

Лечение вульвовагинального кандидоза: анализ зарубежных рекомендаций

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) представляет собой инфекционное поражение слизистой оболочки вульвы и влагалища, которое вызвано грибами рода *Candida* и ежегодно развивается у миллионов женщин во всем мире. Считается, что до 75% женщин переносят как минимум один эпизод неосложненного ВВК в тот или иной период своей жизни, а 40-45% – два эпизода или более (J.D. Sobel, 2007). Хотя основным возбудителем ВВК на сегодня является *Candida albicans*, в последние годы все чаще в качестве причины ВВК идентифицируют другие виды грибов рода *Candida* (*Candida non-albicans*), в частности *Candida glabrata* (B. Goncalves et al., 2015). Клиническое значение этого факта заключается в том, что грибы *Candida non-albicans* характеризуются большей резистентностью к противогрибковым препаратам первой линии (А.Л. Тихомиров, Ч.Г. Олейник, 2009; М. Ilkit, А.В. Guzel, 2011).

Выделяют несколько факторов, связанных с состоянием организма женщины, предрасполагающих к развитию ВВК. К ним относят беременность, неконтролируемое течение сахарного диабета, иммуносупрессию, применение антибиотиков и глюкокортикоидов, а также генетическую предрасположенность. Факторами риска развития ВВК, связанными с особенностями образа жизни женщины, являются использование оральных контрацептивов, внутриматочных спиралей, спермицидов и презервативов, а также некоторые особенности гигиены и сексуального поведения.

Безусловно, среди перечисленных факторов риска особого внимания акушеров-гинекологов требует беременность – физиологическое состояние организма женщины, которое, тем не менее, предрасполагает к развитию клинически манифестного ВВК. Это обусловлено, прежде всего, характерными для беременности иммунологическими и гормональными изменениями, а также повышенной вагинальной продукцией гликогена в этот период. Как свидетельствуют данные микробиологических исследований, грибы рода *Candida* колонизируют влагалище без развития соответствующей клинической симптоматики как минимум у 20% женщин, а при беременности этот показатель возрастает до 30%. В последнее время также появляются интересные данные о том, что ВВК во время беременности может быть ассоциирован с повышением риска таких осложнений, как преждевременный разрыв плодных оболочек и преждевременные роды, хориоамнионит и врожденный кандидоз кожи у новорожденных (Т.А. Aguin, J.D. Sobel, 2015). Большинство эпизодов симптомного ВВК развивается во время II и III триместров беременности. Выбор средств для его лечения представляет собой весьма ответственную задачу, поскольку в данной клинической ситуации врач должен, с одной стороны, избежать системного воздействия лекарственных средств на плод, а с другой – обеспечить быстрое купирование симптомов заболевания и эффективную санацию влагалища от грибов рода *Candida*.

Основными клиническими проявлениями ВВК являются густые, белые, творожистые выделения с кисловатым запахом, зуд и жжение в области наружных половых органов, отек и гиперемия слизистой оболочки вульвы и влагалища, дизурия и диспареуния. При остром ВВК зуд в большинстве случаев достигает большой интенсивности, нарушая сон и отдых пациентки, приводя к формированию бессонницы и неврозов.

Согласно современной классификации, выделяют следующие формы ВВК (В.Н. Серов, 2014):

- **острый;**
- **хронический:** рецидивирующий (≥ 4 эпизодов в течение 12 мес) и персистирующий.

По видам течения выделяют неосложненный и осложненный ВВК.

Неосложненный ВВК подразумевает:

- единичные или редкие случаи;
- легкое или среднетяжелое течение;
- вызванный *Candida albicans*;
- без нарушений иммунитета у пациентки.

Осложненный ВВК диагностируют в следующих случаях:

- при рецидиве;
- при тяжелых формах;
- при инфицировании *Candida non-albicans*;
- при сопутствующих состояниях: декомпенсированном сахарном диабете, других тяжелых заболеваниях, беременности, иммуносупрессии.

Лечение проводится тем пациенткам с жалобами и клиническими симптомами, у которых диагноз ВВК подтвержден обнаружением *Candida spp.* в ходе лабораторных исследований. Для этиотропного лечения ВВК используют как системные, так и местные противогрибковые препараты различных групп, в основном полиенового, имидазолового либо триазолового ряда. В настоящее время в арсенале акушеров-гинекологов имеется широкий спектр противогрибковых препаратов, показанных для лечения пациенток с ВВК и представленных

в различных лекарственных формах. Выбор схем лечения и работу практикующих врачей существенно облегчает наличие клинических руководств по тем или иным проблемам и заболеваниям, основанных на данных доказательной медицины. Поэтому важно проанализировать современные рекомендации по лечению пациенток с ВВК, принятые в развитых странах мира.

Европейский Союз – рекомендации IUSTI/ВОЗ (2011)

Лечение ВВК подробно рассматривается в Европейских рекомендациях по ведению пациенток с патологическими выделениями из влагалища, изданных Международным союзом по борьбе с инфекциями, передающимися половым путем (International Union against Sexually Transmitted Infections, IUSTI), и ВОЗ в 2011 г. (Sherrard J., Donders G., White D. European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge, 2011). В данном документе указано, что противогрибковые средства для интравагинального введения и пероральные препараты обеспечивают одинаковую эффективность лечения при ВВК. Лечение препаратами, являющимися производными азола, приводит к купированию симптомов и получению отрицательных результатов культурального исследования у 80-90% пациенток после завершения курса терапии (независимо от того, применялся препарат перорально или местно). В целом стандартные препараты для однократного перорального приема столь же эффективны, как и более длительные курсы. Доказано, что при эпизоде тяжелого симптомного ВВК с точки зрения купирования симптомов более эффективен повторный прием флуконазола в дозе 150 мг через 3 дня после первого его приема.

В Европейских рекомендациях по ведению пациенток с патологическими выделениями из влагалища (2011) указаны следующие противогрибковые препараты, рекомендованные к применению с целью лечения ВВК:

- пероральные препараты:
 - флуконазол 150 мг однократно;
 - итраконазол 200 мг 2 р/сут – 1 день.
- препараты, предназначенные для интравагинального введения:
 - клотримазол в лекарственной форме вагинальных таблеток 500 мг 1 р/сут или 200 мг 1 р/сут в течение 3 дней;
 - миконазол (вагинальные овули) 1200 мг однократно или 400 мг 1 р/сут в течение 3 дней;
 - эконазол в форме вагинального pessaria 150 мг однократно.

В рекомендациях указано, что нет убедительных свидетельств в пользу того, что местное лечение слизистой оболочки вульвы обеспечивает какое-либо дополнительное преимущество помимо интравагинального лечения, хотя некоторые пациентки с ВВК отдают ему предпочтение. В клинической ситуации, когда ВВК сопровождается выраженным зудом, достичь более быстрого симптоматического облегчения можно с помощью нанесения на слизистую оболочку топических препаратов, содержащих гидрокортизон. Определенную пользу может принести дополнительное использование увлажняющих кремов (эмолиентов) у пациенток, которые получают системную терапию пероральными противогрибковыми средствами. Они доступны по цене и редко вызывают реакции раздражения со стороны слизистой оболочки.

Во время беременности допускается применение только местных противогрибковых препаратов. Нистатин, не являющийся производным азола (представляет собой противогрибковое средство полиенового ряда), обеспечивает излечение инфекции, вызванной грибами рода *Candida*, в 70-90% случаев, но он может быть полезен у женщин со сниженной чувствительностью к препаратам азолового ряда. Доза в лекарственной форме pessaria составляет 100 000 ЕД (1-2 pessaria на ночь в течение 14 ночей). Однако этот препарат доступен не во всех европейских странах.

При хроническом ВВК, вызванном *C. glabrata*, требуется более длительный курс лечения. Первой линией терапии является применение нистатина в течение 21 дня и местное применение флуцитозина (в монотерапии или в комбинации с топическим амфотерицином). Также может использоваться борная кислота в форме вагинальных суппозиториев 600 мг в сутки в течение 14-21 дня. Ответ на лечение следует оценивать на основании данных культурального исследования, поскольку для достижения симптоматического ответа иногда может потребоваться несколько месяцев.

При лечении рецидивирующего ВВК (≥ 4 симптомных эпизодов в год) важная роль отводится исключению факторов риска (например, сахарный диабет, иммунодефицит, терапия глюкокортикоидами, частое использование антибиотиков). Рекомендуются первоначальное интенсивное лечение в течение 10-14 дней, а затем проведение поддерживающей терапии (еженедельно в течение 6 мес). Поскольку типичной проблемой при рецидивирующем ВВК является дерматит/экзема наружных половых органов, рекомендуется нанесение на сухую кожу этой области увлажняющего крема, который затем смывается и выступает в качестве замены мылу. Определенную пользу при рецидивирующем ВВК может принести подавление овуляции с помощью прогестинов.

Соединенные Штаты Америки – рекомендации CDC (2015)

В 2015 г. в США Центром по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) были выпущены обновленные Рекомендации по лечению заболеваний, передающихся половым путем (Workowski K.A., Bolan G.A. MMWR Recomm Rep 2015; 64). Отдельный раздел в этом документе посвящен ВВК. Согласно данным рекомендациям при неосложненном ВВК следует использовать короткий курс лечения местными противогрибковыми препаратами, применяемыми однократно или в течение 1-3 дней. При этом в рекомендациях подчеркивается, что местные противогрибковые препараты, являющиеся производными азола, более эффективны при неосложненном ВВК, чем нистатин. Лечение производными азола приводит к купированию симптоматики и получению отрицательных результатов культурального исследования у 80-90% пациенток, завершивших курс терапии.

Вместе с тем в рекомендациях отмечается, что кремы и суппозитории представляют собой лекарственные формы на масляной основе, вследствие чего они могут повышать вероятность нарушения целостности латексных презервативов и диафрагм. Женщины, у которых симптомы персистируют после применения безрецептурного препарата или отмечается рецидив заболевания в течение 2 мес после лечения ВВК, должны быть тщательно обследованы клинически и микробиологически, поскольку ненадлежащее использование безрецептурных противогрибковых препаратов может привести к задержкам в лечении вульвовагинитов другой этиологии и, соответственно, к неблагоприятным исходам.

Патогенез рецидивирующего ВВК изучен недостаточно; у большинства таких пациенток отсутствуют очевидные предрасполагающие факторы либо фоновые заболевания. У 10-20% женщин с рецидивирующим ВВК при культуральном исследовании обнаруживается *C. glabrata* и другие виды грибов *Candida non-albicans*, которые менее чувствительны к традиционной противогрибковой терапии, чем *C. albicans*.

При каждом отдельном эпизоде рецидивирующего ВВК, вызванного *C. albicans*, отмечается эффективный ответ на короткий курс терапии пероральными или местными препаратами азолового ряда. Однако для поддержания клинического и микологического контроля некоторые специалисты рекомендуют применять более длительную начальную терапию (местная терапия в течение 7-14 дней или пероральный прием флуконазола в дозе 100, 150 или 200 мг каждые 3 суток до достижения в целом 3 доз, то есть на 1, 4 и 7 дни лечения), чтобы достичь микологической ремиссии до начала режима поддерживающей противогрибковой терапии.

Первой линией поддерживающего лечения при рецидивирующем ВВК является пероральный прием флуконазола (в дозе 100, 150 или 200 мг) еженедельно в течение 6 мес. Если применение такого режима поддерживающей терапии невозможно, может рассматриваться альтернативное применение местных противогрибковых препаратов. Супрессивная поддерживающая терапия

Продолжение на стр. 35.

ОРИГІНАЛЬНИЙ КЛОТРИМАЗОЛ

Канестен®

РАЦІОНАЛЬНЕ ЛІКУВАННЯ¹ ВАГІНАЛЬНОГО КАНДИДОЗУ

- ДОКАЗИ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ ОПРИЛЮДНЕНІ У ПОНАД 265 НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЯХ
- РЕКОМЕНДОВАНИЙ ВСЕСВІТНЬОЮ ОРГАНІЗАЦІЄЮ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я²
- БІЛЬШ НІЖ 40 РОКІВ КЛІНІЧНОГО ДОСВІДУ У ВСЬОМУ СВІТІ³



1. 2011 EUROPEAN (IUSTI/WHO) GUIDELINE ON THE MANAGEMENT OF VAGINAL DISCHARGE, AUTHORS: JACKIE SHERRSRD, GILBERT DONNERS, DAVID WHITE LEAD EDITOR: JORGEN SKOV JENSEN.

2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT FOR THE SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS. WWW.WHO.INT/PUB/STI/PUB6/EN/ACCESSED 9 APRIL 2013.

3. PHILLIS R. SAWYER; R.N. BROGDEN; R.M PINDER; T.M. SPEIGHT AND C.S. AVERY "CLOTTRIMAZOLE: A REVIEW OF ITS ANTIFUNGAL ACTIVITY AND THERAPEUTIC EFFICACY". DRUGS 9: 424-447(1975).

Інформація, яка розміщується у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.



Лечение вульвовагинального кандидоза: анализ зарубежных рекомендаций

Продолжение. Начало на стр. 33.

достаточно эффективна в снижении частоты рецидивирования ВВК, однако у 30-50% пациенток возникает рецидив после ее прекращения.

Тяжелый кандидозный вульвовагинит (сопровождается распространенной эритемой вульвы, отеком, эксфолиациями и образованием трещин) ассоциирован с более низкой частотой клинического ответа у пациенток, получивших короткие курсы местной или пероральной терапии. В такой ситуации рекомендуется применение топического препарата азолового ряда в течение 7-14 дней или пероральный прием флуконазола 150 мг в виде двух последовательных доз (вторая доза через 72 ч после начальной).

Оптимальный режим лечения ВВК, вызванного грибами *Candida non-albicans*, не установлен. Варианты лечения включают увеличение продолжительности терапии (7-14 дней) с использованием в качестве средств первого выбора пероральных или местных препаратов азолового ряда (но не флуконазола). При рецидиве заболевания рекомендуется интравагинальное введение борной кислоты в дозе 600 мг в форме желатиновых капсул 1 р/сут в течение 2 недель. Частота клинического излечения и микробиологической эрадикации при применении этого режима лечения составляет около 70%.

В отношении лечения ВВК во время беременности в рекомендациях CDC прямо указано, что у беременных рекомендуется использование только местных препаратов азолового ряда в течение 7 дней.

Германия — рекомендации DGGG, AGII и DDG (2015)

В 2015 г. Немецким обществом акушеров-гинекологов (DGGG), Рабочей группой по инфекциям и иммунологии в акушерстве и гинекологии (AGII) и Немецким дерматологическим обществом (DDG) были разработаны Рекомендации по диагностике и лечению ВВК (кроме хронического кандидоза кожных покровов и слизистых оболочек; Mendling W., Brasch J., Cornely O.A. Guideline: vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072), S2k (excluding chronic mucocutaneous candidosis). Mycoses. 2015 Mar; 58 Suppl 1:1-15). В них рассмотрено большое количество традиционных схем и альтернативных методов лечения ВВК. Подчеркивается, что даже при высоком грибковом числе бессимптомная вагинальная колонизация не требует назначения лечения при условии, что пациентка является иммунокомпетентной и не страдает хроническим рецидивирующим ВВК. **Острый ВВК** немецкие эксперты рекомендуют лечить с применением местных препаратов — полиенов (нистатин), имидазолов (клотримазол, миконазол, эконазол, фентиконазол) или циклопироксоламина (табл. 1).

Как видно из таблицы, на фармацевтическом рынке Германии доступен широкий спектр вагинальных суппозитория и кремов в различных дозировках, которые при назначении рекомендованным курсом (1-7 дней) считаются безопасными для пациенток. Также возможна пероральная терапия триазолами — флуконазолом или итраконазолом. Показатели микологического и клинического излечения для разных препаратов

у небеременных пациенток практически не отличаются и составляют примерно 85% через 1-2 недели и 75% через 4-6 недель после лечения.

У беременных с ВВК имидазолы демонстрируют значительно более высокую эффективность по сравнению с полиенами. Интересно, что в немецком руководстве рекомендуется профилактическое лечение бессимптомной колонизации влагалища *Candida* в последние 6 недель беременности с целью предотвращения колонизации и последующего инфицирования новорожденного. После внедрения этой рекомендации частота молочницы и пеленочного дерматита в первые 4 недели жизни снизилась с 10 до 2%. Кроме того, в серии ретроспективных и одном проспективном исследованиях наблюдалось значительное снижение частоты преждевременных родов после интравагинальной терапии клотримазолом в I триместре беременности.

При хроническом рецидивирующем ВВК, вызванном *C. albicans*, с целью профилактики рецидивов рекомендуется местная или системная поддерживающая терапия. Интравагинальный клотримазол 500 мг, пероральный кетоконазол 100 мг и пероральный флуконазол 150 мг обеспечивают сопоставимую эффективность.

Канада — рекомендации SOGC (2015)

В марте 2015 г. в Journal of Obstetrics and Gynaecology of Canada было опубликовано Клиническое руководство Общества акушеров и гинекологов Канады (SOGC) по скринингу и лечению трихомониаза, ВВК и бактериального вагиноза (van Schalkwyk J., Yudin M.H. Vulvovaginitis: Screening for and Management of Trichomoniasis, Vulvovaginal Candidiasis and Bacterial Vaginosis J Obstet Gynaecol Can 2015; 37(3): 266-274). Канадские эксперты солидарны со своими европейскими и американскими коллегами в том, что лечение ВВК необходимо проводить только при наличии клинических симптомов. Выявление дрожжевых грибов во влажном анатомическом препарате, окрашенном по Граму мазке/культуре или в мазке по Папаниколау при отсутствии ассоциированных симптомов не требует проведения терапии. Информация о вариантах лечения и дозирования лекарственных препаратов, применяемых в терапии неосложненного ВВК, рецидивирующего ВВК и ВВК, вызванного штаммами *Candida non-albicans*, представлена в таблице 2 (M. Nurbai et al., 2007; J.D. Sobel et al., 2004; P.G. Pappas et al., 2004; S. Guaschino et al., 2001; J.D. Sobel et al., 1986; A.C. Roth et al., 1990).

Для лечения ВВК у беременных эксперты SOGC рекомендуют применять только местные азолы. Может потребоваться наружное нанесение кремов на основе имидазола и введение интравагинальных суппозитория в течение 14 дней. Также могут понадобиться повторные курсы лечения. Во время беременности следует избегать перорального приема флуконазола, поскольку это может повышать риск формирования тетрады Фаллоу у плода (D. Molgaard-Nielsen et al., 2013). Безопасность перорального приема флуконазола во II и III триместрах беременности не изучалась. Интравагинальное введение борной кислоты было ассоциировано с более чем 2-кратным повышением риска врожденных пороков развития плода при использовании в течение первых 4 мес беременности (N. Acs et al., 2006), поэтому на данном сроке гестации его рекомендуется избегать.

Таким образом, на сегодняшний день накоплена достаточная доказательная база в отношении значительного количества противогрибковых препаратов, которые позволяют эффективно лечить женщин с различными формами ВВК, в том числе во время беременности. За исключением несущественных различий, связанных с особенностями лекарственных средств, представленных в том или ином регионе, в целом в развитых странах мира приняты согласованные алгоритмы лечебных вмешательств. При анализе рекомендаций по диагностике и лечению ВВК, действующих в разных странах, обращает на себя внимание возможность широкого применения местных противогрибковых препаратов в различных лекарственных формах в качестве терапии первой линии. Это обусловлено тем, что местные препараты для терапии ВВК создают высокую концентрацию на слизистой оболочке и обеспечивают быстрое купирование клинических симптомов. Также следует отметить, что назначение местных противогрибковых препаратов является альтернативным вариантом лечения беременных с ВВК, поскольку ни в одном современном руководстве не рекомендуется использование в этой особой популяции пациенток системных противогрибковых средств, предназначенных для перорального приема. Надеемся, что при ведении пациенток с ВВК практикующие гинекологи будут чаще обращаться к международным клиническим рекомендациям с целью принятия оптимальных и обоснованных клинических решений.

Подготовила Елена Терещенко

35

Таблица 1. Противогрибковые препараты, применяемые в Германии при ВВК

Полиены (с 1990-х гг.) Нистатин: вагинальные таблетки, вагинальные суппозитории 100 000 ЕД, 200 000 ЕД в течение 6 дней (лечение), крем, мазь
Имидазолы для местной терапии (с 1970-х гг.) Клотримазол, миконазол, эконазол, фентиконазол и др. в форме вагинальных таблеток, вагинальных суппозитория, вагинального крема, крема для нанесения на кожу (вульву и промежность). Например, клотримазол вагинальные таблетки 500 мг для 1-дневной терапии; клотримазол вагинальные таблетки 200 мг или 2% вагинальный крем для 3-дневной терапии; клотримазол вагинальные таблетки или 1% вагинальный крем для 6-дневной терапии
Триазолы (с 1990-х гг.) Флуконазол капсулы 150 мг (1-дневная терапия), 50 мг, 100 мг, 200 мг Итраконазол капсулы 100 мг, 200 мг 2 р/сут (1-дневная терапия)
Циклопироксоламин (в гинекологии с 1995 г.) вагинальный крем 10 мг/г; 50 мг/сут в течение 6 дней

Таблица 2. Варианты лечения различных форм ВВК, предлагаемые экспертами SOGC

Терапия	Лекарственный препарат	Доза	
Неосложненный ВВК**			
Противогрибковые препараты, являющиеся производными имидазола	Клотримазол (крем/мазь)	1% 1 р/сут в течение 7 дней; или 2% 1 р/сут в течение 3 дней; или 10% однократно	
	Клотримазол интравагинально (овули/суппозитории и т.д.)	200 мг 1 р/сут в течение 3 дней; или 500 мг однократно	
	Миконазол (крем/мазь)	2% 1 р/сут в течение 7 дней; или 4% 1 р/сут в течение 3 дней	
Противогрибковые препараты, являющиеся производными триазола	Миконазол интравагинально (овули/суппозитории и т.д.)	100 мг 1 р/сут в течение 7 дней; или 400 мг 1 р/сут в течение 3 дней; или 1200 мг однократно	
	Флуконазол перорально (безрецептурный препарат)	150 мг однократно	
Рецидивирующий ВВК ¹	Терконазол в форме крема (отпускается только по рецепту)	0,4% 1 р/сут в течение 7 дней	
	Индукция	Имидазол в форме крема	
Поддерживающая терапия ²	Индукция	От 10 до 14 дней, как указано выше для неосложненного ВВК (M. Nurbai et al., 2007)	
	Индукция	Флуконазол перорально	150 мг 3 дозы с разницей в 72 ч (M.V. Pirrota, S.M. Garland, 2006)
	Индукция	Борная кислота интравагинально	От 300 до 600 мг в сутки в течение 14 дней (J.D. Sobel et al., 2004)
	Индукция	Клотримазол интравагинально	500 мг один раз в мес в течение 6 мес (S. Guaschino et al., 2001)
ВВК, вызванный грибами, не относящимися к виду <i>Candida albicans</i>	Индукция	Флуконазол перорально	150 мг один раз в неделю (M.V. Pirrota, S.M. Garland, 2006)
	Индукция	Борная кислота интравагинально	300 мг 1 р/сут в течение 5 дней в начале каждого менструального цикла (J.D. Sobel et al., 2004)
	Индукция	Кетоконазол перорально ³	100 мг 1 р/сут (P.G. Pappas et al., 2004)
	Индукция	Борная кислота интравагинально ⁴	От 300 до 600 мг на ночь в течение 14 дней
ВВК, вызванный грибами, не относящимися к виду <i>Candida albicans</i>	Индукция	Флуцитозин в форме крема ⁴	5 г 1 р/сут в течение 14 дней
	Индукция	Амфотерицин В в форме суппозитория ⁴	50 мг 1 р/сут в течение 14 дней
	Индукция	Нистатин в форме суппозитория	100 000 единиц 1 р/сут в течение 3-6 мес

*Эти типы режимов противогрибкового лечения одинаково эффективны, при этом разрешение симптомов отмечается почти у 90% пациенток (J.D. Sobel et al., 2001).

¹ Лечение рецидивирующего ВВК требует индукционной терапии, за которой сразу же следует поддерживающее лечение.

² Поддерживающая терапия должна проводиться в течение 6 мес. В случаях рецидива после завершения терапии, индукционное и поддерживающее лечение следует повторить.

³ Показатели частоты рецидивов на фоне поддерживающего лечения являются низкими, но они могут достигать 50% у женщин, которые не получают никакой терапии.

⁴ При долгосрочном использовании и возможности лекарственных взаимодействий рекомендуется осуществлять мониторинг с целью выявления редких случаев гепатотоксичности.

⁵ Борная кислота с аппликатором для интравагинального введения, флуцитозин в форме крема и амфотерицин В могут быть использованы в комбинации.