

Mr. sc. Ivan Alajbeg
Zavod za oralnu medicinu
Stomatološkog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu
E-mail: alajbeg@sfzg.hr

ANTIMIKOTICI U LIJEČENJU ORALNIH BOLESTI

Poštovane kolegice i kolege, s obzirom na kronični nedostatak recentne literature za kolokvij, seminar ili ispit iz kolegija "Oralna medicina", pripremio sam vam kratak prikaz jednog značajnog područja iz kliničke kazuistike: liječenje oralnih mikoza. S obzirom na uzročnike, vrlo su rijetke oralne mukormikoze, blastomikoze, aspergiloze, dok je kandidoza (ili kandidijaza) česta oralna infekcija, te je ovaj farmakoterapijski pregled usmjeren prema opisu liječenja oralne kandidijaze.

OSNOVNE SMJERNICE

Dakle, Candida je najčešći uzročnik oralnih gljivičnih infekcija, poglavito vrsta albicans (90% oralnih infekcija), a ostale patogene vrste su C. crusei, C. parapsilosis, C. kefyr, C. glabrata, C. guilliermondii, C. tropicalis. Međutim, u svrhu otklanjanja nejasnoća i zabluda, potrebno je naglasiti da je Candida a. moguće izolirati u ustima u 50% zdrave populacije, a u nositelja mobilnih proteza čak do 90% slučajeva. To potvrđuje činjenicu da Candida a. predstavlja komenzalnu floru i nikako se ne smije smatrati obligatnim patogenom.

Dakle, postavlja se pitanje: Ako izoliramo Candidu a. iz orofaringealnog područja, da li je potrebno dotičnu osobu liječiti?

Naravno da komenzalnu floru nije potrebno suprimirati, to može dovesti do narušavanja oralne homeostaze. Također, nekritičnom uporabom antimikrobnih lijekova pridonosimo razvoju rezistentnih sojeva. Stoga se moramo držati pravila da se liječi isključivo infekcija (tj. kandidijaza), a ne puko prisustvo Candide. Infekcija je prisutna ukoliko postoji jedna od kliničkih manifestacija oralne kandidijaze (prema Lehneru ili Holmstrupu i Axellu), tj. da je prisutan preveliki broj kvasnica koje patološki djeluju na oralnu sluznicu i uzrokuju upalu, lezije i simptome. Zaključno, liječenje se provodi samo kad su i klinički nalaz i mikološki bris pozitivni. Međutim, i iskusnijem kliničaru, a poglavito studentu, vrlo je teško dijagnosticirati kroničnu atrofičnu, tj. pojedine blaže oblike eritematozne kandidijaze koja može postojati bez izraženih kliničkih znakova. Takav je slučaj često prisutan u bolesnika sa sindromom pečenja usta. Tada je nejasno da li su simptomi posljedica sistemskih faktora ili je riječ o subkliničkoj kroničnoj atrofičnoj kandidijazi, jer bris na Candidu a. je gotovo redovito pozitivan (naravno, jer se uglavnom radi o nositeljicama mobilnih nadomjestaka), te takva situacija predstavlja izazov terapeutu.

S druge strane, ponekad je indicirana antimikotska terapija i kad nemamo niti klinički manifestnu infekciju, niti čekamo nalaz brisa. Radi se o situacijama kad nam je potrebna preventiva kod ordiniranja antibiotika i imunosupresivnih sredstava u liječenju oralnih bolesti. Tada je za očekivati da će doći do ijtrogenog poremećaja flore, te je potrebno ordinirati antimikotik tijekom trajanja navedene terapije.

Međutim, kad je riječ o liječenju kandidalne infekcije, osnovno je napraviti detaljnu anamnezu, i postaviti pitanje: zbog čega je u nekoga komenzalna Candida postala patogena, jer liječenjem infekcije, a ne eliminacijom predisponirajućegpredisponirajućeg stanja nismo poduzeli adekvatne terapijske mjere. Dakle, jedino ispravljanjem lokalnih faktora (kserostomija, lezije, proteze, uporaba kortizonskih sprejeva u asmatičara...) ili utjecanjem na sistemske faktore, infekcija može biti djelotvorno tretirana, a recidiv spriječen. Dakle, liječimo i kandidijazu i predisponirajuće stanje. Potrebno je spriječiti re-infekciju: npr. kod palatitis prothetica tretiramo i protezu, kod cheilitis angularis antimikotik ne samo za kutove usana, već i za cijela usta.

Kad se pitate biste li ordinirali lokalnu ili sistemsku terapiju, imajte na umu ovo pravilo: lokalna (topikalna) terapija je uvijek prva terapija izbora, a kod tvrdokornijih slučajeva, otpornih na lokalnu terapiju, ordinirat ćemo sistemske antimikotike.

TERAPIJSKA SREDSTVA

Osnovna podjela antimikotika je na azolne derivate [imidazoli (mikonazol, klotrimazol, ketokonazol), triazoli (flukonazol, itrakonazol)] i poliene (nistatin i amfotericin B).

Antimikotici za lokalnu primjenu

Polieni

Nistatin djeluju na sterolne komponente stanične membrane, tj. mijenja njenu propusnost. Ne resorbira se iz probavnog trakta, što je dobro jer bi bio toksičan. Lijek je vrlo jeftin. Mast je hidrofobna, pa je pogodna za aplikaciju ispod proteze kod protetskog palatitisa, tj. kronične atrofične kandidijaze, tj. bolja je nego krema ili gel, jer je slina neće isprati. Vaginalete nemaju korigense okusa (šećer), pa su vjerojatno i djelotvornije, dulje se otapaju nego pastile, te se preporučuju i za usta. U liječenju oralne kandidijaze indicirane su sljedeće doze:

Nistatin oralna otopina 100 000 i.j./mL, 3-4x 30 kapi, ostaviti u kontaktu sa sluznicom što duže mućkanjem, može se otopina progutati, ionako se ne resorbira.

Nistatin pastile (100 000 i.j.), mast / kremu ili vaginalete ordiniramo svakih 6 sati 1 pastilu (ili pacijent premaže sluznicu mašću ili kremom) tijekom 10 dana.

Amfotericin B je lijek koji se više ne koristi u standardnoj terapiji orofaringealne kandidijaze, poglavito zbog velike toksičnosti. Može se u teškim slučajevima (HIV) primijeniti i intravenski, ali takvu terapiju stomatolozi ne ordiniraju (spomenut ću ga u poglavlju o sistemske terapiji).

Derivati imidazola

Mikonazol djeluje na inhibiciju sinteze stanične membrane, vrlo se slabo resorbira u GI traktu. Premda je riječ o lokalnoj terapiji reporka je da se lijek proguta, jer se, iako se slabo resorbira, do 6 sati nakon uzimanja nalazi u slini u djelotvornim koncentracijama, pa je to bitan dodatak načelno topikalnom učinku.

Od preparata na tržištu je najdostupniji 2% mikonazol gel (Rojazol gel, Belupo; Daktarin, Lek), krema, a ordinira se 2-4 x 2 mjerne žlice dnevno, tijekom 10-14 dana.

U tu skupinu još pripadaju klotrimazol (Plimycol, Pliva) krema, otopina 1%, 22x dnevno se nanosi na sluznicu, (Mycelex pastile 10 mg 5x dnevno dnevno, Canesten krema).

Postoje i preparati koji uz antimikotik sadrže i kortikosteroid i antibiotik. Takvi su preparati idealni za angularni heilitis, ali zbog kortizonske komponente ne smije se koristiti dulje od 14 dana. Kolegice i kolege, ovdje morate biti 100% sigurni da taj angularni heilitis nije herpes labialis, ili coxackie virusna infekcija, jer ćete u tom slučaju pacijentu pogoršati stanje. Od kombiniranih preparata, na našem tržištu postoje Travocort (izokonazol+diflukortolon, Schering), Mycoderm, Triderm, Mycolog, nanosi se 2x dnevno, do 14 dana.

Osim skupine antimikotika, u liječenju oralne kandidijaze vrlo su djelotvorni i oralni antiseptici:

Klorheksidin – kationski bis-gvanidni antiseptik, veže se za sluznicu i postupno se otpušta, djelotvornost u ustima slična je specifičnim antimikotocima (Olsen). Odličan je u fazi održavanja i kao pojačivač terapije u kombinaciji s ostalim medikamentima. Reducira 80-95% oralnu floru ako se usta ispiru 2x dnevno, ali istovremeno ne uzrokuje neravnotežu flore. Predstavnik je Peridex (klorheksidin glukonat 0,2% P&G), preporučuje se 10 mL mućkati u ustima tijekom 1 minute., 3-4x dnevno, tijekom 14 dana. Najdostupniji u nas je heksetidin (Belosept - Belupo, Hexoral), te se pokazao djelotvornim u redukciji broja kolonija *Candida albicans*. (Topić, Cekić). Međutim, naglasio bih da se kombinirana terapija heksetidinom i nistatinom pokazala manje djelotvornom nego bilo koja od tih dviju ako su korištene samostalno. Iznimno jeftino, izuzetno učinkovito, a prilično slabo rabljeno sredstvo za antimikotsku obradu mobilne proteze je obična kućna varikina. Potrebno je otopinu razrijediti 5 puta s običnom vodom (od 5% otopine koju kupimo, razrjeđivanjem dobijemo 1% otopinu natrij hipoklorita), te je potrebno nakon mehaničkog čišćenja tijekom 15 minuta ostaviti protezu u toj otopini, zatim je ispirati 2 minute u tekućoj vodi. Oktenidin dihidroklorid (Octenisept, Schulke-Mayer) za usta i protezu također je djelotvoran preparat u liječenju (Mravak-

Stipetić). Potrebno je napomenuti da je 0,5 - 1% vodena otopina gentiana violet zaslužila povijesnu ulogu, te je odgovoran stomatolog ne bi više smio ordinirati.

Naravno, vi ove lijekove morate znati i propisati. Ali pisanje recepata na vježbama vam je ionako uvijek "ležalo", zar ne?

Antimikotici za sistemsku primjenu

Ponavljam, uvijek ćemo aplicirati, ako je moguće, topikalnu terapiju. Kod sistemske terapije postoji rizik toksičnosti, jer je metabolizam gljive i sisavaca na staničnom nivou sličan. Od pomoći vam može biti okvirni protokol koji nam daje informaciju o uspješnosti lokalne terapije i eventualne potrebe za sistemskom terapijom: 5 dana nakon završene lokalne antimikotske terapije napravi se kontrolni bris, a u slučaju ponovnog pozitivnog nalaza indicirana je koprokultura na Candidu a. U slučaju pozitivnog nalaza koprokulture preporuča se ordinirati sistemsku terapiju.

Antimikotike za sistemsku primjenu u terapiji oralne kandidijaze nabrojat ću taksativno, zajedno s kratkom uputom za uporabu:

Flukonazol (Diflucan, Pliva) kapsule 50mg 1-22x / 14 dana, održavanje: 150mg 1x tjedno

Ketokonazol (Nizoral, Janssen) tablete 1 x 200 mg/ 7-14 danaana

Itrakonazol (Itrac, Sporanox) 100 mg/ 7-14 danaana

Amfotericin B (Fungizone Intravenous, Squibb) i.v., izrazito nefrotoksičan lijek, spominjem ga samo iz didaktičkih razloga, vi ga svakako nenećete ordinirati. Indiciran je i.v. samo kod jako teških slučajeva. Pojavio se krajem 80-tih godina godina liposomski inkapsulirani Amfotericin B (amfoliposom) - obećava u diseminiranim fungalnim infekcijama zbog povećanog učinka i smanjene toksičnosti.

Pojavom flukonazola ketokonazol je gotovo izguran s tržišta zbog velike hepatotoksičnosti. Jedna od glavnih prednosti flukonazola je salivarna ekskrecija nakon sistemske primjene, te je stoga prisutan u djelotvornim dozama u usnoj šupljini. Njegova je toksičnost manja od drugih azola, ali ipak je potreban oprez: potrebno je kontrolirati transaminaze (nakon 7-14 dana trajanja terapije), radi otkrivanja eventualnog hepatotoksičnog učinka.

Flucitozin, koristi se u kombinaciji s amfotericinom B u sistemskim mikoza, ukoliko ga se koristi samog dolazi do brzog razvoja rezistencije, te nam nije bitan za oralnu medicinu

Nuspojave i kontraindikacije

Nuspojave su najčešće u azolnih derivata. U sistemskoj antimikotskoj terapiji one obuhvaćaju mučninu, povraćanje, glavobolju, vrtoglavicu, proljev, osip i promjenu okusne osjetljivosti. Azolni derivati su hepatotoksični, naročito ketokonazol. Na nistatin, klotrimazol i ketokonazol česta je rezistencija. Antacidi inhibiraju gastričnu resorpciju, naročito ketokonazola. Vrlo je raširena uporaba lijekova poput Gastala ili blokatora H2 histaminskih receptora i antikolinergika, stoga se mora imati u vidu da, kao i kod atrofičnog gastritisa (aklorhidrija) nije prikladan. Također, kontraindicirana je sistemsko terapija u trudnica. Vrlo je bitna činjenica da djeluje na enzime obitelji citokrom P-450, te povećava koncentraciju drugih lijekova u plazmi. Posebno je potrebno to imati u vidu u pacijenata koji su pod slijedećom medikacijom, jer tu je sistemsko terapija antimikoticima kontraindicirana:

- antihistaminici (astemizol, terfenadin) – dovodi do ventrikularne aritmije!
- antikoagulansi (varfarin) – produljuje se vrijeme zgrušavanja!
- fenitoinski derivati - pojačani učinak
- neki antidijabetici (derivati sulfonilureje) – jaka hipoglikemija!
- sedativi (triazolam, midazolam) – prejaka sedacija
- ciklosporin i takrolimus

Kod nas je, primijetiti ćete u vašoj budućoj kazuistici, na svakom koraku prisutna terapijska polipragmazija. Dobar dio lijekova se pripisuje nedovoljno odgovorno, naročito psihosedativi, stoga opet naglašavam značenje dobre anamneze!

Vi ćete, uz poznavanje navedenog, ukoliko uspješno prepoznate kliničke manifestacije oralnih mikoza, uz adekvatnu mikrobiološku dijagnostiku biti u stanju samostalno ordinirati lokalnu antimikotsku terapiju, a po potrebi i sistemsku, preporučljivo uz specijalističku konzultaciju.

Literatura

- Fotos PG, Hellstein JW. Candida and candidosis: epidemiology, Diagnosis and therapeutic management. *Dent Clin North Am* 1992; 36: 857-78.
- Epstein JB. Antifungal therapy in oropharyngeal mycotic infections. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol* 1990; 69: 32-41.
- Anil S, Ellepola AN, Samaranayake LP. Post-antifungal effect of polyene, azole and DNA-analogue agents against oral *Candida albicans* and *Candida tropicalis* isolates in HIV disease. *J Oral Pathol Med* 2001; 30: 481-8.
- Holmstrup P, Axell T Classification and clinical manifestations of oral yeast infections. *Acta Odontol Scand* 1990; 48:57-9.
- Patton LL, Bonito AJ, Shugars DA.. A systematic review of the effectiveness of antifungal drugs for the prevention and treatment of oropharyngeal candidiasis in HIV-positive patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92: 170-9.
- Koks CH, Crommentuyn KM, Hoetelmans RM, Mathot RA, Beijnen JH. Can fluconazole concentrations in saliva be used for therapeutic drug monitoring? *Ther Drug Monit* 2001; 23: 449-53.
- Willis AM, Coulter WA, Fulton CR, Hayes JR, Bell PM, Lamey PJ. The influence of antifungal drugs on virulence properties of *Candida albicans* in patients with diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91: 317-21.
- Ellepola AN, Samaranayake LP. Adjunctive use of chlorhexidine in oral candidoses: a review. *Oral Dis* 2001; 7: 11-7.
- Appleton SS. Candidiasis: pathogenesis, clinical characteristics, and treatment. *J Calif Dent Assoc* 2000; 28: 942-8.
- Ellepola AN, Samaranayake LP. Antimycotic agents in oral candidosis: an overview: 2. Treatment of oral candidosis. *Dent Update* 2000; 27: 165-70, 172-4.
- Ellepola AN, Samaranayake LP. Oral candidal infections and antimycotics. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000; 11: 172-98.