

Проблеми діагностики та вибору протигрибкового препарату при вульвовагінальному кандидозі: практичні рекомендації з позиції доказової медицини

М.Р. Анфілова

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

У статті представлений огляд літератури та закордонних клінічних рекомендацій щодо менеджменту вульвовагінального кандидозу (ВВК). Спираючись на сучасні наукові дані, можна зробити висновок, що основними правилами у діагностиці та лікуванні ВВК є ретельний збір анамнезу, огляд для визначення форми і тяжкості захворювання та обов'язкова діагностика збудника бактеріологічним або молекулярно-біологічним методом з визначенням чутливості до протигрибкового препарату, особливо при рецидивній формі. У процесі вибору лікувальної тактики, конкретного препарату та шляху його введення необхідно враховувати позиції доказової медицини і комплаєнсу, що відповідають вимогам сьогодення.

Ключові слова: вульвовагінальний кандидоз, діагностика, лікування, ітраконазол, комплаєнс.

Пильна увага європейських і американських лікарів до підвищення грибових захворювань зумовлена значним зростанням їхньої частоти в останні роки. Це пов'язано з різким збільшенням числа факторів ризику розвитку мікозів на тлі впровадження в практику нових досягнень медичної науки, а також зміною навколишнього середовища. Одна з головних причин цього – збільшення кількості імунодефіцитних станів на тлі погіршення екологічної ситуації, неправильного харчування, частих стресів, фармакологічного буму з безконтрольним застосуванням лікарських засобів, в першу чергу антибактеріальних препаратів та гормональних контрацептивів [9].

Успереч досить поширеній думці дискусію про статевий шлях передачі вульвовагінального кандидозу (ВВК) можна вважати закритою – кандидоз не передається статевим шляхом. Близько половини жінок з хронічним кандидозом, які потребують лікування 4 рази на рік і частіше, взагалі не ведуть статевого життя; при цьому лікування статевих партнерів сексуально активних жінок з метою профілактики рецидивів захворювання також не дає ефекту. Численні наукові роботи дозволили сформулювати важливий висновок: хронічний перебіг ВВК виникає на тлі локального імунодефіциту, при метаболічних розладах та дисфункції імунної системи, переважно на локальному рівні (вагінальний епітелій). Отже, основне значення у розвитку ВВК мають не стільки шлях передачі і сама наявність збудника, скільки активність ендогенної мікробіоти (*Candida spp.*) внаслідок порушення біоценозу піхви і ослаблення місцевих факторів імунітету. З цього положення кожен лікар може зробити для себе важливий висновок: якщо у пацієнтки діагностовано ВВК, слід шукати причину імунних порушень, в першу чергу – фонові та супутні захворювання [3].

У лабораторній діагностиці вульвовагінального кандидозу (ВВК) найбільш широко використовується мікро-

скопія мазка, на якій часто лікарі зупиняють свій пошук. Але тут є свої складнощі: у зарубіжній практиці і наукових дослідженнях прийнято використовувати мікроскопію нативного мазка, тоді як у нас повсюдно використовується тільки мазок за Грамом. За специфічністю і чутливістю останній метод значно поступається мікроскопії нативного мазка, що може призводити до неправильної діагностики, а відповідно і терапії. Також у низці випадків ВВК необхідно додаткове обстеження. Кольпоскопія для встановлення діагнозу ВВК значення не має, проте вона необхідна для отримання даних про стан піхвового епітелію і ектоцервіксу (виявлення захворювань шийки матки, дисгормональних і дистрофічних процесів), що може вплинути на тактику лікування. Щоб виключити захворювання шийки матки, бажано також провести цитологічне дослідження мазків щодо ектоцервіксу. Усім жінкам при гінекологічному огляді слід проводити рН-метрію вагінального вмісту: нормальна кислотність піхви коливається від 3,8 до 4,4. Хоча кисла реакція піхвової рідини і не перешкоджає розвитку грибової інфекції, відомості про збільшення рН у піхві дозволяють лікарю зробити цілком обґрунтоване припущення про наявність первинної інфекції статевих шляхів, ускладненням якої став ВВК. Рівень рН піхвового вмісту вище 4,4 – чітка вказівка на необхідність обстеження хоча б на основні інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ) [10].

Діагноз ВВК повинен в ідеалі бути підтверджений виділенням культури дріжджових клітин. Найпоширеніший метод – мікроскопічне дослідження нальотів, знятих з ураженої слизової оболонки, і посів матеріалу на живильне середовище з наступною ідентифікацією отриманої культури грибів. Хронічний рецидивний ВВК в обов'язковому порядку вимагає видової ідентифікації збудника (при рецидивах частота виявлення грибів *Candida*, що не належать до виду *C. albicans*, досягає 20–25%). Це необхідно для коригування призначень. Кандидоносійство діагностують у тому випадку, якщо у пацієнтки немає клінічних ознак захворювання, а дріжджоподібні гриби виявлені в низькому титрі (менше 10^4 КУО/мл) при нормальній мікробіоті піхви (домінують лактобацили, рН 3,8–4,4). Але найбільш чутливим методом пошуку збудників, не видимих у звичайному мазку, та тих, що погано ростуть на поживних середовищах, є метод полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР), який заснований на виявленні у досліджуваному матеріалі поодиноких молекул ДНК збудників [4].

Лікування ВВК до теперішнього часу залишається однією з найактуальніших проблем. Нові відомості в етіології, епідеміології і патогенезі ВВК внесли зміни в укорінені в останні десятиліття підходи до терапії. Так, деякі з них тепер визнаються необґрунтованими. Практика свідчить, що часто контакт грибів роду *Candida* і слизових

оболонки формує транзиторне кандидоносійство, яке не потребує призначення протигрибкової терапії. Однак при змінах у системі резистентності макроорганізму може відбуватися інтенсивний ріст грибів і стійка колонізація слизових оболонок [7].

Препарати для лікування ВВК поділяються на системні та місцеві. Системні препарати – це антимікотики в таблетках або капсулах, які вживають всередину, діють насамперед у кишечнику, а потім всмоктуються у кров і проникають в усі органи і тканини організму. Місцеві антимікотики застосовуються у вигляді свічок, вагінальних таблеток і кремів. Однак недоліками місцевого лікування є його тривалість і незручності, які доводяться терпіти хворим (витікання препарату з піхви, необхідність щовечірнього введення, неприємні відчуття у піхві). Багато пацієнок вважають місцеву терапію неприємною процедурою і передчасно припиняють лікування. Опитування свідчать, що хворі надають перевагу пероральному способу лікування ВВК, ніж інтравагінальному. На якість проведеної терапії впливають наступні параметри: дисциплінованість пацієнтки в питанні застосування лікарських засобів, форма випуску препарату, кратність використання, шлях введення та наявність неприємних відчуттів під час лікування. Практичний лікар має врахувати, що лікування буде напряму залежати від того, наскільки лікарські призначення втручаються у звичний розпорядок життя пацієнтки. У середньому лише третина пацієнок в деталях дотримуються всіх лікарських рекомендацій. Саме тому фармацевтичні розробки йдуть в бік зменшення кратності використання препаратів. Абсолютної комплаєнтності (100%) можна досягти тільки в тому разі, якщо лікарський засіб застосовується лише один раз, одразу після встановлення діагнозу, і з гарантією повного лікування за відсутності побічних ефектів. Поки що така ідеальна модель не може бути реалізованою у повсякденній практичній діяльності. Тим не менш, сьогодні існують засоби для лікування ВВК, що характеризуються гідним рівнем комплаєнтності, зіставним зведеною клінічною ефективністю [12, 13]. Таким вимогам відповідає системна протигрибкова терапія, до переваг якої належать: зручність застосування препаратів, мінімальна тривалість лікування і доза препарату при гострих формах, вплив на збудника будь-якої локалізації, високий протирецидивний ефект.

Препарати для лікування ВВК підрозділяються на наступні групи: полієни, імідазоли, триазоли, комбіновані та інші препарати. Згідно з європейськими та американськими рекомендаціями для системного застосування використовуються антимікотики тільки триазолового ряду. Так, у рекомендаціях міжнародного союзу з боротьби з ІПСШ (IUSTI) та американського центру з контролю та профілактики захворювань (CDC) у розділі про лікування гострого ВВК наведені 2 системних антимікотика для одноденного лікування: флуконазол 150 мг per os одноразово або ітраконазол 200 мг 2 рази на день [8, 14].

Н. Мікато і співавтори у рандомізованому дослідженні порівнювали три лікувальних режими у 150 жінок (по 50 у кожній групі) з клінічно і мікологічно підтвердженим ВВК: ітраконазол у дозі 200 мг перорально щодня протягом трьох днів, одна доза 150 мг флуконазолу перорально, клотримазол інтравагінально щоденно по 100 мг протягом шести днів. Жінок спостерігали через 5–15 (близьке спостереження) і 30–60 днів (віддалене спостереження) після закінчення лікування. При близькому і віддаленому спостереженнях виявляли повне зникнення *Candida* у 80% і 74% випадків відповідно у групі, що одержувала ітраконазол перорально, 76% і 70% – у групі з одноразовим застосуванням флуконазолу, 73% і 60% – у групі, що застосовувала клотримазол інтравагінально. Показники клінічної ефективності склали

92% і 88% у групі ітраконазолу, 80% та 76% – у групі флуконазолу і 72% і 58% – у групі клотримазолу. Побічних ефектів не було відзначено у жодній з груп. Проведене дослідження підтвердило ефективність лікування ВВК перорально ітраконазолом та перорально флуконазолом. Ці антимікотики, на думку авторів, при ВВК повинні бути препаратами першого вибору [5].

У довгостроковому ретроспективному дослідженні під керівництвом Y. Nguyen була продемонстрована ефективність використання ітраконазолу при хронічному ВВК. Це ретроспективне дослідження проведене протягом 1 року на підставі даних 208 пацієнок з хронічним ВВК, які були успішно виліковані із застосуванням перорально триазолів [11].

У 2016 році Європейське товариство клінічної мікробіології та інфекційних хвороб опублікувало результати мета-аналізу, що охоплює шість рандомізованих досліджень із загальною кількістю 1092 пацієнтки. Триазоли і зокрема ітраконазол, як і раніше, вважаються єдиними системними препаратами, рекомендованими для лікування ВВК [6].

У дослідженні S. Akhtar було проведено зіставлення ефективності флуконазолу (однократна доза 150 мг) та ітраконазолу (200 мг два рази протягом одного дня) у лікуванні гострого ВВК. Дослідження було проведено на кафедрі дерматології з березня 2008 року до лютого 2009 року і включало 60 жінок з клінічним та мікологічним діагнозом ВВК. Клінічне оцінювання лікування проводили на 7-й і 21-й дні. У результаті ефективність лікування ітраконазолом склала 70% (n=21) і 50% (n=15) – флуконазолом. Рецидив захворювання спостерігався у 9 (28,5%) жінок, які лікувалися ітраконазолом, та у 16 (53%) – флуконазолом. Отримані результати дозволяють авторам зробити висновок, що ітраконазол є більш ефективним при лікуванні ВВК порівняно з флуконазолом [1].

Протигрибкові препарати триазолової групи відрізняються між собою здатністю розподілення по органам і тканинам. Тому слід зауважити, що саме ітраконазол володіє більш вираженою здатністю рівномірного розподілення та можливістю впливу на збудника будь-якої локалізації патологічного процесу. Ітраконазол – синтетичний протигрибковий засіб широкого спектра дії. Інгібує синтез ергостерину клітинної мембрани грибів. Активний відносно дерматофітів (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*), дріжджових грибів *Candida* spp. (включаючи *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*), пліснявих грибів (*Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp., *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomices dermatidis*). При пероральному застосуванні максимальна біодоступність ітраконазолу відзначається при вживанні капсул відразу ж після ситної їжі. C_{max} у плазмі досягається протягом 3–4 год після вживання всередину. Ітраконазол на 99,8% зв'язується білками плазми. Накопичення препарату в кератинових тканинах, особливо в шкірі, в 4 рази перевищує таку у плазмі, а швидкість виведення залежить від швидкості регенерації епідермісу. Ітраконазол добре проникає в тканини, які схильні до грибкових уражень. Його концентрація в легенях, нирках, печінці, кістках, шлунку, селезінці і м'язах у 2–3 рази перевищує рівень у плазмі крові. При уrogenітальному кандидозі ітраконазол призначають всередину, відразу після споживання їжі (капсули проковтують цілком), по 200 мг 2 рази на добу протягом одного дня або 200 мг 1 раз на добу протягом трьох днів. Для зниження частоти рецидивів ВВК у деяких випадках препарат може бути використаний у дозі 200 мг 1 раз на місяць. Схема терапії повинна бути розроблена індивідуально для кожної конкретної хворої, тим більше що ВВК нерідко поєднується з іншими інфекційно-запальними захворюваннями urogenітального тракту [2, 4].

ВИСНОВКИ

1. Хронічний рецидивний вульвовагінальний кандидоз (ВВК) в обов'язковому порядку вимагає видової ідентифікації збудника культуральним методом або ПЛР (при рецидивах частота виявлення грибів *Candida*, що не належать до виду *C. albicans*, досягає 20–25%). Це необхідно для вибору ефективного етіотропного лікування.

Проблемы диагностики и выбора противогрибкового препарата при вульвовагинальном кандидозе: практические рекомендации с позиции доказательной медицины
М.Р. Анфилова

В статье представлен обзор литературы и зарубежных клинических рекомендаций по менеджменту вульвовагинального кандидоза (ВВК). Опираясь на современные научные данные, можно сделать вывод, что основными правилами в диагностике и лечении ВВК является тщательный сбор анамнеза, осмотр для определения формы и тяжести заболевания и обязательная диагностика возбудителя бактериологическим или молекулярно-биологическим методом с определением чувствительности к противогрибковому препарату, особенно при рецидивирующей форме. В процессе выбора лечебной тактики, конкретного препарата и пути его введения необходимо учитывать позиции доказательной медицины и комплаенс, отвечающих требованиям сегодняшнего дня.

Ключевые слова: вульвовагинальный кандидоз, диагностика, лечение, итраконазол, комплаенс.

2. Незважаючи на різноманіття протигрибкових препаратів у сучасних протоколах, які базуються на результатах рандомізованих клінічних досліджень (рекомендації IUSTI, CDC), для системного лікування ВВК рекомендовані препарати триазолового ряду.

3. Системна протигрибкова терапія при ВВК має суттєві переваги, до яких належать мінімальна тривалість лікування, особливо гострих форм, та зручність застосування.

Problems of diagnosis and choice of antifungal drugs for vulvovaginal candidiasis: practical advice from the perspective of evidence-based medicine
M.R. Anfilova

The article presents a review of the literature and international clinical guidelines on the management of vulvovaginal candidiasis. Based on current scientific evidence, we can conclude that the basic rules in the diagnosis and treatment of vulvovaginal candidiasis is a careful history taking, examination to determine the type and severity of the disease and the mandatory diagnostics pathogen bacteriological and molecular biological method with definition of sensitivity to antifungal drugs, especially when recurrent form. In the process of selecting treatment tactics, a particular drug and its route of administration should take into account the position of evidence-based medicine and compliance to meet today's requirements.

Key words: vulvovaginal candidiasis, diagnosis, treatment, itraconazole, compliance.

Сведения об авторе

Анфилова Марина Родионовна – Кафедра кожных и венерических болезней Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, 21050, г. Винница, ул. 1 Мая, 21; тел.: (067) 285-56-67. E-mail: m_anfilova@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

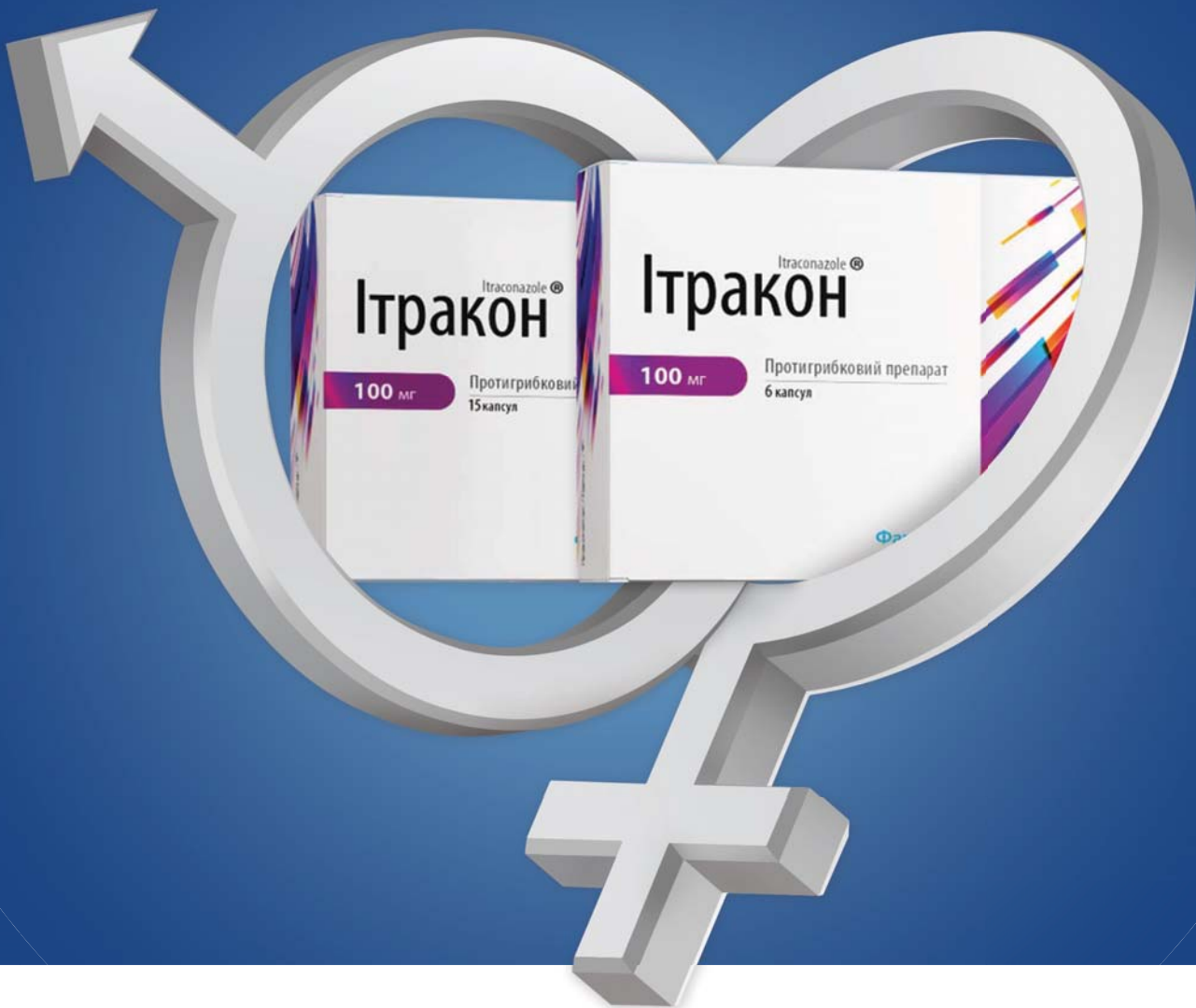
1. Akhtar S. Efficacy of itraconazole versus fluconazole in vaginal candidiasis / Akhtar S., Masood S, Tabassum S, Rizvi DA // J. Pak. Med. Assoc. – 2012. – Vol. 62, № 10. – P. 1049–52.
2. Allen D. Azole antifungals: 35 years of invasive fungal infection management /Allen D., Wilson D., Drew R., Perfect J //Expert. Rev. Anti. Infect. Ther. – 2015. – Vol. 13, № 6. – P. 787–98.
3. Cassone A. Vulvovaginal *Candida albicans* infections: pathogenesis, immunity and vaccine prospects //BJOG. – 2014. – Vol. 23, № 8. – P. 31–34.
4. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America /Peter G.Pappas, Carol A. Kauffman, David R. Andes //Clin. Infect. Dis. – 2015. – Vol. 15. – P. 35–36.
5. Comparative study on the effectiveness of antifungal agents in different regimens against vaginal candidiasis / Mikamo H, Kawazoe K., Sato Y. at al. //Chemotherapy. – 1998. – Vol. 44, № 5. – P. 364–8.
6. EUCAST technical note on isavuconazole breakpoints for *Aspergillus*, itraconazole breakpoints for *Candida* and updates for the antifungal susceptibility testing method documents / Arendrup MC, Meletiadis J, Mouton JW at al. //Clin. Microbiol. Infect. – 2016. – Feb. 3. pii: S1198-743X(16)00077-X. doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.017. [Epub ahead of print].
7. Ilkit M., Guzel A.B. The epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of vulvovaginal candidosis: a mycological perspective //Crit. Rev. Microbiol. – 2011. – Vol. 37, № 3. – P. 250–61.
8. Jackie Sherrard1, Gilbert Donders, David White. European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge. – 2011
9. Jilek P., Spasek J. et al. Factors associated with recurrent vulvovaginal candidiasis dietary intake, clotting, sexual activities, personal hygiene, antibiotic use and allergies // 3rd Trends in Medical Mycology. Turin, 2007. – P. 99.
10. Julie van Schalkwyk, Mark H. Yudin. Vulvovaginitis: Screening for and Management of Trichomoniasis, Vulvovaginal Candidiasis, and Bacterial Vaginosis //J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2015. – Vol. 37, № 3. – P. 266–274.
11. Nguyen Y., Lee A., Fischer G. Management of chronic vulvovaginal candidiasis: a long term retrospective study //Australas. J. Dermatol. – 2016 Jun 2. doi: 10.1111/ajd.12497. [Epub ahead of print].
12. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush) /Nurbhai M., Grimshaw J., Watson M. At al. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2007. Oct 17;(4):CD002845.
13. Sobel J.D. Factors involved in patient choice of oral or vaginal treatment for vulvovaginal candidiasis // Pat. Pref. Adheren. – 2014. – Vol. 8. – P. 31–34.
14. Sonja A. Rasmussen, Charlotte K. Kent, Christine G. Casey Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015 // MMWR Recomm Rep. – 2015. – Vol. 64, № 3. – P. 75–78.

Статья поступила в редакцию 13.06.2016

Ітракон

Itraconazole®

ІТРАКОНАЗОЛ, ПРОТИГРИБКОВИЙ ПРЕПАРАТ
З ШИРОКИМ СПЕКТРОМ ДІЇ!¹



✓ Впливає на підвиди роду *Candida* та пригнічує ріст підвидів роду *Candida* ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВВК¹

Склад: діюча речовина: itraconazole;

Фармакотерапевтична група.

Противіральні препарати для системного застосування. Код АТХ J02A C02.

Фармакологічні властивості.

Фармакокінетика.

Ітраконазол — похідне триазолу, має широкий спектр дії. Дослідження *in vitro* показали, що ітраконазол пригнічує синтез ергостеролу у клітинах грибка, пригнічення його синтезу забезпечує противіральний ефект. Дослідження *in vitro* показали, що ітраконазол пригнічує ріст широкого спектра грибків, патогенних для людини у концентраціях зазвичай ≤ 1 мкг/мл. Вони включають: дерматофіти (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*); дріжджі (*Candida spp.*, включаючи *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* та *C. krusei*, *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia spp.*, *Trichosporon spp.*, *Geotrichum spp.*), *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.*, включаючи *H. capsulatum*; *Parasaccharomyces brasiliensis*; *Sporothrix schenckii*; *Fonsecaea spp.*; *Cladosporium spp.*; *Blastomyces dermatitidis*; *Coccidioides immitis*; *Pseudoglycyspora boydii*; *Penicillium marneffei* та інші різновиди дріжджів та грибків.

Candida krusei, *Candida glabrata* та *Candida tropicalis* загалом є найменш чутливими видами *Candida*, а деякі ізоляти демонструють резистентність до ітраконазолу *in vitro*.

Головними типами грибків, які не пригнічуються ітраконазолом, є зигоміцети (*Rhizopus spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp.*, та *Absidia spp.*), *Fusarium spp.*, *Scedosporium proliferans* та *Scopulariopsis spp.*

Клінічні характеристики.

Джерело інформації:

1 – Інструкція для медичного застосування препарату Ітракон® капсули №6 і №15 по 100 мг.

Показання.

- Вульвовагінальний кандидоз;
- висівкоподібний лишай;
- дерматомікози, спричинені чутливими до ітраконазолу збудниками (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*), наприклад, дерматофітія стоп, паховий дерматомікоз, дерматофітія тулуба, дерматофітія кистей рук;
- орофарингеальний кандидоз;
- оніхомікози, спричинені дерматофітами та/або дріжджами;
- гістоплазмоз;
- системні мікози (у випадках, коли противіральна терапія першої лінії не може бути застосована або в разі неефективності лікування іншими противіральними препаратами, що може бути зумовлено наявністю патології, нечутливістю патогена або токсичністю препарату):
- аспергіллез та кандидоз;
- криптококоз (включно з криптококовим менінгітом): лікування імунослаблених пацієнтів з криптококозом та усіх пацієнтів з криптококозом центральної нервової системи;
- підтримувальна терапія у пацієнтів із СНДом з метою запобігання рецидиву наявної грибової інфекції.

Ітракон® також призначається для профілактики грибової інфекції у пацієнтів із тривалою нейтропенією у випадках, коли стандартна терапія є недостатньою.

Противіказання.

Капсули Ітракон® противіказані пацієнтам із відомою гіперчутливістю до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Не слід засто-

совувати капсули Ітракон® під час вагітності, за винятком лікування станів, що загрожують життю матері (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Побічні реакції.

З боку системи крові та лімфатичної системи: лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: гіперчутливість, анафілактичні, анафілактоїдні реакції, ангіоневротичний набряк, сироваткова хвороба.

З боку метаболізму: гіпокаліємія, гіпертригліцеридемія.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, парестезія, гіпестезія, периферична нейропатія.

З боку травної системи: біль у животі, нудота, блювання, діарея, запор, диспепсія, дизгезія, метеоризм, панкреатит.

З боку гепатобілярної системи: гіпербілірубінемія, підвищення рівня аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, збільшення рівня печінкових ферментів, гостра печінкова недостатність, гепатотоксичність.

З боку сечовидільної системи: поліакіурія, нетримання сечі.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: розлади менструального циклу, ерекційна дисфункція.

Показання для застосування.

- Вульвовагінальний кандидоз 200 мг 2 рази на добу 1 день
- Висівкоподібний лишай 200 мг 1 раз на добу 7 днів
- Паховий дерматомікоз, дерматофітія тулуба 100 мг 1 раз на добу 15 днів 200 мг 1 раз на добу 7 днів
- Дерматофітія стоп, дерматофітія кистей рук 100 мг 1 раз на добу 30 днів
- Орофарингеальний кандидоз 100 мг 1 раз на добу 15 днів