

**АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ
СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ: ТОМ 23, ВИПУСК 2 (82), ЧАСТИНА 2, 2023**
ВІСНИК Української медичної стоматологічної академії

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Заснований в 2001 році

Виходить 4 рази на рік

Зміст

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА ТА БІОЛОГІЯ

Бабенко В.І., Ніколенко Д.Є., Филенко Б.М.	3
ДЕЯКІ ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГЕРМІНОГЕННИХ ПУХЛИН ЯЄЧКА	
Балюк О.Є.	8
ГЕЛЬ З АНТИОКСИДАНТОМ І ЙОГО БІОФАРМАЦЕВТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ	
Власенко Н.О.	12
РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ЕРИТРОЦИТІВ ПРИ КРОВОВТРАТІ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЇ СИНТЕТИЧНИМ АНТИОКСИДАНТОМ	
Волкова О.А.	17
ОКСИДАТИВНІ МЕХАНІЗМИ ПОШКОДЖЕННЯ КЛІТИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ ПРИ ЗМІНІ ТРИВАЛОСТІ ЦИКЛІВ «СВІТЛО-ТЕМРЯВА»	
Karatieieva S. Yu., Slobodian O. M., Bilookyi O. V., Slobodian K. V., Muzyka N. Ya.	21
ELABORATING A PREDICTION MODEL FOR THIGH CIRCUMFERENCE AMONG BUKOVYNA STUDENT ATHLETES BASED ON THEIR TYPE OF SPORT	
Кінаш О.В., Григоренко А.С., Донець І.М.	26
МОРФОМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ КРИПТ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ СЛІПОЇ КИШКИ ЩУРІВ ЗА ДІЇ КОМПЛЕКСУ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК	
Коваль О.А.	30
ТОПОГРАФО-АНАТОМІЧНІ ВЗАЄМОВІДНОШЕННЯ ВНУТРІШНЬОМ'ЯЗОВИХ АРТЕРІЙ І НЕРВІВ ЗА РІВНЯМИ ПЛЕЧА У ПЛОДІВ ЛЮДИНИ	
Молочек Ю.А.¹, Савосько С.І.², Утко Н.О.³, Макаренко О.М.⁴	37
ВПЛИВ ЧАСТКОВОГО СТЕНОЗУ ТРАХЕЇ НА АНТИОКСИДАНТНУ СИСТЕМУ У МОЛОДИХ ЩУРІВ	
Sadykhzada N. N.¹, Musayev Sh. T.², Rasulov E. M.²	41
GLA GENE MUTATION IN PATIENTS WITH FABRY DISEASE	
Sorokina I. V., Kaluzhyna O. V., Korneyko I. V., Pliten O. M.	47
COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF TONSILLAR LYMPHOID COMPONENT IN FETUSES WITH INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION AND NORMAL BODY WEIGHT IN LATE PRENATAL PERIOD	
Стецюк Є.В., Шепитько В.І., Борута Н.В., Пеліпенко Л.Б., Волошина О.В.	52
ЕЛЕКТРОНОМІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ ПЕРИТУБУЛЯРНИХ МАКРОФАГІВ СІМ'ЯНИКІВ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЦЕНТРАЛЬНОГО БЛОКУВАННЯ СИНТЕЗУ ЛЮТЕЇНІЗУЮЧОГО ГОРМОНУ ТРИПТОРЕЛІНОМ ЗА 90 ДІБ СПОСТЕРЕЖЕННЯ.	
Френкель Ю.Д., Зюзін В.О., Черно В.С.	55
ВПЛИВ КУРКУМІНУ НА ПЕРЕКИСНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЦІЛОДОБОВОГО ОСВІТЛЕННЯ ТА ВИСОКОКАЛОРИЙНОЇ ВУГЛЕВОДНО-ЛІПІДНОЇ ДІЄТИ	
Чумак Ю.В., Лобань Г.А., Фаустова М.О., Ананьєва М.М., Гаєрильєв В.М.	59
ОЦІНКА АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ТА АНТИАДГЕЗИВНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ АНТИСЕПТИКІВ ВІДНОСНО КЛІНІЧНИХ ІЗОЛЯТІВ KOCURIA SPP.	
ГУМАНІТАРНІ ТА СОЦІАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ МЕДИЦИНИ, ПИТАННЯ ВИКЛАДАННЯ У ВИЩІЙ МЕДИЧНІЙ ШКОЛІ	
Буханченко О.П., Гаєрильєв В.М., Іваницька О.С., Бойко І.В., Яценко П.І.	64
ФОРМУВАННЯ ОСОБИСТОСТІ МАЙБУТНІХ ЛІКАРІВ-СТОМАТОЛОГІВ В УМОВАХ СЬОГОДЕННЯ	
Городова-Андрєєва Т.В., Ляховський В.І., Немченко І.І., Лисенко Р.Б., Краснов О.Г., Сидоренко А.В.	67
РОЛЬ ВИРОБНИЧОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ПРАКТИКИ У СИСТЕМІ ПІДГОТОВКИ СТУДЕНТІВ-МЕДИКІВ	
Єрошенко Г.А., Ваценко А.В., Лисаченко О.Д., Улановська-Циба Н.А., Шевченко К.В., Клепець О.В.	72
ФОРСАЙТ-ДОСЛІДЖЕННЯ ЯК СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ПРІОРИТЕТНИХ НАПРЯМКІВ РОЗВИТКУ ВИЩОЇ ОСВІТИ	

Єрошенко Г.А., Ваценко А.В., Лисаченко О.Д., Шевченко К.В., Кінаш О.В., Григоренко А.С.	75
РОЛЬ КОГНІТИВНИХ ПРИЙОМІВ У СПРИЙНЯТТІ ТА ЗАСВОЄННІ НАВЧАЛЬНОГО МАТЕРІАЛУ ЗДОБУВАЧАМИ ВИЩОЇ МЕДИЧНОЇ ОСВІТИ	
Звягольська І.М., Дерев'янюк Т.В., Полянська В.П.	78
ВИКЛАДАЧ ВИШУ ЯК СУБ'ЄКТ МІСІЇ УНІВЕРСИТЕТУ: ОКРЕМІ АСПЕКТИ	
Лисаченко О.Д., Шепітько В.І., Боруца Н.В., Пелипенко Л.Б., Вільхова О.В., Волошина О.В.	85
ВІЗУАЛІЗАЦІЯ ГІСТОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ТА ЗАВДАНЬ ЯК СПОСІБ ПОКРАЩЕННЯ ЗНАТЬ, УМІВ ТА НАВИЧОК СТУДЕНТІВ-МЕДИКІВ	
Лисаченко О.Д., Шепітько В.І., Боруца Н.В., Пелипенко Л.Б., Стецюк Є.В., Рудь М.В., Волошина О.В.	88
МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ДО ВИВЧЕННЯ СТУДЕНТАМИ-ПЕДІАТРАМИ ТЕМИ «ШКІРА ТА ЇЇ ПОХІДНІ» НА ЗАНЯТТЯХ З ГІСТОЛОГІЇ, ЦИТОЛОГІЇ ТА ЕМБРІОЛОГІЇ	
Лобань Г.А., Фаустова М.О., Чумак Ю.В.	91
АКАДЕМІЧНА ДОБРОЧЕСНІСТЬ ЯК ВАЖЛИВИЙ ЕЛЕМЕНТ СИСТЕМИ ПІДВИЩЕННЯ ЯКОСТІ ОСВІТИ	
Нємченко І.І., Ляховський В.І., Лисенко Р.Б., Люлька О.М., Краснов О.Г., Городова–Андрєєва Т.В.	96
ОПТИМІЗАЦІЯ ЯКОСТІ НАВЧАННЯ НА КАФЕДРІ ХІРУРГІЇ №1 ШЛЯХОМ ВПРОВАДЖЕННЯ В НАВЧАЛЬНИЙ ПРОЦЕС ІНТЕРАКТИВНИХ ОСВІТНИХ ТЕХНОЛОГІЙ	
Ляховська А.В.	99
РОЛЬ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ У НАВЧАННІ СТУДЕНТІВ-СТОМАТОЛОГІВ	
Павленкова О.С., Каськова Л.Ф., Амосова Л.І., Уласевич Л.П., Коваленко В.С.	104
РОЛЬ ВИКЛАДАЧА ВИЩОЇ ШКОЛИ У ФОРМУВАННІ СВІДОМОСТІ МАЙБУТНЬОГО ЛІКАРЯ	
Філатова В.Л., Ляховська А.В., Філатова О.В., Матвієнко Т.М., Саргош О.Д., Ляховський В.І.	107
СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ВИКЛАДАННЯ ГІГІЄНИ РУК У ЗАКЛАДАХ ВИЩОЇ МЕДИЧНОЇ ОСВІТИ	
ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ	
Бумбар З.О., Січкоріз Х.А., Слаба О.М., Мінько Л.Ю., Мануйлик Б.І.	111
ВПЛИВ ОРТОДОНТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ НА ПАРОДОНТАЛЬНИЙ СТАТУС ПАЦІЄНТІВ	
Василєга П.А.	117
АНАЛІЗ ВПЛИВУ COVID-19 НА СТАН ЗДОРОВ'Я ТА ДІЯЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ДІТЕЙ 7-9 РОКІВ	
Іващенко С.П., Дельва М.Ю.	124
ГОЛОВНИЙ БІЛЬ ТА COVID-19: ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНІ ЗВ'ЯЗКИ, ЛІКУВАЛЬНО-ДІАГНОСТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ	
Коваль Ю.П., Петренко Р.В., Паєліш І.В.	130
МАТЕМАТИЧНИЙ РОЗРАХУНОК ОДНОМОМЕНТНОГО РОЗ'ЄДНАННЯ ВИСОТИ ПРИКУСУ У ФРОНТАЛЬНІЙ ДІЛЯНЦІ З УРАХУВАННЯМ ПОКАЗНИКІВ СТОМАТОЛОГІЧНОГО СКАНЕРА ПРИ ЛОКАЛІЗОВАНІЙ ФОРМІ ПАТОЛОГІЧНОГО СТИРАННЯ ТВЕРДИХ ТКАНИН ЗУБІВ	
Ксьонз І.В.¹, Костиленко Ю.П.¹, Ляховський В.І.¹, Коноплицький В.С.², Максимовський В.Є.³	135
МОЛОЧНІ ПЛЯМИ ВЕЛИКОГО ЧЕПЦЯ	
Лабуш Ю.З., Марков А.В.	140
ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ЗАХВОРЮВАННЯМИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ТА ПАТОЛОГІЄЮ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ	
Могильник А.І., Тарасенко К.В., Сонник Є.Г., Адамчук Н.М., Архіповець О.О.	144
ОСОБЛИВОСТІ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОЇ СИТУАЦІЇ В ЗОНАХ ВІЙСЬКОВИХ КОНФЛІКТІВ ТА АНТРОПОГЕННИХ КАТАСТРОФ	
Островська Г.Ю., Моїсєєва Н.В., Луценко Р.В., Петрова Т.А., Розколупа Н.В., Власова О.В.	151
КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПРОТИГРИБКОВИХ ЗАСОБІВ В СТОМАТОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ	
Сидоренко А.Г.	156
ПРОТИВІРУСНІ ПРЕПАРАТИ ПРИ ЛІКУВАННІ COVID-19	
Стромило А.В., Кихтенко О.В.	160
КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ КЛІТИННИХ ТА МОЛЕКУЛЯРНИХ КОМПОНЕНТІВ ГЕМАТОЕНЦЕФАЛІЧНОГО БАР'ЄРУ	

DOI 10.31718/2077–1096.23.2.2.151

УДК 616. 314: 615. 28

**Островська Г.Ю., Моїсєєва Н.В., Луценко Р.В., Петрова Т.А.,
Розколупа Н.В., Власова О.В.****КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПРОТИГРИБКОВИХ ЗАСОБІВ
В СТОМАТОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ**

Полтавський державний медичний університет

*Розповсюдженість захворювань, ініційованих грибковою інфекцією, за статистичними даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, становить 20-70% серед населення світу. Цьому значною мірою сприяють соціальні, медичні та фармакологічні чинники. Труднощі лікування кандидозів обумовлені особливостями збудника, його мінливістю, постійним пристосуванням до умов навколишнього середовища і лікарських препаратів, які застосовуються. Збільшення носіїв грибової інфекції в ротовій порожнині пов'язане з численними факторами ризику, такими як збільшення адгезії грибків на поверхні протезів, шкідливі звички, зниження рН середовища ротової порожнини, кількості слини, ятрогенні чинники, коморбідні стани хворого. Лікування кандидозних стоматитів ускладнюється толерантністю грибів роду *Candida* до традиційних протигрибкових препаратів, зниженням імунологічної реактивності макроорганізму, відсутністю ефективних схем лікування та профілактики кандидозів у хворих із використанням антибактеріальних препаратів та глюкокортикостероїдів. Важливо не забувати, що часто кандидоз є симптомом більш серйозних захворювань і його лікування потребує комплексного підходу, обережності та великого запасу знань. Задача лікарів стоматологів, які працюють з проблемами мікозів – удосконалення протимікозної терапії та розробка нових доказових стандартів фармакотерапії. Тому інформування лікарів з клініко-фармакологічної характеристики протигрибкових препаратів є вельми актуальним та завжди своєчасним. Мета роботи. Провести аналіз літератури щодо сучасних особливостей клініко-фармакологічного обґрунтування застосування протигрибкових лікарських засобів в стоматологічній практиці. Проведений аналіз літературних джерел показав, що загальноприйнятими принципами фармакотерапії грибкових уражень слизової оболонки порожнини рота є: вибір протигрибкового препарату з урахуванням вибірковості дії на вид збудника, або їх асоціації, причину захворювання, вік пацієнта, коморбідні стани, особливості фармакокінетики та токсичності протимікозних засобів. Лікування грибової інфекції повинно бути як місцевим, так і системним, з чітким дотриманням дозування препаратів і їх курсом призначення. Задача практикуючих лікарів, які стикаються із проблемами лікування мікозів слизової оболонки порожнини рота – удосконалення терапії антимікотиками, які вже є на фармацевтичному ринку та розробка сучасних стандартів фармакотерапії на основі доказової медицини.*

Ключові слова: кандидоз, протигрибкові засоби, клініко-фармакологічна характеристика.

Робота виконана в межах ініціативної планової науково-дослідної роботи кафедри фармакології, клінічної фармакології та фармації «Фармакологічне дослідження біологічно активних речовин і лікарських засобів для розробки та оптимізації показань до їх застосування в медичній практиці» № 0120U103921, 2020-2024.

Вступ

Розповсюдженість захворювань, ініційованих грибковою інфекцією, за статистичними даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), становить 20-70% серед населення світу [1,2,3]. Цьому значною мірою сприяють соціальні, медичні та фармакологічні чинники. Труднощі лікування кандидозів обумовлені особливостями збудника, його мінливістю, постійним пристосуванням до умов навколишнього середовища і протимікозних лікарських препаратів. Збільшення носійства грибової інфекції у ротової порожнини пов'язане з численними факторами ризику, такими як збільшення адгезії грибків на поверхні протезів, шкідливі звички, зниження рН середовища ротової порожнини, кількості слини, ятрогенні чинники, коморбідні стани хворого [3,4].

За даними ВООЗ, на мікози страждає кожен третій житель Землі, при цьому 95% складають ураження шкіри, нігтів, волосся та 5% - слизових оболонок. Захворюваність на мікози в останні роки різко збільшилась і має тенденції до ще більшого зростання [1,2].

Кількість грибових стоматитів постійно зростає і це проблема не тільки України. За різними оцінками на кандидоз ротової порожнини хворіє майже чверть усього населення земної кулі. І важливо не забувати, що часто кандидоз є симптомом більш серйозних захворювань, тому його лікування потребує обережності та великого запасу знань [5,6].

Кандидозом прийнято називати захворювання шкіри і слизових оболонок, а в деяких випадках - внутрішніх органів, яке викликане дріжджоподібними грибами роду *Candida* і при зниженні захисних властивостей організму та бар'єрної функції слизових оболонок становиться патогенними. Захворювання, назване «кандидозом», вперше описано в 1839 році, хоча воно було відомо ще з часів Гіппократа під назвою *glomata apthoidesi aphta infantis*. Збудником орофарингеального мікозу є дріжджовий грибок. Хоча описано понад 150 видів грибів роду *Candida*, 95% кандидозу слизової оболонки порожнини рота (СОПР) викликає *C. Albicans* [4,7].

Мета роботи

Провести аналіз літератури щодо сучасних особливостей клініко-фармакологічного обґрунтування застосування протигрибкових лікарських засобів в стоматологічній практиці.

Основна частина

Гриби роду *Candida* розмножуються на будь-якому біологічному субстраті і є компонентом мікробіологічного колонізаційного спектру травного тракту, ротоглотки, шкіри в нормі. У той же час дріжджеподібні гриби роду *Candida* є основними чинниками госпітальних мікозів [4,8]. Десквамований плоский епітелій шкіри і СОПР, продукти шкірних і слизових залоз є гарним харчовим середовищем для життєдіяльності грибів. У мембрані клітин *Candida* утворюється фосфоліпаза, що сприяє токсинутворенню, при цьому кандидотоксини пригнічують активність лізоциму, комплементу, знижують хемотаксис, міграцію і фагоцитарну здатність нейтрофілів людини, пригнічують захисну дію лімфоцитів, особливо Т-хелперів [8].

Розвитку кандидоза сприяють наступні фактори:

1. Несформований клітинний імунітет дитини. Гриби роду *Candida* потрапляють в макроорганізм з предметів домашнього побуту, іграшок, при неналежній гігієні, особливо у дітей, які знаходяться на штучному вигодовуванні.

2. Послаблений клітинний імунітет у похилих людей.

3. Неспроможний клітинний імунітет, як наслідок імунодефіцитних станів – вірусіндукованого імунодефіциту людини (ВІЛ), злоякісних новоутворень, туберкульозу. Коморбідні стани – цукровий діабет, патологія шлунково-кишкового тракту, пошкодження шкірних і слизових покривів, мацерація. Ортопедичні і ортодонтичні конструкції в стоматологічній практиці [3,4,6].

Ураження СОПР у хворих з ВІЛ-інфекцією відносять до одних з перших клінічних проявів хвороби. Кандидоз – найбільш поширена проблема опортуністичної інфекції. У 20% хворих ВІЛ ураження кандидозом починають проявлятися у стадії II В і досягають 75-91% у стадії III В – IV. Кандидозні ураження СОПР, глотки, стравоходу слугують маркером переходу ВІЛ-інфекції у синдром набутого імунодефіциту (СНІД) [9].

До активації гриба роду *Candida* може призвести ятрогенні чинники: прийом антибактеріальних засобів, особливо широкого і ультра широкого спектру дії, кортикостероїдів, гормональних контрацептивів, променевої і/або хіміотерапії, тривалого застосування сечогінних, проносних, блювотних засобів, енергетичних засобів, біологічно активних добавок, тощо. Фактори, що сприяють розвитку кандидамікозу СОПР можуть бути шкідливі звички – алкоголізм, наркоманія, також професійні шкідливості. Важливою передумовою виникнення кандидозу СОПР є також

певний стан ротової порожнини: зволоженість, рН, погана гігієна і несанована порожнина рота [10,11].

Однією з основних причин, в патогенезі виникнення та розвитку кандидозної інфекції, є недостатність клітинної ланки імунологічного захисту – порушення функції Т-лімфоцитів, взаємодії Т- і В-лімфоцитів, а також порушення фагоцитарної активності нейтрофілів, моноцитів, еозинофілів, що супроводжується наростанням титру аутоантитіл при хронічній кандидозній інфекції, і є однією з важливих ознак імунологічних порушень стану макроорганізму [9].

За рахунок тривалої сенсibiлізації продуктами життєдіяльності грибів роду *Candida* ушкоджуються клітини і тканини макроорганізму (аутоімунна відповідь). При хронічних і тяжких формах кандидозу підвищений рівень антитіл в крові й імуноглобулінів, зокрема Ig G.

Дріжджові гриби можуть вражати СОПР, червону облямівку губ (хейліт) і кути рота, проникати в протоки слинних залоз та в тріщини язика. При ураженні СОПР у ослаблених хворих, а також після застосування антибіотиків тривалий час розвивається картина гострого катарального стоматиту. На тлі яскраво гіперемованої слизової, а іноді з синюшним відтінком СОПР з'являються поодинокі чи множинні білі нальоти. Хворі при цьому відчувають сухість і різку печію. Розташовуючись окремими дрібними острівцями, нальоти потім зливаються, утворюють суцільну скоринку, яка може поширитись по ходу дихального і травного трактів або просісти в стінку кровоносних судин і навіть викликати грибовий сепсис [10,12].

При дріжджовому хейліті спостерігається почервоніння губ, невеликий набряк, лущення. Скоринка сіруватого кольору, різної величини з вільно піднятими краями і щільно прикріпленим центром. При спробі видалення кірок, тканина оголюється й кровоточить. При мікроскопічному дослідженні, як правило, знаходять міцелій грибів. Слизова оболонка червона облямівки губ сточується та можуть утворюватися тріщини. Хворі відчувають печіння, свербіж, біль [13].

За перебігом кандидоз СОПР поділяється на гострий (псевдомембранозний, атрофічний, гіперпластичний) і хронічний (гіперпластичний і атрофічний, вузликівий, бляшкоподібний). А також виділяють первинний кератоз, ускладнений грибовою інфекцією, *Candida*-асоційований (протезний стоматит, ангулярний хейліт, ромбовидний глосит) і вторинний кандидоз, як результат системного захворювання [13,14].

Лікування кандидамікозу СОПР повинно бути комплексним, припускає вплив на етіологічний чинник, патогенез та симптоматичні заходи [15,16,17,18].

Етіопатогенетичне лікування (деконтамінацію) призначають з урахуванням чутливості мікробної флори, клінічного перебігу, чинників кандидамікозу, коморбідних станів хворого. Проти-

грибкові препарати призначають системної і місцевої дії. З метою імунокорегуючої терапії рекомендовані наступні препарати: інтраназальні краплі розчинів тімогену, вілозену, або аерозольні IPC19 чи таблетки для розсмоктування – імудон. Призначення системних імуномодуляторів при комбінованих та генералізованих формах грибкової інфекції, а також імунодефіцитних станах рекомендується після консультації з клінічним імунологом. В комплексному лікуванні кандидамікозу СОПР застосовують загальнозміцнюючу терапію (адаптогени, вітаміни, комплексні вітамінні препарати з макро- та мікроелементами, амінокислотами) [17,18,19,20].

Після консультації з гастроентерологом призначають препарати з метою корекції складу кишкової мікрофлори (пробіотики, пребіотики, еубіотики). А також супроводжують фармакотерапію кандидамікозу - симптоматичні: антигістамінові, гепатопротекторні та інші лікарські засоби. Обов'язково переведення хворого на дієтичне харчування (обмеження вживання вуглеводів), лікування фонової патології, професійна гігієна порожнини рота, раціональне протезування, санація порожнини рота в наступному.

Противірибкові засоби – група препаратів, що проявляють фунгіцидну або фунгіостатичну дію і призначаються для профілактики дисбіозу і лікування мікозів [5,9,11].

Клінічна класифікація противірибкових засобів базується на шляхах їх застосувань – системному або локальному. З цього погляду виділяють:

а) препарати для системного застосування група азолів (біфназол, флуконазол, ітраконазол) і група полієнів – амфотерецин В;

б) препарати для місцевого застосування групи азолів (кетоназол, клотримазол, міконазол) і група полієнів (натаміцин, ністатин, леворин).

Класифікація за механізмом дії:

1) порушують синтез клітинної стінки (полієни)

2) порушують синтез ергостеролу:

– на рівні еквівалентної еноксидази (аморолфін)

– на рівні дальтаредуктази (похідні імідазолу, триазолу)

3) порушують синтез нуклеїнових кислот і білка (гізеофульвін)

Класифікація за призначенням:

а) препарати, які призначають при захворюваннях, що викликані патогенними грибами: полієнові антибіотики, похідні імідазолу, триазолу, гізеофульвін, препарати йоду, кислоти ундецилової, похідні N-метил-нафтиліну;

б) препарати, які призначають при захворюваннях, що викликані умовно патогенними грибами: полієни, похідні імідазолу, триазолу, біс-четвертинні амонієві солі (меламін), галогени, неорганічні кислоти, луги [15].

У стоматологічній практиці противірибкові ЛЗ використовуються для лікування кандидозу СОПР, при дисбактеріозі, для профілактики вто-

ринної інфекції рота на тлі антибіотикотерапії, при застосуванні цитостатиків, глюкокортикоїдів. Застосовуються препарати як всередину системно, так і місцево у вигляді змазувань, аплікації на уражені ділянки СОПР [15,16,17].

Антимікотики, які найчастіше використовуються в стоматологічній практиці, представлені двома групами: полієнами і азолами. Також призначають слабкі луги – натрію гідрокарбонат, натрію тетраборат, сода-буфер, які при нанесенні на поверхневі тканини взаємодіють з білками епідермісу шкіри або СОПР, утворюючи пухкі альбумінати, розм'якшують епідерміс, розчиняють муцин, слиз та чинять очищувальну антисептичну, протизапальну дію [13].

Полієни – природні противірибкові засоби, які мають у структурі чотири або більше спряжених подвійних зв'язків у молекулі залежно від концентрації проявляють фунгіцидний або фунгіостатичний ефект. Більшість полієнових антибіотиків є амфотерними сполуками, які виявляють як основні (лужні), так і кислотні властивості. Молекулярна маса їх досить велика і коливається від 500 до 1500 Да. Спектр активності препаратів дещо різниться серед головних представників групи. Більш широкий спектр має натаміцин та амфотеріцин В. Останній препарат активний щодо більшості грибів, здатних викликати інвазійні мікози людини [18].

Поряд з противірибковим ефектом більшість з них пригнічують життєдіяльність найпростіших (амеби, трихомонади, трипаносоми). Так само як і антибактеріальні засоби, противірибкові можуть індукувати утворення стійких штамів мікроорганізмів. Є дані про зростання стійкості до препаратів у процесі лікування ними, а також про появлення грибкової флори з підвищеною стійкістю, зокрема до полієнів у медичних і фармацевтичних працівників, які мають тривалий контакт з препаратами цієї групи [17,18].

Азоли – найчисленніша група противірибкових ЛЗ, яка представлена синтетичними препаратами. Залежно від кількості атомів азолу в п'ятичленному азольному кільці вони поділяються на імідазоли та триазоли. Мають широкий спектр дії, в тому числі *Candida*. Самий широкий спектр дії серед пероральних антимікотиків мають вориконазол та ітраконазол. Обидва відрізняються від інших азолів активністю до плесневих грибків *Aspergillus* spp. Вориконазол діє на *Candida krusei* і *Candida glabrata*, а також більшою ефективністю проти *Fusarium* spp. і *Pseudallescheria boydii*. Вориконазол високо ефективний проти усіх грибків *Candida*, у тому числі резистентних до флуконазолу. Діє на всі види аспергильозу, криптококозу, збудників ендемічних мікозів. Позаконазол діє на штам *Candida*, які резистентні до флуконазолу, ітраконазолу, а також на аспергіли, що резистентні до ітраконазолу й амфотерицину В. Цей препарат діє на збудників ангомікозу і ендемічних мікозів [20,21].

Вторинна резистентність грибів при призначенні азолів розвивається рідко, але при тривалому застосуванні (наприклад при лікуванні кандидозного стоматиту і езофагіту у ВІЛ-інфікованих хворих на пізній стадії) до азолей поступово розвивається стійкість. Основний механізм резистентності у *Candida albicans* обумовлений накопиченням мутацій гену ERG11, що кодує стерол-14-деметилазу. В результаті ген цитохрому припиняє зв'язуватися із атомами, але лишається доступним для природного субстрата – ланостерола. Перехресна стійкість розвивається до всіх азолів. Крім того, у *Candida albicans* і *Candida glabrata* вона може бути обумовлена виведенням препарату з клітини за допомогою переносника, в тому числі АТФ-залежного [10,16,20].

Особливості фармакокінетики.

Полієни практично не всмоктуються при пероральному і зовнішньому застосуванні. Не чинять резорбтивної дії. Амфотерицин В застосовується внутрішньовенно крапельно, або місцево. Добре проникає в органи (легені, печінка, нирки, м'язи), утворює терапевтичні концентрації в плевральній, синовіальній, очній рідині. Погано проникає через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ). $T_{1/2}$ – 24-48 годин. Екскретується нирками в незмінному вигляді [22].

Імідазоли, триазоли гарно всмоктуються у шлунково-кишковому тракті (ШКТ). Біодоступність складає 75-90%. За порівняльною біодоступністю азоли можна розташувати в наступній ряд: міконазол (30-40%) < ітраконазол (40-60%) < кетоназол (70-75%) < біфоназол (70-80%) < флуцитозин (80-90%) < флюконазол (90%). Їжа дещо знижує всмоктування імідазолів. Розподіляються в багатьох органах і тканинах, флюконазол проходить через ГЕБ, метаболізуються в печінці, виводяться через ШКТ. Кетоназол здебільшого до 70-80% виводиться з жовчю через ШКТ і лише близько 15% його елімінує з сечею, також переважно в незміненому вигляді. Це дає змогу враховувати шляхи виведення при лікуванні ураження грибками сечовивідних шляхів та слизової ШКТ. Період напіввиведення імідазолів приблизно 6-10 годин, триазолів 20-45 годин [21,23].

Ехінокандини, до яких відносяться каспифунгін, мікафунгін та інші відомі вже понад 20 років. Препарати порушують синтез 1,3- β -D-глюкана клітин грибів. Американською спільнотою інфекційних хвороб (2009) і Європейською спільнотою з клінічних й інфекційних хвороб (2011) ці препарати рекомендовані для терапії кандидозних інфекцій при середньому тяжкому і тяжкому перебігу, а також при резистентності *Candida* до азолів. Стійкість до ехінокандинів може виникнути як наслідок мутації гену FK S₁. Не відзначається перехресної резистентності до триазолів та полієнів. Перевагами ехінокандинів є широкий спектр дії, відносно низька токсичність, тривалий період напіввиведення [20].

Синтез ефективних антимікотиків продовжується у всьому світі. Вивчаються нові сполуки з протигрибковою дією: коринекардин, фузакандин, сордарини, циспентацин, азоксибацилін [22].

Побічними реакціями протигрибкових препаратів можуть бути порушення функції ШКТ – нудота, блювання, біль в животі, метеоризм, діарея. Актуальними небажаними проявами є підвищення активності печінкових ферментів (трансаминази) – трансаминази; порушення функції нирок; нефропатія; анемія; лейкопенія; тромбоцитопенія; кардіотоксичність. Токсична дія на ЦНС – головний біль, полінейропатія, парестезія. Інколи гінекомастія, дисменорея, олігоспермія, імпотенція, артралгія [20,21].

При внутрішньовенному введенні полієнів може проявлятися нефротоксичний ефект, як найтяжчий наслідок терапії похідними цієї групи. При місцевому застосуванні реакція підвищеної чутливості, ексфолиативні прояви, висипи, сверблячка, печія.

Лікарська взаємодія. Протигрибкові препарати азолів – імідазолів знижують ефективність полієнових антибіотиків. Триазоли знижують активність цитохрому P-450, порушують печінковий метаболізм і підвищують концентрацію в крові непрямих антикоагулянтів, дигоксину, пероральних протидіабетичних лікарських засобів, циклоспорину, теофіліну. Рифампіцин на 25% знижує концентрацію триазолів у крові. При комбінації із статинами виникає ризик розвитку рабдоміолізу [22].

Вибір протигрибкового препарату повинен бути заснований на клінічній картині, локалізації процесу, чинників та коморбідних станів хворого і результатах лабораторних досліджень (мікроскопія нативних препаратів, культуральне мікроскопічне дослідження та ін.), а також клініко-фармакологічних характеристик протигрибкових засобів [2,4,22].

Висновки

Таким чином, загальноприйнятими принципами фармакотерапії грибкових уражень СОПР вважаються: вибір протигрибкового препарату з урахуванням вибіркової дії на вид збудника, або їх асоціації, причину захворювання, вік пацієнта, коморбідні стани, особливості фармакокінетики і токсичності протимікозних засобів. Лікування грибкової інфекції повинно бути як місцевим, так і системним, з чітким дотриманням дозування препаратів і їх курсом призначення. Задача клініцистів, які працюють з проблемами лікування грибкової інфекції СОПР – удосконалення терапії антимікотиками, які вже є на фармацевтичному ринку, і розробка нових доказових стандартів фармакотерапії.

References

1. Mazur IP. Hrybkovi urazhennya slyzovoyi obolonky porozhnynny rota. Suchasna stomatolohiya [Fungal lesions of the mucous membrane of the oral cavity]. 2020; 3: 72-77. (Ukrainian)

2. Lobko SS, Khomenko AI. Obshchaya ratsional'naya farmakoterapiya mikozyov polosti rta [General rational pharmacotherapy of mycoses of the oral cavity]. *Sovremennaya stomatologiya*. 2016; 3: 10-16. (Russian)
3. Yunhin OS. Antyfunhal'ni ahenty u rozryzi nabutoyi rezystentnosti u hryviv rodu *Candida* [Antifungal agents in terms of acquired resistance in *Candida* fungi]. *Visnyk problem biolohiyi ta medytsyny*. 2018; 2 (144): 83-86. (Ukrainian)
4. Dev'yatkina NM, Skrypnikov PM, Skrypnikova TP, Khmil' TA. Kandydoz porozhnyny rota i suchasni tendentsiyi yoho ratsional'noyi farmakoterapiyi [Oral candidiasis and modern trends in its rational pharmacotherapy]. *Visnyk problem biolohiyi ta medytsyny*. 2022; 1(163): 22-28. (Ukrainian)
5. Allen D, Wilson D, Drew R, Perfect J. Azole antifungals: 35 years of invasive fungal infection management. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 2015;13(6):787-98.
6. Gupta RK, Gupta P. Opportunistic Fungal Infections. *Pathology of Opportunistic Infections*. 2016;3:53-130.
7. Rudenko AV, Zalitok SA, Kostyuk BA. Prediktory rozvtku rezistentnosti klinichnih izolyativ gribiv rodu *Candida* (*C. Albicans*) [Predictors of the development of resistance of clinical isolates of fungi of the genus *Candida*]. *Mizhnarodnij zhurnal antibiotiki ta probiotiki*. 2017; 1 (1): 83-92. (Ukrainian)
8. Ananieva MM, Faustova MO, Loban GA, Avetkov DS. Microbiological aspects of chlorophyll extract used for prevention of candida postoperative complications. *Euromediterranean biomedical journal* 2018;13 (39): 178-80.
9. Vila T, Sultan AS, Montelongo-Jauregui D, Jabra-Rizk MA. Oral candidiasis: A disease of opportunity. *J Fungi (Basel)*. 2020 Mar; 6(1):15.
10. Miranda-Cadena K, Marcos-Arias C, Mateo E, et al. 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.
11. Lewis MAO, Williams DW. Diagnosis and management of oral candidosis. *Br. Dent. J.* 2017; 223:675-681.
12. Jabra-Rizk MA, Kong E, Tsui C, et al. *Candida albicans* pathogenesis: Fitting within the host-microbe damage response framework. *Infect. Immun.* 2016; 84:2724-2739.
13. Sultan AS, Rizk AM, Vila T, et al. 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.
14. Perić M, Živković R, Milić Lemić A, et al. 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.
15. 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. (Ukrainian)
16. 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.
17. Mukherjee PK, Chen H, Patton LL, 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.
18. 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.
19. Hellfritzsch M, Pottgård A, Pedersen AJ, et al. Topical antimycotics for oral candidiasis in warfarin users. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017 Apr; 120(4):368-72.
20. Azanza Perea JR, Sádaba Díaz de Rada B. Pharmacological profile of isavuconazole. *Rev Iberoam Micol*. 2018 Oct-Dec; 35(4):186-91.
21. Pristov KE, Ghannoum MA. Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide. *Clin. Microbiol. Infect.* 2019 Jul;25(7):792-8.
22. Ai R, Wei J, Ma D, et al. 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.
23. Pedraza-Sánchez S, Méndez-León JI, Gonzalez Y, et al. Oral administration of human polyvalent IgG by mouthwash as an adjunctive treatment of chronic oral candidiasis. *Front Immunol*. 2018 Dec 21;9:2956.

Summary

CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF ANTIFUNGAL AGENTS IN STOMATOLOGICAL PRACTICE.

Ostrovska G.Yu., Moisieieva N.V., Lutsenko R.V., Petrova T.A., Rozkolupa N.V., Vlasova O.V.

Key words: candidiasis, antifungal agents, clinical and pharmacological characteristics.

According to the World Health Organization, fungal infections account for 20-70% of diseases worldwide. This high prevalence is influenced significantly by social, medical, and pharmacological factors. Treating candidiasis poses challenges due to the characteristics of the causative agent, its adaptability to environmental conditions, and resistance to commonly used drugs. The increased occurrence of fungal infections in the oral cavity can be attributed to various risk factors such as prosthetic surface adhesion, poor habits, altered oral cavity pH, saliva quantity, iatrogenic factors, and comorbidities in patients. Candidal stomatitis treatment is complicated by the *Candida* genus's tolerance to traditional antifungal drugs, decreased immune reactivity, and the lack of effective treatment and prevention strategies for candidiasis in patients receiving antibacterial drugs and glucocorticosteroids. It is important to recognize that candidiasis is often a symptom of underlying conditions, emphasizing the need for a comprehensive approach, caution, and extensive knowledge in its treatment. Dentists dealing with mycosis-related issues play a crucial role in enhancing antifungal therapy and developing evidence-based pharmacotherapy standards. Therefore, it is essential to keep healthcare professionals informed about the clinical and pharmacological characteristics of antifungal drugs in a timely manner. This study aims to analyze contemporary literature regarding the clinical and pharmacological aspects of antifungal drugs in dental practice. The analysis of existing sources highlights several widely accepted principles of pharmacotherapy for fungal lesions of the oral mucosa, including selecting antifungal drugs based on their selectivity against specific pathogens or using combination therapies. Other factors to consider are the underlying cause of the disease, patient age, comorbidities, and the pharmacokinetics and toxicity profile of antifungal agents. Effective treatment of fungal infections requires a combination of local and systemic approaches, adhering strictly to prescribed drug dosages and treatment durations. The task for practicing clinicians facing challenges in managing oral mucosal mycoses is to enhance therapy using currently available antifungals and develop modern pharmacotherapy standards based on evidence-based medicine.