

DOI 10.29254/2077-4214-2022-1-163-22-28

УДК 616.311-002.828:582.282.23:[615.282.23+615]

Дев'яткіна Н. М., Скрипников П. М., Скрипнікова Т. П., Хміль Т. А.

**КАНДИДОЗ ПОРОЖНИНИ РОТА І СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ
ЙОГО РАЦІОНАЛЬНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ**

Полтавський державний медичний університет (м. Полтава, Україна)

devyatkinanata87@gmail.com

Відомо, що кількість випадків кандидозу порожнини рота постійно зростає внаслідок збільшення кількості імунodefіцитних станів, постаріння населення, користування знімними зубними протезами, ускладнень лікування антибіотиками широкого спектру дії. 95% кандидозу порожнини рота викликає *C. albicans*. Діагностика кандидозу базується на клінічних даних, а виділення збудника і визначення його чутливості до протигрибкових препаратів сприяють успішному лікуванню цієї опортуністичної інфекції. Метою роботи був аналіз даних літератури стосовно сучасних підходів до етіотропної терапії кандидозу ротової порожнини залежно від форми та тяжкості процесу. Показано, що найбільш часто використовувані протигрибкові препарати належать до класів полієнів, азолів та ехінокандинів. Лікування кандидозу порожнини рота проводиться місцево або системно. Місцеве використання ністатину та міконазолу вважають рекомендованим лікуванням кандидозу порожнини рота. Пероральний флуконазол рекомендується для лікування помірного та тяжкого кандидозу порожнини рота. При резистентності до флуконазолу можуть призначатися ітраконазол та інші азоли. Тяжкі і резистентні форми захворювання потребують призначення ехінокандинів, які діють системно і мають антибіоплівкову активність та тривалий постпротигрибковий ефект. Нові стратегії лікування кандидозу порожнини рота стосуються застосування терпенів, пробіотиків, пептидів, антитіл, цитокінів або речовин, які запобігають переходу *C. albicans* від коменсалізму до патогенності. Отже, місцеве лікування ністатинном або міконазолом та системне лікування флуконазолом залишаються визнаним стандартом терапії більшості випадків кандидозу порожнини рота, а інші засоби здатні допомогти в разі неефективності основної терапії.

Ключові слова: кандидоз порожнини рота, лікування, протигрибкові засоби.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота виконана в межах ініціативної планової НДР кафедри експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією «Фармакологічне дослідження біологічно активних речовин і лікарських засобів для розробки та оптимізації показань до їх застосування в медичній практиці» (№ державної реєстрації 0120U103921, 2020-2024 р.р.) та ініціативної планової НДР кафедри післядипломної освіти лікарів-стоматологів «Відновлення стоматологічного здоров'я у пацієнтів з основними стоматологічними захворюваннями та їх реабілітація» (№ державної реєстрації 0116U004191, 2020-2024 р.р.).

Вступ. Кандидоз порожнини рота є однією з найпоширеніших опортуністичних інфекцій, що викликається *C. albicans* та іншими видами, що входять до роду *Candida* [1]. Кандидоз зазвичай проявляється як легке захворювання слизових оболонок порожнини рота, але іноді може бути резистентним або рецидивуючим. Ця інфекція ротової порожнини частіше зустрічається у людей екстремального віку або в пацієнтів з імунodefіцитом. Хоча описано понад 150 видів *Candida*, 95% кандидозу порожнини рота викликає *C. albicans*. Інші види, такі як *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. dubliniensis* або *C. guilliermondii*, можуть спорадично спричинити інфекції, що часто ускладнює лікування цих кандидозів [2].

Існує кілька класифікацій кандидозу ротової порожнини; однак найбільш спрощена класифікація охоплює гострі прояви, хронічні прояви та синдроми хронічного шкірно-слизового кандидозу. [1]. Оральні прояви кандидозу ідентичні, незалежно від збудника.

Гострий псевдомембранозний кандидоз, який часто називають «молочницею», проявляється у вигляді мультифокальних жовто-білих бляшок по всій слизовій оболонці ротової порожнини. Ці бляшки, що складаються зі злущених епітеліальних та імунних клітин разом із дріжджами та гіфами, можуть бути видалені шляхом м'якого зіскрібка, залишаючи після себе червону ерозивну основу [3, 4]. Псевдомембранозний кандидоз вважається основною опортуністичною інфекцією у хворих на вірус імунodefіциту людини (ВІЛ) і рак, а також у пацієнтів, які отримують імуносупресивну терапію.

Гострий еритематозний кандидоз історично називають «антибіотикозапальною хворобою», оскільки вона часто виникає внаслідок змін бактеріальної мікрофлори ротової порожнини після прийому антибіотиків широкого спектру дії, що сприяє надмірному росту *Candida*. Припинення антибіотикотерапії відновлює нормальний гомеостатичний баланс мікробної спільноти, що згодом усуває інфекцію без необхідності терапевтичного втручання [5].

Хронічний еритематозний атрофічний кандидоз ротової порожнини проявляється подібно до гострої форми і зазвичай виникає як її прогресування. Найпоширенішою формою хронічного еритематозного атрофічного кандидозу є *Candida*-асоційований стоматит у вигляді еритеми піднебінної слизової оболонки, що несе протез [6]. Враховуючи схильність *Candida* до адгезії та колонізації протеза, цей стан вважається класичною інфекцією, пов'язаною з біоплівкою *Candida*. Фактично, *C. albicans* відновлюється частіше з поверхні зубного протеза, ніж з пов'язаної з ним слизової оболонки піднебінної ділянки, і, отже, клінічне лікування зосереджується на знищенні біоплівки, що утворюється на протезі, щоб запобігти повторній колонізації та рецидиву [7].

Ангулярний хейліт вражає кути або спайки рота і проявляється еритемою, мацерацією, тріщинами, утворенням кірки або їх комбінацією [5]. Хейлокандидоз є визнаною формою хронічного кандидозу, що характеризується утворенням кірок і виразок на губах та виникає внаслідок постійного застосування продуктів на основі вазеліну, облизування губ або смоктання пальця [8].

Хронічний гіперпластичний кандидоз, або кандидозна лейкоплакія, зазвичай виникає на передній слизовій оболонці щік проксимальніше передніх спайок, але може виникати на бічній поверхні язика [9]. Найчастіше ця форма спостерігається у курців середнього віку і має зв'язок із підвищеним ризиком злоякісної трансформації.

Середній ромбовидний глосит, також званий атрофічним глоситом або центральною сосочковою атрофією, проявляється як центральна еліптична або ромбовидна ділянка атрофії та еритеми по серединній лінії спинки язика, спереду від сосочкового краю [10].

Синдроми хронічного шкірно-слизового кандидозу являють собою групу кількох дуже рідкісних гетерогенних імунологічних розладів. Клінічно пацієнти страждають на хронічний або рецидивуючий шкірно-слизовий кандидоз, однак у понад 90% хворих спостерігається також ураження ротової порожнини [10].

Перехід *C. albicans* із нешкідливого коменсального стану в патогенний залежить від багатьох факторів. Порушення балансу між *Candida* та хазяїном через небажані зміни мікробіоти ротової порожнини або пошкодження анатомічних та фізико-хімічних бар'єрів сприяє розвитку кандидозу. Він залежить як від факторів вірулентності *Candida*, так і від клінічного стану пацієнта. Постійне зростання захворюваності на кандидоз ротової порожнини відображає збільшення використання антибіотиків широкого спектру дії, імуносупресивних засобів, постійних медичних пристроїв і зубних протезів, а також збільшення кількості трансплантацій органів і тканин [6].

Кількісні та якісні зміни слини є загальними факторами, які беруть участь у розвитку кандидозу ротової порожнини [10, 11, 12]. Захворюваність на гіпофункцію слинних залоз зростає через старіння населення та збільшення поліпрагмації. Крім того, ослаблений імунітет (наприклад, при ВІЛ-інфекції) та ятрогенні чинники, такі як хіміотерапія та променева терапія голови та шиї, призводять до глибокого ураження слинних залоз і сприяють розвитку кандидозу.

Більше половини людей, які носять знімні зубні протези, страждають на кандидоз порожнини рота. Тривале носіння зубних протезів, погана гігієна зубних протезів і травми слизової протезного ложа є відомими місцевими факторами, які зумовлюють розвиток кандидозу ротової порожнини, оскільки порушення епітелію протезного ложа сприяє проникненню *Candida* через нього. Важливим фактором є також сприятливе середовище для росту грибової мікрофлори, яке створюється під зубними протезами, та використання акрилу як базисного матеріалу [13].

У пацієнтів літнього віку було показано значно нижчі рівні активності захисних вроджених факторів слини [14]. Крім того, немовлята (інший крайній вік)

теж мають підвищений ризик розвитку кандидозу ротової порожнини [1].

Антибіотики широкого спектру дії відповідають за переважну більшість випадків гострого кандидозу ротової порожнини [1]. Дисбактеріоз внаслідок бактеріального виснаження внаслідок застосування антибіотиків широкого спектру дії може змінює мікрофлору ротової порожнини, створюючи сприятливе середовище для проліферації *Candida*.

Встановлено, що ВІЛ-позитивні пацієнти мають підвищений рівень *Candida*, яка колонізує ротову порожнину, і значною мірою схильні до кандидозу ротової порожнини [15]. Будь-яке системне захворювання, яке призводить до системного імунodefіциту, незалежно від етіології створює передумови для розвитку цієї патології.

Клінічне розпізнавання уражень ротової порожнини професіоналом є важливою основою для діагностики кандидозу порожнини рота. Клінічний діагноз кандидозу порожнини рота повинен бути підтверджений мікроскопічним дослідженням *Candida* у відповідних зразках біоматеріалу. Крім того, виділення *Candida* в чистій культурі дозволяє остаточно ідентифікувати збудника. Тестування чутливості до протигрибкових препаратів *in vitro* є необхідним для найкращого лікування пацієнтів, які отримували попередню протигрибкову терапію, але страждають від рецидивуючих інфекцій або коли кандидоз викликаний видами, відмінними від *C. albicans* [16, 17].

Мета роботи – проаналізувати дані літератури стосовно сучасних підходів до етіотропної терапії кандидозу ротової порожнини залежно від форми та тяжкості процесу.

Основна частина. Лікування кандидозу порожнини рота ґрунтується на трьох засадах: ранній та точній діагностиці типу кандидозу порожнини рота, корекції факторів ризику або основних захворювань, а також використання найбільш відповідних протигрибкових препаратів [16]. Підтримання належної гігієни порожнини рота, її періодичний огляд та контроль над факторами ризику є основоположними для запобігання інфекції та полегшення лікування, якщо вона виникає. При виборі протигрибкового препарату слід враховувати імунний статус пацієнта, особливості кандидозу порожнини рота (клінічна картина, етіологія, чутливість до протигрибкових препаратів, розташування, поширення процесу) та фармакологічні характеристики доступних протигрибкових засобів (показання, метаболізм, виведення, взаємодія з іншими лікарськими засобами, токсичність).

Три великі сімейства містять найбільш часто використовувані протигрибкові препарати: полієни (амфотерицин В і ністатин), ехінокандини (анідулафунгін, каспофунгін і мікафунгін) і азоли [1, 16]. Найбільш широку групу складають азоли, які поділяються на імідазоли (клотримазол, міконазол, кетоконазол) і триазоли (флуконазол, ізавуконазол, ітраконазол, позаконазол і вориконазол). Інші препарати з різною протигрибковою дією і можливим системним застосуванням проти поверхневих мікозів, такі як флуцитозин, гризеофульвін і тербінафін, зазвичай не застосовуються при кандидозі порожнини рота [18].

Основні механізми протигрибкової дії полягають у змінах мембрани або клітинної стінки грибів шляхом інгібування важливих для них молекул, таких

як ергостерин (азоли) чи 1,3-β-D-глюкан (ехінокандини), або шляхом зв'язування з ергостеролом (полієни), що змінює цілісність і проникність клітинної мембрани [19]. Дія полієнів і ехінокандинів фунгіцидна. І навпаки, азоли є фунгістатичними щодо *Candida* у терапевтичних дозах.

Противірибкове лікування кандидозу порожнини рота може проводитися місцево або системно, зазвичай за допомогою пероральних препаратів [19]. Місцеві препарати наносять на уражену ділянку і лікують обмежені інфекції. Системні препарати призначають, коли інфекція більш поширена, і для неї недостатньо місцевої терапії. Місцеві противірибкові засоби мають незначні та слабкі побічні ефекти, оскільки їх всмоктування дуже обмежене, і не взаємодіють з іншими препаратами, які пацієнт може отримувати. Ефективність місцевих засобів при лікуванні мікозів порожнини рота залежить від типу та розміру ураження, механізму дії препарату та характеристик рецептури, таких як в'язкість, гідрофобність і кислотність. Противірибкові препарати призначають у вигляді пероральних суспензій, таблеток, пастилок, гелів, мукоадгезивних таблеток, зубних паст, які є ефективними для лікування більшості кандидозів ротової порожнини за кілька тижнів [20, 21, 22, 23].

Хоча системні азоли та ехінокандини надали нові клінічні можливості, місцева терапія з використанням ністатину (полієну) та міконазолу (азолу) залишається рекомендованим лікуванням кандидозу порожнини рота через його високу ефективність, низьку вартість і малу кількість побічних ефектів, особливо в країнах з низьким рівнем доходу [18, 20, 24]. Важливі накопичений досвід і чітко визначена користь такого лікування.

У 2016 році Товариство інфекційних захворювань Америки (IDSA) оновило свої клінічні практичні рекомендації щодо лікування кандидозу [16]. Ці рекомендації включають лікування легких форм захворювання міконазолом (мукоадгезивна буккальна таблетка 50 мг 1 раз на добу протягом 7–14 днів). Альтернативи для легкого захворювання включають суспензію ністатину (100 000 ОД/мл, 4–6 мл, чотири рази на день) або пастилки (1–2 пастилки по 200 000 ОД кожна, чотири рази на день протягом 7–14 днів). Крім того, Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендувала, щоб місцева терапія суспензією або пастилами ністатину могла бути альтернативою пероральному флуконазолу для лікування орофарингеального кандидозу у ВІЛ-позитивних дітей та дорослих [25].

Ністатин, отриманий з *Streptomyces noursei*, зв'язується з ергостерином плазматичної мембрани гриба і утворює пори, які роблять її більш проникною, викликаючи втрату внутрішньоклітинного калію з фунгіцидною дією. Крім того, ністатин також викликає вторинне пошкодження клітин грибів шляхом аутоокислення [19]. Противірибковою точкою для полієнів у тестах на чутливість *in vitro* є мінімальна інгібуюча концентрація (MIC) 1 мкг/мл [2]. Стійкі або менш чутливі клінічні ізоляти описані у *C. lusitaniae*, *C. rugosa*, *C. haemulonii*, *C. lipolytica*, *C. guilliermondii*, *C. krusei* та *C. glabrata*. Ністатин не всмоктується всередину. Його небажані ефекти включають місцеве подразнення, а при пероральному прийомі – нудоту, блювання та діарею. Він безпечний під час вагітності

та годування груддю. Лікування ефективно лише в тому випадку, якщо ністатин вводиться протягом достатнього періоду, однак неприємний смак і тривала схема лікування ставлять під загрозу прихильність пацієнта до такої терапії [25].

Амфотерицин В – інший полієн, який багато років використовується в лікуванні кандидозу ротової порожнини, але на даний момент у багатьох країнах знайти місцеві форми цього противірибкового препарату практично неможливо. IDSA рекомендує оральну суспензію амфотерицину В дезоксихолату як альтернативу для лікування кандидозу порожнини рота, резистентного до флуконазолу [16]. У цих тяжких ситуаціях можна використовувати амфотерицин В дезоксихолат, звичайну форму для внутрішньовенного введення та менш нефротоксичні складні ліпосомального амфотерицину В та ліпідного комплексу амфотерицину В [26].

Міконазол та інші азоли (імідазоли або триазоли) блокують грибову цитохрому Р450-залежну ланостерол-14-α-деметилазу. Ця дія є фунгістатичною, спричиняючи зміну клітинної проникності та пригнічення росту грибової клітини. Азоли розвивають свою дію повільніше, ніж полієни, але мають меншу токсичність, оскільки їх дія проти грибкових мембран більш селективна, ніж у полієнів. Міконазол має високу противірибкову активність *in vitro* щодо *Candida*, але ця активність нижча щодо деяких ізолятів *C. glabrata* та *C. krusei*. Міконазол можна вводити місцево, перорально або внутрішньовенно, але два останні способи використовують дуже рідко. Його призначають у вигляді буккальних таблеток, жувальної гумки, орального гелю та міконазолового лаку [27]. Мукоадгезивні таблетки міконазолу мають вищу концентрацію в слині та кращу переносимість пацієнтом. Показано, що міконазол більш ефективний, ніж ністатин, при псевдомембранозному кандидозі порожнини рота [20]. Незважаючи на позитивні властивості, місцеве застосування міконазолу може викликати свербіж або місцеве подразнення. Крім того, міконазол має взаємодії з іншими препаратами, такими як варфарин, оскільки інгібує фермент цитохром Р450 [28].

Триазоли, такі як флуконазол, ізавуконазол, ітраконазол, вориконазол і позаконазол, мають більш широкий спектр дії і використовуються для системного лікування багатьох тяжких мікозів [19]. Нині існують препарати для перорального та внутрішньовенного введення. Одним з основних недоліків є пригнічення різних ізоформ цитохрому Р450, що спричиняє сповільнення метаболізму інших препаратів, які метаболізуються цим шляхом, збільшуючи таким чином їх концентрацію в плазмі. Це відбувається при застосуванні імунодепресантів (циклоспорин, такролімус, сиролімус тощо), пероральних антикоагулянтів (варфарин), деяких статинів, антигістамінних препаратів, бензодіазепінів, інгібіторів протеази ВІЛ та блокаторів кальцієвих каналів. Крім того, інші препарати, такі як рифампіцин, фенітоїн, карбамазепін, H₂ гістаміноблокатори, інгібітори протонної помпи та деякі антациди, при одночасному застосуванні з азолами, можуть знижувати їх концентрацію в плазмі крові.

Пероральний флуконазол (100–200 мг на добу протягом 7–14 днів) рекомендується для лікування

помірного та тяжкого кандидозу порожнини рота [16]. Тривала терапія зазвичай не потрібна при кандидозі порожнини рота. У разі необхідності пацієнтам із рецидивуючими інфекціями рекомендується флуконазол по 100 мг 3 рази на тиждень. Флуконазол має протигрибкову дію проти більшості видів *Candida*. Для клінічних ізолятів *C. albicans*, *C. parapsilosis* і *C. tropicalis* гранична точка чутливості *in vitro* становить 2 мкг/мл. Навпаки, для ізолятів *C. glabrata* MIC флуконазолу менше 32 мкг/мл вказує на дозозалежну чутливість, тоді як усі ізоляти *C. krusei* вважаються внутрішньорезистентними до флуконазолу, незалежно від MIC. Інфекції, спричинені ізолятами *C. glabrata* з дозозалежною чутливістю до флуконазолу, часто можна задовільно лікувати, використовуючи дози 800 мг/добу або більше. Резистентність до флуконазолу була описана в деяких ізолятів *C. albicans* та *C. dubliniensis* від ВІЛ-інфікованих пацієнтів із повторними епізодами орофарингеального кандидозу, які отримували флуконазол. Максимальна активність флуконазолу щодо *Candida* досягається при значенні відношення площі під графіком залежності концентрації в плазмі від часу (AUC_{24h}) до MIC 25–100 [2, 29]. Флуконазол характеризується високою біодоступністю і низькою токсичністю. Частота побічних ефектів при його застосуванні низька. Серед них найчастішими є нудота, блювання, головний біль, висип, біль у животі та діарея. Серйозні побічні ефекти зустрічаються дуже рідко.

При рефрактерній до флуконазолу хворобі рекомендований пероральний розчин ітраконазолу (200 мг 1 раз на добу протягом чотирьох тижнів). Ітраконазол є ліпофільним триазолом першого покоління, який використовується обмежено через його нерегулярне пероральне всмоктування та фармакологічні взаємодії. Він активний проти багатьох клінічних ізолятів *C. glabrata* та *C. krusei*, стійких до флуконазолу. У разі клінічних ізолятів *Candida* гранична точка чутливості *in vitro* становить 0,125 мкг/мл. Максимальна активність проти *Candida* досягається при індексі AUC_{24h}/MIC 25–100 [2]. Препарат може викликати дискомфорт у шлунку, транзиторне підвищення трансамінази, рідко – нейропатію, галюцинації, гіпертригліцеридемію. Він протипоказаний пацієнтам із серцевою недостатністю через негативну інотропну дію.

Суспензія позаконазолу (400 мг двічі на добу протягом трьох днів, потім 400 мг щодня протягом чотирьох тижнів) є альтернативою для лікування флуконазолорезистентного кандидозу порожнини рота. Позаконазол має структуру, подібну до ітраконазолу, і один із найширших протигрибкових спектрів серед усіх триазолів [19]. Гранична точка чутливості *in vitro* становить 0,06 мкг/мл, а максимальна активність позаконазолу щодо *Candida* досягається при індексі AUC_{24h}/MIC 25–100 [2]. Його зв'язування з білками плазми дуже високе (98–99%). Найчастішими побічними ефектами є шлунково-кишковий дискомфорт, висипання, головний біль та зміни на електрокардіограмі [30].

Вориконазол – це триазол другого покоління, розроблений на основі флуконазолу. Він має широкий протигрибковий спектр, який можна використовувати як альтернативу для лікування рефрактерного до флуконазолу кандидозу порожнини рота. Гранич-

на точка чутливості *in vitro* становить 0,125 мкг/мл для клінічних ізолятів *C. albicans*, *C. parapsilosis* та *C. tropicalis*; однак для *C. krusei* вона дорівнює 0,5 мкг/мл [29]. Максимальна активність проти *Candida* досягається, як і в інших азолів, при індексі AUC_{24h}/MIC 25–100. Препарат широко розподіляється в тканинах і органах. Його фіксація до білків плазми становить 60%. Пероральне введення може викликати дискомфорт у шлунку. У третини пацієнтів також були описані транзиторні порушення зору, порушення ферментів печінки, які іноді призводять до припинення лікування, висипання, галюцинації, головний біль, сплутаність свідомості, гіпотензія та гематологічні зміни. Повідомлялося про виняткові випадки клінічного гепатиту, холестази та печінкової недостатності.

Нарешті, ісавуконазол є новим азолом, структурно спорідненим з флуконазолом і вориконазолом, з одним із найширших протигрибкових спектрів з усіх триазолів, який має дуже високу абсорбцію при пероральному прийомі [31]. Його об'єм розподілу великий, незважаючи на сильне зв'язування з білками плазми. Фармакологічна взаємодія з іншими препаратами нижча в порівнянні з іншими азолами, що є найважливішою перевагою цього протигрибкового препарату.

Ехінокандини – це сімейство напівсинтетичних ліпопептидів з високоселективною мішенню – біосинтезом 1,3-β-D-глюкану стінки грибів шляхом блокування активності ферменту бета-глюкан-синтетази, з фунгіцидною дією проти *Candida* і невеликою кількістю токсичних ефектів проти клітин людини. Його застосування виключно внутрішньовенне. Граничні точки для ехінокандинів встановлені на рівні 0,125 мкг/мл для *C. glabrata*, 0,25 мкг/мл для *C. albicans*, *C. krusei* та *C. tropicalis* та 2 мкг/мл для *C. guilliermondii* та *C. parapsilosis* [29]. Показником фармакодинаміки, який пов'язаний з терапевтичним успіхом у лікуванні кандидозу, є перевищення максимальної концентрації в плазмі (C_{max}) або AUC_{24h} над MIC. Максимальна активність еінокандинів проти *Candida* була б досягнута при сироваткових концентраціях вільного препарату в чотири рази вищих за MIC ($C_{max}/MIC \geq 4$) або при значеннях $AUC_{24h}/MIC \geq 20$. Серед переваг ехінокандинів для лікування тяжких і резистентних форм кандидозу порожнини рота знаходиться їхня антибіоплівова активність і тривалий постпротигрибковий ефект. Вони можуть бути препаратами вибору для лікування кандидозу у пацієнтів з імунodefіцитом, тяжкохворих та тих, у кого висока ймовірність лікарської взаємодії [32, 33].

Нарешті, інші терапевтичні альтернативи, які розробляються, передбачають використання терпенів, пробіотиків, пептидів з протигрибковою активністю, сироваток з поліклональними або моноклональними антитілами або коктейлів цитокінів [30, 34, 35, 36, 37].

Однією зі стратегій, спрямованих на досягнення вищої ефективності лікування кандидозу ротової порожнини, є орієнтація на конкретні фактори вірулентності кандид. Такий підхід дозволяє «роззброїти» збудника, запобігаючи у випадку *C. albicans* переходу від нешкідливого коменсалу до патогена [38]. Підтримка коменсального стану, а не ліквідація, насправді може бути більш вигідною стратегією, оскільки вона знижує схильність до розвитку набуті

резистентності. У *C. albicans* філаментация та утворення біоплівки є центральними властивостями в патогенності цього умовно-патогенного мікроорганізму. Тому перспектива розробки протигрибкових препаратів, спрямованих на ці два ключові біологічні процеси, є особливо привабливою [39]. Було показано, що велика кількість невеликих молекул, таких як фарнезол, рапаміцин (інгібітор Tor-кінази), інгібітор Hsp90 гелданаміцин, інгібітори гістондеацетилази та інгібітори клітинного циклу, модулює перетворення дріжджів у гіфу в *C. albicans*. Зокрема, виявлено структурний аналог діазаспіро-декану з потужною інгібіторною активністю щодо філаментации та утворення біоплівки без впливу на загальний ріст *C. albicans* [40]. Також виявлено нову серію біоактивних сполук із загальною структурою біариламіду, здатних запобігти філаментации цих мікроорганізмів та утворенню біоплівки [41].

У даний час кілька перспективних сполук знаходяться на стадії розробки, включаючи два нових інгібітора синтезу глюкану (SCY-078 і CD101) та інгібітор грибового Gwt1, одного з ферментів біосинтезу глікозилфосфатидилінозиту (APX001) [33]. Усі ці спо-

луки показали ефективність проти *Candida in vitro* та *in vivo* і проходять фази 1 та 2 клінічних випробувань.

Висновки. Отже, лікування кандидозу порожнини рота має доступні засоби для успішної фармакотерапії. Місцеве лікування ністатином або міконазолом ефективне при більшості інфекцій, а системне лікування пероральним флуконазолом демонструє подібну ефективність. Раціональна фармакотерапія має бути з обов'язковим визначенням чутливості грибів до препаратів, а також персоналізованою, враховуючи різні клінічні характеристики пацієнта, щоб уникнути фізіологічних взаємодій (вагітність, лактація) або фармакологічних (літні пацієнти, які пройшли багаторазове лікування, хворі з неопластичними процесами чи імунodefіцитом). За умов невідчуженого лікування або рецидивуючих інфекцій потрібно розраховувати на нові протигрибкові засоби з відомими та новими механізмами дії.

Перспективи подальших досліджень. Аналіз даних літератури щодо нових засобів, які знаходяться на стадії розробки і мають перспективи застосування при кандидозі порожнини рота, становитиме наші подальші дослідження.

Література

- Vila T, Sultan AS, Montelongo-Jauregui D, Jabra-Rizk MA. Oral candidiasis: A disease of opportunity. *J Fungi (Basel)*. 2020 Mar;6(1):15. DOI: 10.3390/jof6010015.
- Miranda-Cadena K, Marcos-Arias C, Mateo E, Aguirre JM, Quindós G, Eraso E. Prevalence and antifungal susceptibility profiles of *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and their close-related species in oral candidiasis. *Arch Oral Biol*. 2018 Nov;95:100-7. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2018.07.017.
- Millsop JW, Faze LN. Oral candidiasis. *Clin. Dermatol*. 2016;34:487-494. DOI: 10.1016/j.clinidmatol.2016.02.022.
- Hellstein JW, Marek CL. Candidiasis: Red and white manifestations in the oral cavity. *Head Neck Pathol*. 2019;13:25-32. DOI: 10.1007/s12105-019-01004-6.
- Lewis MAO, Williams DW. Diagnosis and management of oral candidosis. *Br. Dent. J*. 2017;223:675-681. DOI: 10.1038/sj.bdj.2017.886.
- Jabra-Rizk MA, Kong E, Tsui C, Nguyen M, Clancy C, Fidel P, et al. *Candida albicans* pathogenesis: Fitting within the host-microbe damage response framework. *Infect. Immun*. 2016;84:2724-2739. DOI: 10.1128/IAI.00469-16..
- Sultan AS, Rizk AM, Vila T, Ji Y, Masri R, Jabra-Rizk MA. Digital design of a universal rat intraoral device for therapeutic evaluation of topical formulation against *Candida*-associated denture stomatitis. *Infect. Immun*. 2019 Nov 18;87(12):e00617-19. DOI: 10.1128/IAI.00617-19.
- Neville B, Damm DD, Allen C, Chi AC. *Oral and maxillofacial pathology*. 4th ed. Amsterdam: Elsevier; 2016. Chapter 6, Fungal and protozoal diseases; pp. 191-217.
- Tilakaratne W, editor. *Oral medicine and pathology. A guide to diagnosis and management*. New Delhi: Jaypee; 2014. Chapter 16, Infections of the oral mucosa; pp. 361-382.
- Khan SA, Jr PLF, Al Thunayyan A, Varlota S, Meiller TF, Jabra-Rizk MA. Impaired histatin-5 level and salivary antimicrobial activity against *C. albicans* in HIV-infected individuals. *J. AIDS Clin. Res*. 2013 Mar;4(193):1000193. DOI: 10.4172/2155-6113.1000193.
- Vila T, Rizk AM, Sultan AS, Jabra-Rizk MA. The power of saliva: Antimicrobial and beyond. *PLoS Pathog*. 2019 Nov;15(11):e1008058. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008058.
- Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ, Saunders DP, Lalla RV, Migliorati CA, Heavilin N, Zumsteg ZS. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: Mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Med*. 2017 Dec;6(12):2918-31. DOI: 10.1002/cam4.1221.
- Perić M, Živković R, Milić Lemić A, Radunović M, Miličić B, Arsić Arsenijević V. The severity of denture stomatitis as related to risk factors and different *Candida* spp. *Oral Surg; Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol*. 2018;126(1): 41-47. DOI: 10.1016/j.oooo.2018.03.003.
- Gasparoto TH, de Oliveira CE, Vieira NA, Porto VC, Gasparoto CT, Campanelli AP, et al. The pattern recognition receptors expressed on neutrophils and the associated cytokine profile from different aged patients with *Candida*-related denture stomatitis. *Exp. Gerontol*. 2012;47:741-748. DOI: 10.1016/j.exger.2012.07.003.
- Vidya KM, Rao UK, Nittayananta W, Liu H, Owotade FJ. Oral mycoses and other opportunistic infections in HIV: Therapy and emerging problems – A workshop report. *Oral Dis*. 2016;22:158-165. DOI: 10.1111/odi.12437.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis. Clin Infect Dis*. 2016 Feb 15;62(4):e1-50. DOI: 10.1093/cid/civ933.
- Coronado-Castellote L, Jiménez-Soriano Y. Clinical and microbiological diagnosis of oral candidiasis. *J Clin Exp Dent* 2013 Dec;5(5):e279-86. DOI: 10.4317/jced.51242.
- García-Cuesta C, Sarrion-Pérez MG, Bagán JV. Current treatment of oral candidiasis: A literature review. *J Clin Exp Dent*. 2014 Dec ;6(5):e576-82. DOI: 10.4317/jced.51798.
- Nikolishyna EV, Marchenko AV, Ilenko NM, Lytovchenko IYU. Mistseve likuvannya khronichnoho kandydoznoho stomatytu. *Ukrayins'kyi zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu*. 2020;5:2(24):121-124. [in Ukrainian].
- Zhang LW, Fu JY, Hua H, Yan ZM. Efficacy and safety of miconazole for oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2016 Apr;22(3):185-95. DOI: 10.1111/odi.12380.
- Mukherjee PK, Chen H, Patton LL, Evans S, Lee A, Kumwenda J, et al. Topical gentian violet compared with nystatin oral suspension for the treatment of oropharyngeal candidiasis in HIV-1-infected participants. *AIDS*. 2017 Jan;31(1):81-8. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001286.
- Scheibler E, Garcia MCR, Medina da Silva R, Figueiredo MA, Salum FG, Cherubini K. Use of nystatin and chlorhexidine in oral medicine: Properties, indications and pitfalls with focus on geriatric patients. *Gerodontology*. 2017 Sep;34(3):291-8. DOI: 10.1111/ger.12278.
- Roque L, Alopaeus J, Reis C, Rijo P, Molpeceres J, Hagesaether E. Mucoadhesive assessment of different antifungal nanoformulations. *Bioinspir Biomim*. 2018 Aug;13(5):055001. DOI: 10.1088/1748-3190/aad488.
- Lyu X, Zhao C, Yan ZM, Hua H. Efficacy of nystatin for the treatment of oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2016 Mar;10:1161-71. DOI: 10.2147/DDDT.S100795.

25. Gotzsche PC, Johansen HK. Nystatin prophylaxis and treatment in severely immunodepressed patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9:CD002033. DOI: 10.1002/14651858.CD002033.
26. Hamill RJ. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs*. 2013 Jun;73(9):919-34. DOI: 10.1007/s40265-013-0069-4.
27. Vazquez JA, Sobel JD. Miconazole mucoadhesive tablets: a novel delivery system. *Clin Infect Dis*. 2012 May;54(10):1480-4. DOI: 10.1093/cid/cis205.
28. Hellfritzsch M, Pottegård A, Pedersen AJ, Burghle A, Mouaanaki F, Hallas J. Topical antimycotics for oral candidiasis in warfarin users. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017 Apr;120(4):368-72. DOI: 10.1111/bcpt.12722.
29. De-la-Torre J, Ortiz-Samperio ME, Marcos-Arias C, Marichalar-Mendia X, Eraso E, Echebarria-Goicouria MÁ. In vitro antifungal susceptibility of oral *Candida* isolates from patients suffering from caries and chronic periodontitis. *Mycopathologia*. 2017 Jun;182(5-6):471-85. DOI: 10.1007/s 11046-017-0112-1.
30. Wiederhold NP. The antifungal arsenal: alternative drugs and future targets. *Int J Antimicrob Agents*. 2018 Mar;51(3):333-9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag. 2017.09.002.
31. Azanza Perea JR, Sádaba Díaz de Rada B. Pharmacological profile of isavuconazole. *Rev Iberoam Micol*. 2018 Oct-Dec;35(4):186-91. DOI: 10.1016/j.riam.2018.04.003.
32. Gil-Alonso S, Jauregizar N, Eraso E, Quindós G. Postantifungal effect of caspofungin against the *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* clades. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016 Oct;86(2):172-7. DOI: 10.1016/j. diagsmicrobio.2016.07.011
33. Pristov KE, Ghannoum MA. Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide. *Clin. Microbiol. Infect*. 2019 Jul;25(7):792-8. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.03.028.
34. Malakhov A, Wen J, Zhang BX, Wang H, Geng H, Chen XD. Rechargeable anticandidal denture material with sustained release in saliva. *Oral Diseases*. 2016 Jul;22(5):391-8. DOI: 10.1111/odi.12456.
35. Sardi JC, Gullo FP, Freires IA, Pitangui NS, Segalla MP, Fusco-Almeida AM. Synthesis, antifungal activity of caffeic acid 0020 derivative esters, and their synergism with fluconazole and nystatin against *Candida* spp. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016 Dec;86(4):387-91. DOI: 10.1016/j. diagsmicrobio. 2016.08.002.
36. Ai R, Wei J, Ma D, Jiang L, Dan H, Zhou Y. A meta-analysis of randomized trials assessing the effects of probiotic preparations on oral candidiasis in the elderly. *Arch Oral Biol*. 2017 Nov;83:187-92. DOI: 10.1016/j. archoralbio. 2017.04.030.
37. Pedraza-Sánchez S, Méndez-León JI, Gonzalez Y, Ventura-Ayala ML, Herrera MT, Lezana-Fernández JL. Oral administration of human polyvalent IgG by mouthwash as an adjunctive treatment of chronic oral candidiasis. *Front Immunol*. 2018 Dec 21;9:2956. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02956.
38. Vila T, Romo JA, Pierce CG, McHardy SF, Saville SP, Lopez-Ribot JL. Targeting *Candida albicans* filamentation for antifungal drug development. *Virulence*. 2017 Feb;8(2):150-8. DOI: 10.1080/21505594.2016.1197444.
39. Pierce CG, Lopez-Ribot JL. Candidiasis drug discovery and development: New approaches targeting virulence for discovering and identifying new drugs. *Expert Opin. Drug Discov*. 2013;8:1117-1126. DOI: 10.1517/ 17460441.2013.807245.
40. Pierce CG, Chaturvedi AK, Lazzell AL, Powell AT, Saville SP, McHardy SF, et al. A novel small molecule inhibitor of *Candida albicans* biofilm formation, filamentation and virulence with low potential for the development of resistance. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2015;1:15012. DOI: 10.1038/npjbiofilms.2015.12.
41. Romo JA, Pierce CG, Chaturvedi AK, Lazzell AL, McHardy SF, Saville SP, et al. Development of anti-virulence approaches for candidiasis via a novel series of small-molecule inhibitors of *Candida albicans* filamentation. *mBio*. 2017;8:e01991-17. DOI: 10.1128/mBio.01991-17.

КАНДИДОЗ ПОРОЖНИНИ РОТА І СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ ЙОГО РАЦІОНАЛЬНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ

Дев'яткіна Н. М., Скрипников П. М., Скрипнікова Т. П., Хміль Т. А.

Резюме. Кандидоз порожнини рота є однією з найпоширеніших опортуністичних інфекцій, що викликається *C. albicans* та іншими видами роду *Candida*. Клінічне розпізнавання уражень ротової порожнини є основою для діагностики кандидозу порожнини рота, а виділення *Candida* в чистій культурі і тестування чутливості до протигрибкових препаратів допомагає, якщо інфекція рецидивуюча або викликана видами, відмінними від *C. albicans*. Мета роботи – проаналізувати дані літератури стосовно сучасних підходів до етіотропної терапії кандидозу ротової порожнини залежно від форми та тяжкості процесу.

Лікування кандидозу порожнини рота ґрунтується на діагностиці типу кандидозу порожнини рота, корекції факторів ризику або основних захворювань, а також використанні найбільш відповідних протигрибкових препаратів. Три великі сімейства містять найбільш часто використовувані протигрибкові препарати: полієни (амфотерицин В і ністатин), ехінокандини (анідулафунгін, каспофунгін і мікафунгін) і азоли. Протигрибкове лікування кандидозу порожнини рота може проводитися місцево або системно. Місцева терапія з використанням ністатину та міконазолу залишається рекомендованим лікуванням кандидозу порожнини рота через його високу ефективність, низьку вартість і малу кількість побічних ефектів. Пероральний флуконазол рекомендується для лікування помірного та важкого кандидозу порожнини рота. При рефрактерній до флуконазолу хворобі може бути призначено ітраконазол, позаконазол, вориконазол. Серед переваг ехінокандинів для лікування тяжких і резистентних форм кандидозу порожнини рота знаходиться їх антибіоплівкова активність і тривалий постпротигрибковий ефект. Інші терапевтичні альтернативи передбачають використання терпенів, пробіотиків, пептидів, антитіл, цитокінів або речовин, які запобігають переходу *C. albicans* від коменсалу до патогена.

Отже, місцеве лікування ністатином або міконазолом й системне лікування пероральним флуконазолом демонструє подібну ефективність. За умов невдач лікування або рецидивуючих інфекцій слід розраховувати на нові протигрибкові засоби з відомими та новими механізмами дії.

Ключові слова: кандидоз порожнини рота, лікування, протигрибкові засоби.

ORAL CANDIDIASIS AND CURRENT TRENDS IN ITS RATIONAL PHARMACOTHERAPY

Deviatkina N. M., Skrypnikov P. M., Skrypnikova T. P., Khmil T. A.

Abstract. Oral candidiasis is one of the most common opportunistic infections caused by *C. albicans* and other species of the genus *Candida*. Clinical recognition of oral lesions is the basis for the diagnosis of oral candidiasis, and the isolation of *Candida* in pure culture and susceptibility testing for antifungal drugs help if the infection is recurrent or caused by species other than *C. albicans*.

The aim of the work is to analyze the literature data on modern approaches to the etiotropic therapy of oral candidiasis depending on the form and severity of the process.

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

Treatment of oral candidiasis is based on the diagnosis of the type of oral candidiasis, correction of risk factors or diseases, as well as the use of the most appropriate antifungal drugs. The three major families include the most commonly used antifungal drugs: polyenes (amphotericin B and nystatin), echinocandins (anidulafungin, caspofungin, and micafungin), and azoles (fluconazole, itraconazole, etc). Antifungal treatment of oral candidiasis can be performed locally or systemically. Topical therapy with nystatin and miconazole remains the recommended treatment for oral candidiasis due to its high efficacy, low cost and minimal number of side effects. Oral fluconazole is recommended for the treatment of moderate and severe oral candidiasis. At a disease refractory to fluconazole, itraconazole, posaconazole, and voriconazole can be appointed. Among the advantages of echinocandins for the treatment of severe and resistant forms of oral candidiasis is their antibiofilm activity and a long-term post-antifungal effect. Other therapeutic alternatives include the use of terpenes, probiotics, peptides, antibodies, cytokines or substances that prevent the transition of *C. albicans* from commensal to pathogen.

Therefore, topical treatment with nystatin or miconazole and systemic treatment with oral fluconazole has shown similar efficacy. In case of treatment failures or recurrent infections, new antifungal agents with old and new mechanisms of action should be expected.

Key words: oral candidiasis, treatment, antifungal drugs.

ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Deviatkina N. M.: 0000-0003-0137-2124 ^{BD}

Skrypnykov P. M.: 0000-0002-4473-2284 ^F

Skrypnikova T. P.: 0000- 0003- 4679- 163X ^{AE}

Khmil T. A.: 0000-0002-3531-6879 ^C

Конфлікт інтересів:

Автори статті підтверджують відсутність конфлікту інтересів.

Адреса для кореспонденції

Дев'яткіна Наталія Миколаївна

Полтавський державний медичний університет,

Адреса: Україна, 36000, м. Полтава, вул. Шевченка 23

Тел.: 0958451811

E-mail: devyatkinanata87@gmail.com

A – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Рецензент – проф. Ткаченко І. М.

Стаття надійшла 15.08.2021 року

Стаття прийнята до друку 12.01.2022 року