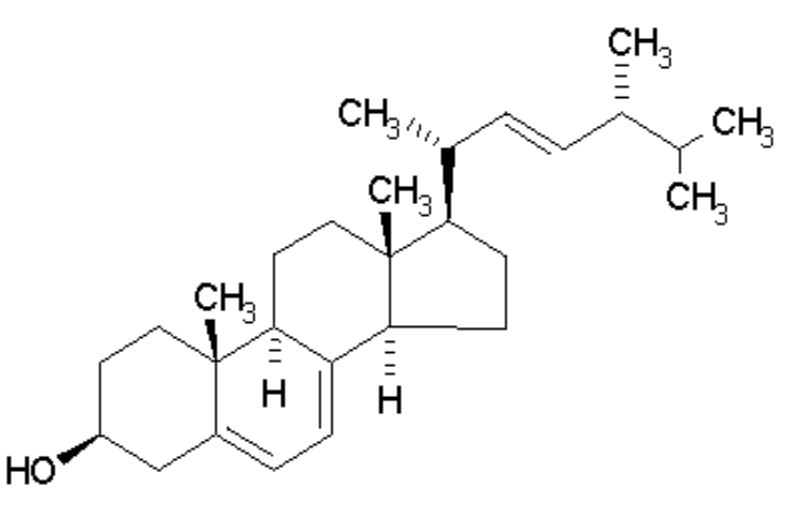


آلية تأثير الأدوية المضادة للفطور



تؤثر معظم الأدوية المضادة للفطور على ergosterol (مركب شبيه بالكوليستيرول يشكل مكوناً رئيسياً في غشاء الخلية الفطرية) وتعتمد آلية التأثير على:

- الارتباط بالـ ergosterol وحصر وظائفه
- تثبيط اصطناع الـ ergosterol عن طريق تثبيط أنزيم lanosterol demethylase
- تثبيط اصطناع الـ ergosterol عن طريق تثبيط اصطناع بروتين الـ squalene



أدوية الأخماج الفطرية الجهازية

تضم الأدوية التالية:

- Amphotericin B
- Flucytosine
- Imidazoles (Ketoconazole)
- Triazoles (Fluconazole, Itraconazole)
- Echinocandins (Caspofungine)

Amphotericin B الأمفوتريسين
(1) (Fungizone*)

- مضاد حيوي ماكروليدي، وهو الدواء المختار في معالجة الأخماج الفطرية الجهازية المهددة للحياة
- يستخدم أحياناً بالمشاركة مع الـ flucytosine مما يسمح بخفض مستويات amphoterecin في الدم
- يتداخل مع الـ ergosterol الموجود في غشاء الفطور الحساسة حيث تتشكل مسامات وأقنية نفوذة للشوارد مما يؤدي إلى خروج شوارد البوتاسيوم وبالتالي موت الخلية
- يرتبط الـ amphoterecin مع الـ ergosterol بشكل اصطفائي ولا يؤثر على الكوليستيرول (تأثير نوعي)

(2) Amphotericin B الأمفوتريسين

- يتصف Amphotericine B بأنه قاتل للفطور أو مثبط لها حسب تركيز الدواء ونوع الفطر
- يشمل طيف تأثيره الفطور التي تكون جدرها غنية بالـ ergosterol (المبيضات البيض C. albicans، النوسجيات المغمدة histoplasma capsulatum، الفطور البرعمية blastomyces، المستخفيات المستحدثة cryptococcus neoformans، الفطور الكروانية coccidiodes وسلالات عديدة من الرشاشيات aspergillus)
- يستعمل الـ amphotericine B في علاج أخماج الأوالي كالليشمانيا
- يمتص الـ amphotericine B بشكل ضئيل من جهاز الهضم
- تكون المقاومة تجاه الـ amphotericine B قليلة وتترافق مع نقص كمية الـ ergosterol في الغشاء البلاسمي الفطري

(3) Amphotericin B الأمفوتريسين

- يعطى amphotericine B بالحقن الوريدي البطيء (خلال 6-10 ساعات بمقدار 0,7 - 1 ملغ/كغ/اليوم) وهو لا ينحل في الماء (محلول سكري 5 %)
- يمكن إعطاء الـ amphotericine B أيضاً عن طريق الفم (تأثير موضعي) أو بالتطبيق على الجلد
- ينتشر هذا الدواء بشكل جيد في السوائل الالتهابية (الجنب، البريتوان، السائل الزلالي، الخلط المائي والخلط الزجاجي) في حين يكون انتشاره ضعيفاً في السحايا (2- 4 %)
- يتميز الـ amphotericine B بمشعر علاجي منخفض
- نبدأ التسريب الوريدي بجرعة تجريبية صغيرة لدراسة تحمل الدواء

التأثيرات الجانبية لـ Amphotericin B

- يمكن للحقن الوريدي أن يترافق مع حمى وعرواءات وقد تحدث ارتكاسات تحسسية allergic reactions
- يمكن لـ amphoterecin أن يسبب:
  - هبوط ضغط
  - نقص بوتاسيوم الدم
  - فقر دم سوي الحجم سوي الصباغ
  - التهاب وريد خثري thrombophlebitis
- يجب تعديل الجرعة في حال وجود اضطراب في الوظيفة الكلوية

Liposomal amphotericin B (Ambisome*)

- تم الحصول على هذا الدواء عن طريق إدخال الـ amphotericine B ضمن غشاء الجسيمات الحالة liposomes الأمر الذي يسمح بزيادة الانتشار النسيجي وإنقاص السمية الكلوية

- يستعمل في:

- الفطارات الجهازية و/أو العميقة المحدثة بالرشاشيات أو المبيضات في حال القصور الكلوي الموجود مسبقاً أو الناجم عن استعمال الـ amphotericin B الحر
- الليشمانيا الحشوية

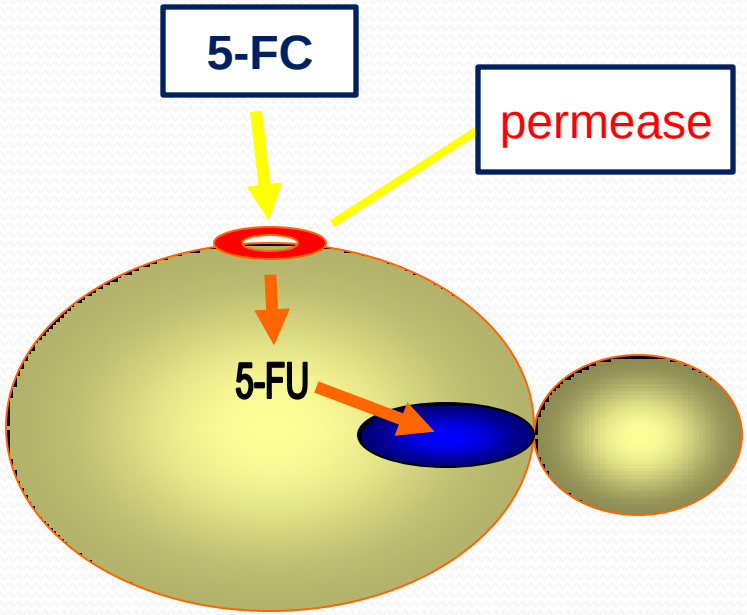
- مضادات الاستطباب (الحمل، الإرضاع، التحسس للأمفوتريسين)
- التأثيرات الجانبية مشابهة لـ amphotericin الحر

(1) (Ancotil*) Flucytosine الفلوسيتوزين

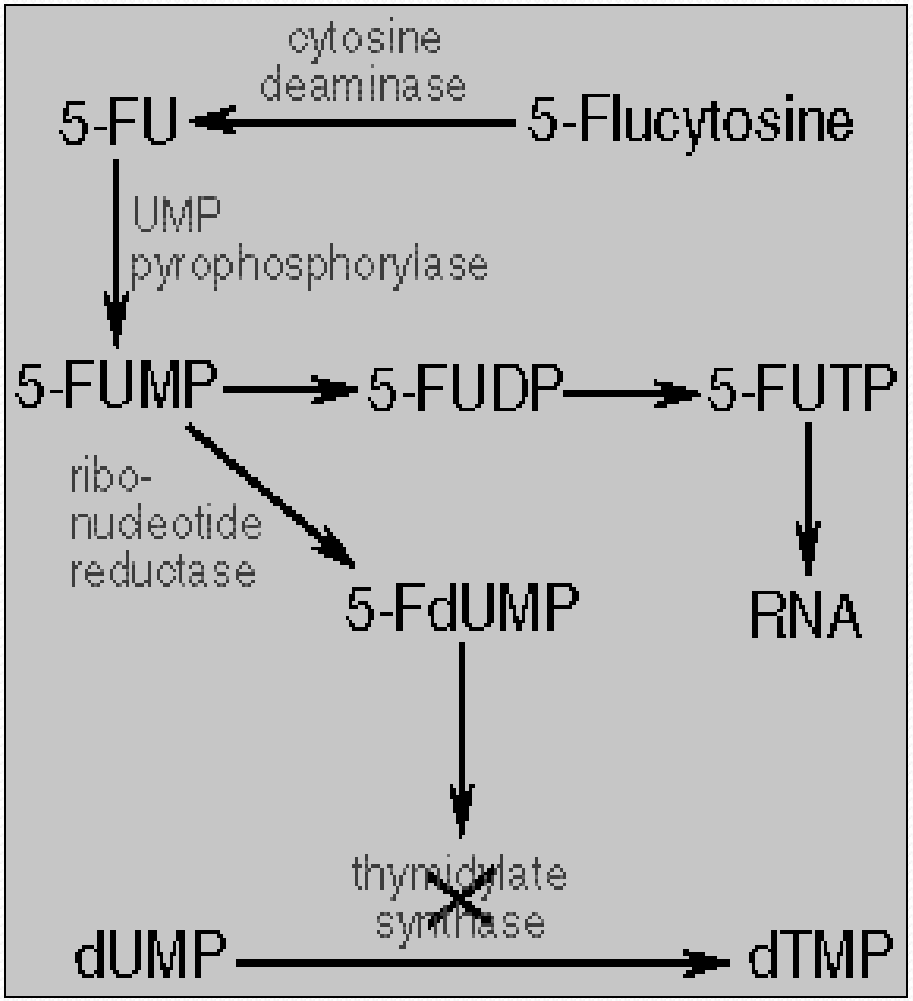
- مشابه كيميائي للأسس البيريميدية، يثبط اصطناع الـ DNA الفطري عن طريق تثبيط تركيب thymidylic acid بشكل غير اصطفائي
- يستعمل غالباً بالمشاركة مع الـ amphotericin B (لإبطاء ظهور المقاومة تجاه تأثيرات الـ flucytosine) في الأخماج الفطرية الجهازية والتهاب السحايا بالمبيضات البيض *C. albicans* والمستخفيات المستحدثة *Cryptococcus neoformans*
- يتميز بأنه موقف لنمو الفطور fungistatic ويمكن مشاركته مع الـ itraconazole في معالجة الفطار البرعمي *blastomycosis*
- يعطى الـ flucytosine عن طريق الفم (التوافر الحيوي 90 %) أو بالتسريب الوريدي

(1) Flucytosine آلية تأثير

- يدخل الـ flucytosine الخلايا الفطرية بشكل اصطفائي بواسطة cytosine-specific permease حيث يتحول هناك إلى مستقلب فعال 5-FU (5-flurouracil)
- لا تستطيع خلايا الثدييات تحويل الـ flucytosine إلى fluorouracil



(2) Flucytosine آلية تأثير الـ



- يتحول الـ flucytosine داخل الخلايا الفطرية إلى مستقلب فعال 5-FU (5-flurouracil)
- يتحول 5-FU إلى (5-FdUMP (5-fluorodeoxyuridine 5'-monophosphate) الذي يمنع اصطناع الـ DNA عن طريق منع تحول dUMP إلى dTMP (deoxythymidine 5'-monophosphate)

(2) Flucytosine الفلوسيتوزين

- ينتشر بشكل جيد في مختلف الأنسجة بما فيها السائل الدماغي الشوكي
- يطرح مع مستقلباته عن طريق الكلية
- استعماله لوحده محدود جداً بسبب:
  - السمية النخاعية
  - الظهور السريع لسلالات مقاومة
  - فعاليته أقل من الـ amphotericin B
- التأثيرات الجانبية:

- هضمية: غثيان، إقياء، إسهال، التهاب أمعاء وقولون شديد في حالات نادرة
- دموية: فقر دم، نقص الكريات البيض، نقص الصفيحات، تثبيط نقي العظم مع نقص شامل لعناصر الدم في حالات نادرة
- اضطراب عكوس في وظيفة الكبد (ارتفاع الترانس أميناز والفوسفاتاز القلوية)

Azoles الآزولات

- مشتقات الـ Imidazoles:

- (Ketoderm*) Ketoconazole
- (Daktarin*) Miconazole
- (Trimysten*) Clotrimazole

- مشتقات الـ Triazoles:

- (Triflucan*) Fluconazole
- (Sporanox*) Itraconazole
- (Vfend*) Voriconazole
- (Noxafil*) Posaconazole

(1) Ketoconazole الكيتوكونازول

- يثبط اصطناع الارغوستيرول ergosterol عن طريق تثبيط أنزيم الـ lanosterol demethylase
- يتميز بطيف تأثير واسع (النوسجيات histopasma، الفطور البرعمية blastomyces، الفطور الكروانية coccidiodes،المبيضات candida) لكنه لا يؤثر على الرشاشيات aspergillus
- يتم استبداله في أغلب الأحيان بالـ itraconazole الذي يتميز بفعالية أكبر وطيف تأثير أوسع وتأثيرات جانبية أقل، لكن يبقى كخيار ثان رخيص الثمن
- ينتمي الـ lanosterol demethylase إلى جملة السيتوكروم P450 وهو شبيه بالـ lanosterol demethylase البشري وبقية السيتوكرومات P450 (تثبط الأزولات azoles جملة السيتوكروم P450 في الكبد وتعدل استقلاب الأدوية الأخرى)

(2) Ketoconazole الكيتوكونازول

- يعطى عن طريق الفم (200- 800 ملغ يومياً) ويتحسن امتصاصه إذا كان الـ PH حامضياً (عصير الفواكه، الكولا) أو مع وجبة غنية بالدسم
- يرتبط بشكل كبير ببروتينات البلاسما ويدخل إلى السائل الدماغي الشوكي
- يستقلب في الكبد ويطرح بشكل رئيسي في الصفراء
- تظهر المقاومة بسرعة خاصة مع المعالجة طويلة الأمد
- غير اصطفائي حيث يثبط تركيب الستيروئيدات القندية والكظرية مؤدياً إلى نقص إنتاج التستوستيرون والكورتيزول كما يثبط جملة السيتوكروم
- التأثيرات الجانبية:

- سمية كبدية: ارتفاع الترانس أميناز، التهاب كبد مناعي تحسسي (نادر)
- هضمية: نقص شهية، غثيان، إقياء
- هرمونية: تثدي، نقص الليبيدو lipido، عجز جنسي، اضطرابات الطمث

التداخلات الدوائية لـ Ketoconazole

- يزيد الـ ketoconazole التراكيز البلاسمية لبعض الأدوية مثل:
  cyclosporine, phenytoine, warfarine, tolbutamide
  عن طريق تثبيط جملة السيتوكروم P450
- يستطيع الـ rifampicine والـ isoniazide أن ينقصا التراكيز البلاسمية لـ ketoconazole عن طريق تحفيز جملة السيتوكروم P450
- ينقص امتصاص الـ ketoconazole عند مشاركته مع الأدوية التي تنقص حموضة المعدة
- يجب عدم مشاركة الـ ketoconazole مع الـ amphterecin B لأن نقص الارغوستيرول يضعف التأثير القاتل لـ amphoterecin

الفلوكونازول Fluconazole (1)

- يثبط تركيب الارغوستيرول بشكل مشابه للـ ketoconazole
- يتميز عن الـ ketoconazole بنفاذيته الممتازة إلى السائل الدماغي الشوكي وغياب التأثيرات الجانبية الغدية الصماوية
- يعتبر الدواء المختار لمعالجة الأخماج الفطرية بالمستخفيات المستحدثة cryptococcus neoformans وانسمام الدم بالمبيضات candidemia والفطار الكرواني coccidioidomycosis
- فعال ضد كل أشكال التهاب الجلد والأغشية المخاطية بالمبيضات البيض
- يعطى عن طريق الفم أو بالتسريب الوريدي وامتصاصه ممتاز (التوافر الحيوي 85-95 %) ولا يتأثر بالحموضة المعدية

(2) Fluconazole الفلوكونازول

- يرتبط بشكل ضعيف مع بروتينات البلاسما مع انتشار نسيجي جيد بما فيه السائل الدماغي الشوكي (> 60 % من التراكيز البلاسمية)
- يطرح عن طريق الكلية
- مضادات الاستطباب: الحمل، الإرضاع، الأطفال، التحسس للأزولات
- التأثيرات الجانبية: غثيان، إقياء، طفح جلدي، أما التهاب الكبد فهو حالة نادرة
- يزيد التراكيز البلاسمية للـ (cyclosporine, clarithromycin, theophylline, sulfamides, phenytoin, zidovudine, warfarin, lovastatin,)
- تنقص تراكيز الـ fluconazole عند مشاركته مع الـ rifampicine

الاتراكونازول Itraconazole (1)

- يثبط تركيب الارغوستيرول بشكل مشابه للـ Ketoconazole والفلوكونازول Fluconazole
- يتميز عن الـ Ketoconazole بغياب التأثيرات الجانبية الغدية الصماوية
- يعتبر الدواء المختار لمعالجة الفطار البرعمي blastomycosis والرشاشيات aspergillus وداء الشعريات المبوغة sporotrichosis ونظيرالفطار الكرواني paracoccidioidomycosis
- يختلف عن الكيتوكونازول بفعاليته في معالجة الأخماج الفطرية بالنوسجيات histoplasmosis عند مرضى الايدز
- يعطى فقط عن طريق الفم وامتصاصه متغير (التوافر الحيوي حوالي 55 %) ويتحسن امتصاصه مع الوجبات

(2) Itraconazole الاتراكونازول

- يرتبط بشكل كبيرمع بروتينات البلاسما مع انتشار نسيجي جيد ما عدا السائل الدماغي الشوكي والبول
- يستقلب بشكل رئيسي في الكبد ويطرح عن طريق الصفراء
- مضادات الاستطباب: الحمل، الإرضاع، الأطفال، التحسس للأزولات
- التأثيرات الجانبية: غثيان، إقياء، صداع، طفح جلدي، نقص بوتاسيوم الدم، ارتفاع الضغط الشرياني، وذمات
- يزيد التراكيز البلاسمية لل (cyclosporine, statins, quinidine, digitalis, oral anticoagulants)
- تنقص التراكيز البلاسمية لل itraconazole عند مشاركته مع rifampicine, phenitoin, phenobarbital

الفوريكونازول Voriconazole

- مضاد فطري واسع الطيف، فعال في معالجة الرشاشيات الغازية invasive aspergillus حيث يحل مكان الـ amphoterecin B
- يعطى عن طريق الفم (التوافر الحيوي 96%) كما يمكن أن يعطى وريدياً وهو يتوزع بشكل جيد في الأنسجة بما فيها السائل الدماغي الشوكي
- يستقلب في الكبد بواسطة جملة السيتوكروم P450 الأمر الذي يحد من استعماله
- التأثيرات الجانبية مشابهة لبقية الأزولات
- يتميز عن بقية الأزولات بإمكانية حدوث اضطرابات بصرية عابرة بعد 30 دقيقة من تناول الجرعة

البوزاكونازول Posaconazole

- مضاد فطري حديث واسع الطيف، يستعمل عن طريق الفم، وهو يمتلك بنية كيميائية مشابهة للـ itraconazole
- يستعمل منذ عام 2006 للوقاية من الأخماج الفطرية المحدثة بالرشاشيات والمبيضات عند المرضى مثبطي المناعة وفي معالجة داء المبيضات الفموي البلعومي
- يثبط جملة السيتوكروم P450 (يزيد التراكيز البلاسمية لبعض الأدوية مثل الـ cyclosporine)
- تمنع مشاركته مع quinidine, ergot alkaloids, pimozide
- التأثيرات الجانبية مشابهة لبقية الأزولات (تأثيرات هضمية، زيادة الترانس أميناز، ..)

Echinocandins

- تضم هذه المجموعة:

- Caspofungin (Cancidas*)
- Micafungin (Mycamine*)
- Anidulafungin (Ecalta*)

الكاسبوفونجين Caspofungine

- أول أدوية عائلة Echinocandins المضادة للفطور التي تثبط اصطناع β- glucan المهم في تركيب الجدار الخلوي للفطور
- يقتصر طيف تأثيره على الرشاشيات aspergillus والمبيضات البيض candida وهو باهظ الثمن
- غير فعال عن طريق الفم ويرتبط بشكل كبير ببروتينات البلاسما
- يستقلب بشكل بطيء بالحلمهة والأستلة ويطرح عن طريق البول والبراز
- يجب ألا يعطى مع الـ cyclosporine
- يعتبر الخط العلاجي الثاني عند فشل المعالجة أو عدم تحمل الـ amphoterecin B أو الأزولات azoles

أدوية الأخماج الفطرية الجلدية

تضم الأدوية التالية:

- (Lamisil*) Terbinafine
- (Grisefuline*) Griseofulvine
- (Mycostatine*) Nystatine
- (Daktarin*) Miconazole وبقية الأزولات الموضعية (Clotrimazole, Terconazole, Butoconazole, Econazole, Tioconazole)

(1) Terbinafine التيربينافين

- الدواء المفضل في الأخماج الفطرية الجلدية dermatophytoses خاصة الفطارات الظفرية onychomycosis
- يثبط اصطناع الارغوستيرول عن طريق تثبيط squalene epoxidase الذي يحول squalene إلى ergosterol ⟵ تراكم squalene (سام للخلية الفطرية)
- يؤثر على الفطور الجلدية dermatophytes والمبيضات البيض ويحتاج إلى مدة طويلة (حوالي 3 أشهر)
- يعطى عن طريق الفم على الرغم من أن توافره الحيوي لا يتجاوز 40 % بسبب خضوعه للاستقلاب الكبدي الأولي
- يرتبط بنسبة 99 % ببروتينات البلاسما ويتوضع في الجلد والأظافر كما يمر إلى الحليب

(2) Terbinafine التيربينافين

- يتميز بنصف عمر طويل جداً (200- 400 ساعة)
- يستقلب بشكل كبير في الكبد قبل طرحه عن طريق البول
- تنقص التصفية في حال قصور الكلية وتشمع الكبد
- التأثيرات الجانبية نادرة بالاستعمال الموضعي في حين أن الاستعمال العام يمكن أن يسبب تأثيرات:

- هضمية: غثيان، إسهال، عسر هضم
- دموية: نقص المعتدلات، غياب المحببات، زيادة عابرة في أنزيمات الكبد
- متفرقة: صداع، طفح جلدي، اضطرابات في الرؤية والذوق

- ينقص الـ rifampicine التراكيز البلاسمية لـ terbinafine في حين أن الـ cimetidine يزيد هذه التراكيز

الغريزيوفولفين Griseofulvine (1)

- يتدخل في تشكل الأنابيب الدقيقة واصطناع الـ DNA ويمنع تشكل المغزل الانقسامي mitotic spindle وبالتالي يثبط انقسام الفطر
- يمتص بشكل جيد من الأنبوب الهضمي ويتحسن الامتصاص عند تناول وجبات غنية بالدسم ويتثبت بشكل أساسي على الكيراتين حيث يبقى طويلاً الأمر الذي يفسر تأثيره على الجلد

- يتناول بتأثيره المثبط الفطور الجلدية والفطور التي تنمو في النسج الميتة (الشعر، الأظافر، الطبقة القرنية)
- يبيد الأشكال الفطرية الفتية ولا يملك أي تأثير على المبيضات
- تختلف مدة المعالجة حسب توضع الأخماج (عدة أسابيع - سنة)

(2) Griseofulvine الغريزيوفولفين

- التأثيرات الجانبية نادرة وتتضمن:
  - ارتكاسات تحسسية allergic reactions
  - صداع
  - غثيان أو إقياء
  - إمكانية حدوث سمية كبدية liver toxicity
- يجب تجنب المشروبات الكحولية في فترة العلاج (يزيد التأثيرات السمية للكحول)
- يحفز الـ griseofulvine جملة السيتوكروم P450 كما يزيد من معدل استقلاب العديد من الأدوية كمضادات التخثر
- قد يحرض نوبة بورفيريا حادة

النيستاتين Nystatine

- مضاد حيوي بوليني يشبه في تركيبه الكيميائي وآلية تأثيره الأمفوتريسين لكنه أقل فعالية منه
- يقتصر استعماله على معالجة الأخماج الموضعية بالمبيضات بسبب سميته الجهازية
- يمتص بشكل ضئيل في السبيل المعدي المعوي وهو لا يعطى أبداً بالطرق الخلالية (تأثيرات سمية شديدة)
- التأثيرات الجانبية نادرة بسبب قلة امتصاصه لكن قد يحدث غثيان أو إقياء

الميكونازول Myconazole

- يعد miconazole، clotrimazole، butoconazole و econazole، terconazole من الأدوية الفعالة موضعياً وهي لا تعطى حقناً بسبب سميتها الشديدة
- تشبه الـ ketoconazole بآلية تأثيرها والطيف المضاد للفطور
- يترافق الاستعمال الموضعي بـ : التهاب جلدي بالتماس، تهيج بالفرج ووذمة
- يثبط الـ miconazole بشدة استقلاب الـ warfarin الأمر الذي يؤدي إلى حدوث نزف عند المرضى المعالجين بهذا الدواء حتى بالاستعمال الموضعي
- لا يوجد أي فرق في التحسن السريري عند استعمال أي من الأزولات أو الـ nystatin في معالجة التهاب الفرج بالمبيضات البيض

معالجة داء المبيضات Candidosis

- يعالج داء المبيضات عادة موضعياً باستعمال الأزولات azoles التي تثبط اصطناع الارغوستيرول ergosterol
- يشكل النيستاتين nystatin موضعياً بالمشاركة مع الـ fluconazole عن طريق الفم الخط الثاني في المعالجة
- في الحالات الشديدة، يمكن استعمال الـ amphoterecin الوريدي بالمشاركة مع الـ flucytosine