

## Utjecaj mikostatika na oralnu *Candida albicans*

Milutin Dobrenić, Ana Cekić-Arambašin, Iva Vidas

Zavod za bolesti usta Stomatološkog fakulteta u Zagrebu

### Sažetak

Vršena su usporedna ispitivanja efikasnosti Miconazole sa poznatim anti-mikotikom Nystatinom. Ispitivanje je provedeno kod 40 osoba sa oralnom dijagnozom Stomatitis candidomycetica, kod kojih je verificirana *Candida Microstix* testom. Eliminacija *Candide* iz usta registrirana je uz pomoć *Microstix* testa, a intenzitet stomatopiraze vršen je procjenom u okviru mjerne skale 0—3.

Rezultati pokazuju da postoji razlika u brzini eliminacije *Candide* iz usta u slučaju primjene jednog ili drugog preparata. Miconazole već nakon 7 dana eliminira *Candidu* iz usta kod većine ispitanika, dok je za brzinu njene eliminacije primjenom Nystatina za većinu bolesnika potreban interval od 11 dana. Brzina nastanka simptoma stomatopiroze uvjetovanog pojavom *Candide* očituje se nakon 8 dana u slučaju primjene Miconazole, dok je kod aplikacije Nystatina taj interval dulji i traje 11 dana.

**Cljučne riječi:** mikostatika, *Candida albicans*

Intenzitet infekcije *Candidom albicans* koji prelazi fiziološku toleranciju, čest je uzrok simptoma stomatopiroze. Iako veličina te tolerancije nije poznata, kliničko iskustvo upućuje na njeno postojanje, jer kod odraslih osoba kod kojih je nađena u usnoj šupljini kandida u malom broju ne postoje nikakvi simptomi stomatopiroze. Nasuprot tome, intenzivna infekcija tim uzročnikom daje vrlo često jaku stomatopirozu.

Redukcija broja *Candide albicans* u ustima u slučaju njenog intenzivnog prisustva, uspješno se vrši primjenom mikostatika. U novije vrijeme broj tih lijekova se povećava: uvode se sredstva koja su sve efikasnija od prethodnih i koja, osim što ne izazivaju nikakva sporedna djelovanja, primjenjuju u obliku koji je vrlo ugodan za uzimanje.

Tako se mikostatik »Miconazole«, s tvorničkim imenom »Dactarin«, već neko vrijeme primjenjuje i za oralno područje. On se, osim ambulantno, vrlo uspješno primjenjuje i u kućnoj terapiji, osobito kod teških bolesnika koji podliježu intenzivnoj mikotičnoj infekciji. On, kao i njegov prethodnik Chlotrimazol pokazuje pozitivnu aktivnost protiv filamentoznih funga, kao što su dermatofiti, glji-

vice i neke gram-pozitivne bakterije. Uopće derivati tritylimediazola (među koje spada i Miconazole) su vrlo uspješni u liječenju superficijalnih fungalnih infekcija kože i sluznice Seczkes, Leighton i Good<sup>1</sup>, Clayton i Connor<sup>2</sup>.

Dosadašnje kliničke studije su pokazale da je Miconazole uspješan u liječenju dermatofita i infekcija kandidate kože Fulton<sup>3</sup>, Maudy i Garrot<sup>4</sup>.

Kod teških bolesnika s leukemijom, izvještava se, da terapija antibioticima i prednisonom često izaziva mikotičnu infekciju oralnog kaviteta i ezofagusa. Primjenjujući tablete Miconazola po 250 mg kod 40 bolesnika sa leukemijom i mikozom u ustima, Stadem i Hjord<sup>5</sup> izvještavaju da su samo s jednom tabletom dnevno u razdoblju od 1–3 dana mogli ustanoviti potpuno iščeznuće *Candide albicans*. Tek kod malog broja bolesnika pojavila se je izvjesna lokalna piroza, osobito kod bolesnika s ulceracijama u ustima. Iz toga navedeni autori izvode zaključak da je Miconazol najuspješnije i dobro tolerirajuće sredstvo u liječenju *Candide*.

Clayton i Night<sup>6</sup> izveli su dvostruko slijepi pokus sa kliničkom primjenom kreme Miconazola i Clotrimazola za liječenje superficijalnih fungealnih infekcija kože. Pokus je pokazao da su oba lijeka vrlo uspješna protiv dermatofita, *pytiriasis versicolor*, *Candide albicans* i infekcije *erythrasmom*, a prihvaćanje lijekova po bolesnicima je bilo vrlo dobro.

Watson i sur.<sup>7</sup> izvještava o lokalnom učinku Miconazola u liječenju protetske kandidijaze. Uspješnost Miconazola kod liječenja *Stomatitisa* protetica evaluirali su dvostruko slijepim pokusom na 45 bolesnika. *Candida* je prije i poslije pokusa bila ustanovljiva na površini proteze i njen je intenzitet bio izražen posebnom mjernom skalom. Aplikiran je 2% Miconazol ili placebo na taj način da je proteza bila premazana jednom od tih masa. Miconazol se pokazao statistički značajnijim nego placebo u redukciji *Candide*. Zbog toga autori smatraju da je Miconazol očito djelotvoran kod kandidijaze koja se javlja kod nosioca proteze.

Na osnovu spomenutih podataka o uspješnoj primjeni oralnog mikostatika Miconazola i njegovog pozitivnog djelovanja na eliminaciju *Candide albicans* iz usta, željeli smo ispitati uspješnost njegova djelovanja na oralnu kandidijazu u usporedbi sa antimikotičnim djelovanjem Nistatina. Željeli smo ustanoviti:

1. Da li postoji razlika između tih dvaju mikostatika s obzirom na brzinu eliminacije *Candide albicans* iz usta, i 2. Da li kod primjene tih dvaju mikostatika postoje značajne razlike u smanjivanju intenziteta stomatopiroze kod osoba kod kojih se taj simptom javlja uz infekciju *Candidom*.

Osobe uzete za navedeno ispitivanje bile su bolesnici sa oralnom dijagnozom *Stomatitis candidomycetica*. Oni su uzimani za pokus metodom slučajnog uzorka. Izabrano je 40 bolesnika oba spola koji su imali verificiran klinički nalaz *Candide* pomoću *Microstix* testa. Kod svakog bolesnika ispitana je prisutnost i intenzitet simptoma stomatopiroze. Miconazole je apliciran skupini od 20 bolesnika u odozi od jedne žlice 3 puta dnevno, a bolesnik ga je zadržavao u ustima u trajanju od 2 minute. Drugoj skupini bolesnika apliciran je Nistatin u dozi 3 puta dnevno po 10 kapi, koje su držane u ustima u trajanju od 2 minute. Nakon primjene jednog i drugog lijeka bolesnici nisu ispirali usta, niti su uzimali hranu

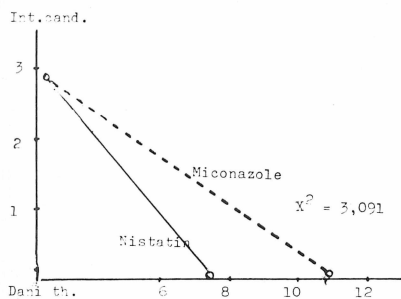
jedan sat. Navedena terapija, procjena intenziteta infekcije usta Candidom, kao i stanje stomatopiroze vršeno je kroz 14 dana. Ta se procjena izražavala u jedinicama od 0–3.

## REZULTATI I DISKUSIJA

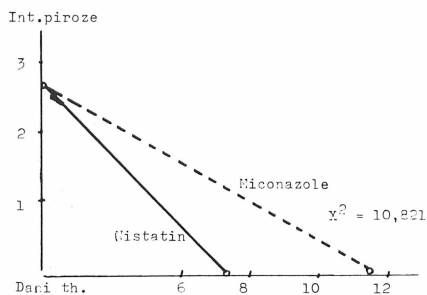
Krivulje pokazuju da postoji razlika u brzini eliminacije Candide iz usta u slučaju primjene jednog ili drugog preparata. Tako do eliminacije Candide albicans uz primjenu Nistatina dolazi između 11. i 12. dana, dok kod primjene Miconazola do nestanka Candide dolazi između 7. i 8. dana terapije. Međutim, razlika između tih rezultata tendira prema granici značajnosti, jer je  $\chi^2 = 3,091$ .

Smanjenje intenziteta stomatopiroze uvjetovanog djelovanja na Candidu albicans aplikacijom Miconazola i Nistatina prikazano je na slici 2. Na ordinati je naveden intenzitet stomatopiroze, a na abscisi vremenski intervali.

Vidljivo je, da simptom stomatopiroze ispitanika liječenih Miconazolom iščezava prosječno nakon 8 dana liječenja, dok je uz primjenu Nistatina taj interval nešto dulji i nalazi se između 11. i 12. dana terapije. Razlika u djelovanju jednog i drugog lijeka na smanjivanje simptoma stomatopiroze izražena veličinom  $\chi^2$  testa pokazuje se statistički značajnom:  $\chi^2 = 10,821$ .



Sl. 1. Eliminacija Candide



Sl. 2. Smanjenje stomatopiroze

Prikazani rezultati pokazuju da nema značajnije razlike između oba lijeka u djelovanju na eliminaciju Candide albicans iz usta. No s obzirom na brzinu nestanka simptoma stomatopiroze, može se istaći pozitivnije djelovanje Miconazola. To se može protumačiti njegovim djelovanjem i na ostale mikrobe u ustima, odnosno na one koje također sudjeluju u nadraživanju onih nervnih receptora u oralnoj sluznici koji daju osjećaj žarenja i pečenja oralne sluznice.

Naši rezultati slažu se sa ispitivanjima autora koji su našli da Miconazole daje pozitivan učinak u liječenju Candide albicans. Međutim, budući da njihova ispitivanja nisu obuhvatila brzinu eliminacije Candide albicans u usporedbi sa Nistatinom, a isto tako što nije ispitivan usporedni utjecaj na nestanku simptoma stomatopiroze uzrokovan Candidom, to je naše ispitivanje dalo širi uvid u korisnost primjene Miconazola, koji je pokazao izvjesne prednosti pred drugim ispitivanim mikostatikom.

Od nemalog je značaja, također, a naši su rezultati u tom pogledu identični sa onima drugih autora, da je Miconazole lijek koji vrlo rado uzima bolesnik i koji ne daje nikakvih neželjenih nuspojava.

#### Literatura

1. SECZKES, K., LEIGHTON, I., GOOD, C. S.: Topical Treatment of Dermatophytoses and Candidoses. *The Pract.*, 214, 412—417/1975.
2. CLAYTON, Y. M., CONNOR, B. L.: Comparison on Clotrimazole Cream, Whitfield's Ointment and Nystatin Ointment for the Topical Treatment of Ringworm Infections, Pityriasis Versicolor, Erythrasma and Candidiasis. *Brit. Journ. of Dermatology*, 89, 297—303 (1973).
3. FULTON, J. E.: Miconazole therapy for endemic fungal disease. *Arch. of Derm.* III, 596—598, 1975.
4. MANDY, S. J., GARROT, T. C.: Miconazole Treatment for Severe Dermat. Phytoses. *J.A.M.A.*, 230, 72—75, 1974. *ma. Clin. and Exper. Derm.* 1976, 1, 225.
5. STAVEM, P., HJORT, P. F.: Miconazole for Treatment of Moniliasis. *Tidskrift for den Norske Laegeforening* 1, 52, 1975.
6. CAYTON Y. M., KNIGHT, A. G.: A Clinical Double-Blind Trial of Topical Miconazole and Clotrimazole Against Superficial Fungal Infections and Erythrasma.
7. WATSON, C. Z., et. a. The Efficacy of topical Miconazole in the treatment of Candida denture stomatitis. *J. Dent. Res* 1981. Vol. 60 spec. Tissue B.

#### Summary

##### EFFECT OF MYCOSTATICS ON ELIMINATING ORAL CANDIDA ALBICANS AND REDUCING THE INTENSITY OF STOMATOPYROSIS

The effect of the agent, Myconazole, was compared with the well-known antimycotic, Nystatin. The investigation was conducted on 40 patients with *Stomatitis candidomycetica*, confirmed by the Candida Microstix test.

Elimination of oral Candida was registered by the Microstix test, and the intensity of stomatopyrosis was evaluated on a 0—3 scale. Miconazole eliminated Candida in the majority of examinees after 7 days, and Nystatin after 11 days. The intensity of stomatopyrosis was reduced 8 days after the application of Myconazole and 11 days after the administration of Nystatin.

**Key words:** Mycostatics, oral candida