

А.А. Огородник, Ю.В. Давыдова

Эффективность итраконазола в прекоцепционной профилактике рецидивирующего вульвовагинального кандидоза

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.2(70):74-78; doi 10.15574/PP.2017.70.74

Актуальность. Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) характеризуется симптомами вульвовагинального воспаления в присутствии различных видов *Candida*. Это вторая по распространенности причина симптомов вагинита (после бактериального вагиноза) и составляет примерно одну треть случаев вагинитов, не считается оппортунистической инфекцией, и, в отличие от трихомонадного вагинита, он не рассматривается как заболевание, передающееся половым путем. Кроме того, хронические рецидивирующие инфекции половых путей играют ведущую роль в развитии преждевременных родов. Ранняя гестация — период наибольшей уязвимости для воспалительных процессов.

Цель исследования: определить эффективность препарата Фунит (итраконазол) в прекоцепционной подготовке у женщин с рецидивирующим ВВК. **Материалы и методы.** Основную группу составили 36 женщин с рецидивирующим ВВК, чувствительным к итраконазолу, получавшим в прекоцепционном периоде лечение Фунит (итраконазол) по 0,1 г 2 раза в сутки в течение 7 дней, а затем в течение 6 менструальных циклов по 0,1 г в первый день цикла. Группу сравнения составили 34 женщины получавших симптоматическое местное лечение антимикотиком (производное имидазола) 100 мг по 1 вагинальной таблетке в течение 6 дней.

Результаты. После лечения в основной группе положительная динамика отмечена у 100% пациенток. По результатам исследования в 90% случаев удалось добиться клинического и лабораторного выздоровления. Пациентки отмечали значительное улучшение качества жизни. Приверженность лечению составила 97,2% в основной группе против 82,3% в группе сравнения. В группе сравнения положительная динамика отмечалась у 80%. Клинического и лабораторного выздоровления удалось добиться в 69% случаев. Через 3 месяца при контрольном исследовании у 95% пациенток основной группы и 65% группы сравнения не отмечалось клинических и лабораторных признаков возникновения рецидивов процесса, что дало возможность планировать беременность в следующем цикле. В первом триместре беременности у 93% в основной группе и у 56% группы сравнения не было клинических проявлений дрожжевого вульвагинита, что подтверждено лабораторными исследованиями.

Выводы. Препарат «Фунит» является высокоэффективным и безопасным средством для лечения рецидивирующего ВВК в прекоцепционном периоде.

Ключевые слова: дрожжевой кольпит, прекоцепционная подготовка, итраконазол, фунит, беременность.

Efficacy of Itraconazole in Preconceptional Prevention of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis

A.A. Ogorodnyk, Iu.V. Davydova

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Objective — to determine the efficacy of Funit (Itraconazole) during the preconceptional preparation of women with recurrent vulvovaginal candidiasis.

Materials and methods. The main group consisted of 36 women with recurrent vulvovaginal candidiasis, sensitive to Itraconazole, who were administered Funit (Itraconazole) during the preconceptional period. The comparison group comprised 34 women, treated symptomatically with the local antimycotic (imidazole derivative). Groups are matched by age, social status, and living conditions. The average age was 25±4.7 years. The vulvovaginal candidiasis was diagnosed by clinical and medical history data, microscopic and culture-based microflora studies that were performed prior to therapy and in 3 and 6 months after its completion. The exclusion criterion was the sexually transmitted infections, such as trichomoniasis, gonorrhoea, and chlamydia.

Results. Funit is considered to be a highly effective and safety medication for the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis during the preconceptional period. The duration of the effect during the control follow-up study in 3 months on completing of therapy made up 95%. The drug is well tolerated and does not cause adverse reactions in women.

Conclusions. Due to high anti-relapse action, Funit can be recommended as a part of complex preconceptional preparation.

Key words: preconceptional preparation, recurrent vulvovaginal candidiasis, Itraconazole.

Ефективність ітраконазолу в прекоцепційній профілактиці рецидивуючого вульвовагінального кандидозу

А.А. Огородник, Ю.В. Давыдова

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»

Актуальність. Кандидоз (ВВК) характеризується симптомами вульвовагінального запалення в присутності різних видів *Candida*. Це друга за поширеністю причина симптомів вагініту (після бактеріального вагінозу) і становить приблизно одну третину випадків вагінітів, не вважається оппортуністичною інфекцією і, на відміну від трихомонадного вагініту, не розглядається як захворювання, що передається статевим шляхом. Крім того, хронічні рецидивуючі інфекції статевих шляхів відіграють провідну роль у розвитку передчасних пологів. Рання гестація — період найбільшої вразливості для запальних процесів.

Мета дослідження: визначити ефективність препарату Фуніт (ітраконазол) в прекоцепційній підготовці у жінок з рецидивуючим ВВК.

Матеріали та методи. Основну групу склали 36 жінок з рецидивуючим ВВК, чутливим до ітраконазолу, які отримували в прекоцепційному періоді лікування Фуніт (ітраконазол) по 0,1 г 2 рази на добу протягом 7 днів, а потім протягом 6 менструальних циклів по 0,1 г у перший день циклу. Групу порівняння склали 34 жінки, що отримували симптоматичне місцеве лікування антимікотиком (похідне імідазолу) 100 мг по 1 вагінальній таблетці протягом 6 днів.

Результати. Після лікування в основній групі позитивна динаміка відзначена у 100% пацієнток. За результатами обстеження в 90% випадків вдалося домогтися клінічного і лабораторного одужання. Пацієнтки відзначали значне поліпшення якості життя. Прихильність до лікування складала 97,2% в основній групі проти 82,3% у групі порівняння. У групі порівняння позитивна динаміка відзначалася у 80% пацієнток. Клінічного та лабораторного одужання вдалося досягнути в 69% випадків. Через 3 місяці при контрольному дослідженні у 95% пацієнток основної групи та 65% групи порівняння не відзначалося клінічних та лабораторних ознак виникнення рецидивів процесу, що дало можливість планувати вагітність в наступному циклі. У першому триместрі вагітності та лабораторних ознак виникнення рецидивів процесу, що підтверджено лабораторними дослідженнями.

Висновки. Препарат «Фуніт» є високоефективним і безпечним засобом для лікування рецидивуючого ВВК у прекоцепційному періоді.

Ключові слова: дріжджовий кольпіт, прекоцепційна підготовка, ітраконазол, Фуніт, вагітність.

Введение

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) характеризуется симптомами вульвовагинального воспаления в присутствии различных видов *Candida*. Это вторая по распространенности причина симптомов вагинита (после бактериального вагиноза). Она составляет примерно одну треть случаев вагинитов, не считается оппортунистической инфекцией и, в отличие от трихомонадного вагинита, не рассматривается как заболевание, передающееся половым путем [4, 6].

При рецидивирующем ВВК необходимо четко установить возбудителя, проводить наблюдение за пациенткой, выявить и лечить любые другие состояния, которые могут повлиять на успех выбранного метода терапии.

Особое внимание следует уделить сохранению естественной защиты влагалища: *Lactobacillus*, интактные эпителиальные клетки и уровень эстрогенов. Лактобациллы прикрепляются к пораженной эпителиальной клетке влагалища, в течение 4 часов агрегируют *Candida albicans* (эффект «клещи»), начинают продуцировать молочную кислоту и перекись водорода, разрушая клетки дрожжевого грибка. Кроме того, из продуктов деятельности лактобацилл удалось выделить вещества, сходные по действию с антимикотиками (циклические дипептиды, пироглутаминовая кислота), а также бактериоцины [4, 7].

Учитывая результаты данных исследований, при лечении рецидивирующего ВВК целесообразно проводить терапию пероральными антимикотиками, для того чтобы позволить активизироваться естественной защите биоценоза влагалища. Кроме того, *Candida glabrata* резистентна к пероральному приему флуконазола [2, 4].

Различные виды *Candida* могут быть идентифицированы в нижнем отделе половых путей у 10–20% здоровых женщин в репродуктивной возрастной группе, у 6–7% женщин в менопаузе и у 3–6% девочек в препубертатном периоде [2, 3]. Вульвовагинальный кандидоз является одним из самых распространенных форм вагинитов среди женщин детородного возраста, этиология которого до сих пор остается до конца не ясной. Около 13 млн случаев ВВК зафиксированы по данным, полученным из 10 млн гинекологических кабинетов в США, при этом частота заболеваемости с каждым годом увеличивается [1, 4, 7].

Одной из причин возникновения ВВК на сегодняшний день является широкое приме-

нение антибиотиков (АБ). Но, к сожалению, сегодня недостаточно исследований, подтверждающих данный факт, большинство из них носят ретроспективный характер, не содержат группы сравнения и ограничены в определении микологических культур [6, 9].

Результаты, полученные в различных проспективных исследованиях, достаточно противоречивы. Например, в одних исследованиях получены надежные доказательства ассоциации между приемом АБ и возникновением симптомов ВВК, в других такая связь не выявлена [6]. Так, результатом исследования, проведенного среди 250 беременных женщин, выявлены небольшие риски, связанные с приемом АБ.

К факторам риска развития ВВК, кроме приема АБ, относится беременность, ВВК в анамнезе, прием оральных контрацептивов, гормонзаместительной терапии, сахарный диабет, иммунодефицитные заболевания [1, 2, 4, 8].

Следует отметить, что наличие ВВК несет в себе риски развития таких осложнений беременности, как преждевременные роды, повышение вероятности преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, рождения маловесных детей и новорожденных с инфекционными поражениями глаз и легких.

Хронические рецидивирующие инфекции половых путей играют ведущую роль в развитии преждевременных родов. Ранняя гестация — период наибольшей уязвимости для воспалительных процессов [4, 6]. Микроорганизмы, обнаруженные в половых путях до преждевременного излития околоплодных вод, как правило, характеризуются низкой вирулентностью, что, вероятно, связано как с хроническим течением инфекционного процесса, так и с частым отсутствием явных клинических признаков инфекции [4, 6].

Беременность увеличивает частоту вагинальной колонизации *Candida* [1, 4]. Это считается следствием повышенного уровня циркулирующих эстрогенов и отложения гликогена во влагалище во время беременности [5]. Колонизация *Candida* может нарушить нормальную флору влагалища, вследствие чего наблюдается уменьшение количества лактобактерий и увеличение провоспалительных микроорганизмов [5, 9].

В исследованиях, основанных на популяционных данных, полученных венгерскими авторами, показано, что терапия кандидоза во время беременности локальными антимикотиками коррелирует с уменьшением распространенности преждевременных родов на 34–64% [1, 4]. Напротив, в двух когортных исследова-

ниях не обнаружена достоверная связь между преждевременными родами и умеренным / обширным ростом *Candida* у женщин в сроке беременности 22–30 недель [6, 9].

В исследованиях на животных моделях установлено, что применение высокодозового флуконазола связано с возникновением черепно-лицевых мальформаций. По результатам датской когорты беременных, пациентки, получающие даже низкие дозы флуконазола, имеют на 48% больший риск спонтанного аборта, чем те, кто не подвергался воздействию флуконазола. Это исследование побудило FDA опубликовать предупреждение о безопасности при назначении перорального флуконазола во время беременности [4, 6].

Таким образом, лечение кандидоза в прекоцепционном периоде является важным механизмом снижения перинатальной заболеваемости и смертности новорожденных.

Вульвовагинальный кандидоз обычно вызван *Candida albicans*, но иногда и другими видами *Candida sp.* или дрожжей. Типичные симптомы ВВК включают зуд, дискомфорт во влагалище, диспареунию, наружную дизурию и аномальные выделения из влагалища. Ни один из этих симптомов не является специфическим для ВВК. По статистическим данным, у 75% женщин репродуктивного возраста отмечается, по крайней мере, один эпизод ВВК, а у 40–45% — два или более эпизода. На основании клинических проявлений, результатов микробиологического исследования и ответа на терапию, ВВК классифицируется как неосложненный или осложненный (табл. 1). Примерно у 10–20% имеет место осложненный ВВК, требующий специальных диагностических и терапевтических мероприятий.

Диагноз кандидозный вагинит ставят на основании клинической картины, включающей наличие дизурии и вульварного зуда,

боли, отека и покраснения. Симптомы включают вульварный отек, трещины, эскориации и густые творожные вагинальные выделения. Подтверждением диагноза является микроскопическое исследование выделений:

1) мокрый препарат (солевой раствор, 10% КОН) или окраска по Граму, в котором обнаруживаются почкующиеся дрожжи, гифы или псевдогифы;

2) полученный культуральным методом или другими тест-системами положительный результат на дрожжевые грибы.

При кандидозном вагините не изменяется рН влагалища (<4,5). Использование 10% КОН в мокрых препаратах улучшает визуализацию дрожжей и мицелия, разрушая клеточный материал, который может заслонить дрожжи или псевдогифы. Исследование мокрого мазка с препаратом КОН должно проводиться для всех женщин с симптомами или признаками ВВК, и при получении положительного результата следует назначить лечение.

Для пациентов, у которых получены отрицательные результаты в мокрых мазках, но есть клиника или симптомы ВВК, следует назначить культуральное выделение *Candida*. Если по каким-то причинам культуральное исследование недоступно, возможно эмпирическое лечение.

Идентификация *Candida* культуральным методом при отсутствии симптомов и/или клинических симптомов не является показанием к лечению, так как приблизительно у 10–20% женщин имеет место носительство *Candida sp.* и других видов дрожжевого грибка во влагалище.

Дифференциальная диагностика кандидоза проводится с трихомониазом, бактериальным вагинозом (табл. 2).

Диагноз кандидозный вагинит ставят на основании клинической картины, включающей наличие дизурии и вульварного зуда, боли, отека и покраснения. Симптомы включают вульварный отек, трещины, эскориации и густые творожные вагинальные выделения. Подтверждением диагноза является микроскопическое исследование выделений:

1) мокрый препарат (солевой раствор, 10% КОН) или окраска по Граму, в котором обнаруживаются почкующиеся дрожжи, гифы или псевдогифы;

2) полученный культуральным методом или другими тест-системами положительный результат на дрожжевые грибы.

Таблица 1

Классификация вульвовагинального кандидоза

Неосложненный ВВК	Осложненный ВВК
• Спорадический или нечастый ВВК	• Рецидивирующий ВВК
• Проявления легкой умеренной степени	• Тяжелый ВВК
• Вызван скорее всего <i>Candida albicans</i>	• Вызван не <i>Candida albicans</i>
• У женщин с нескомпроментированной иммунной системой	• У женщин с сахарным диабетом, иммунодефицитными состояниями (ВИЧ), а также получающих иммуносупрессивную терапию (кортикостероиды)

Таблица 2

Дифференциальная диагностика вульвовагинального кандидоза

Клинические проявления		Бактериальный вагиноз	Трихомониаз	Вагинальный кандидоз
Симптомы	Запах	+	+/-	—
	Выделения	Гомогенные, серые, тонким слоем	Зелено-желтые	Белые, творожистые
	Раздражение вульвы	+/-	+	+
	Диспареуния	—	+	—
Проявления	Покраснения вульвы	—	+/-	+/-
	Наличие пузырьков в вагинальном содержимом	+	+/-	—
	Цервицит	—	+/-	—
Микроскопия	<i>Исследование мокрого мазка</i>			
	Обнаружение ключевых клеток	+	—	—
	Обнаружение простейших	—	+	—
	<i>КОН-тест</i>			
	Обнаружение спор	—	—	+
	Тест-запах	+	+/-	—
	pH	>4,5	>4,5	<4,5

При кандидозном вагините не изменяется pH влагалища (<4,5). Использование 10% КОН в мокрых препаратах улучшает визуализацию дрожжей и мицелия, разрушая клеточный материал, который может заслонить дрожжи или псевдогифы. Исследование мокрого мазка с препаратом КОН должно проводиться для всех женщин с симптомами или признаками ВВК, и при получении положительного результата следует назначить лечение.

Для пациентов, у которых получены отрицательные результаты в мокрых мазках, но есть клиника или симптомы ВВК, следует назначить культуральное выделение *Candida*. Если по каким-то причинам культуральное исследование недоступно, возможно эмпирическое лечение.

Идентификация *Candida* культуральным методом при отсутствии симптомов и/или клинических симптомов не является показанием к лечению, так как приблизительно у 10–20% женщин имеет место носительство *Candida sp.* и других видов дрожжевого грибка во влагалище.

Дифференциальная диагностика кандидоза проводится с трихомониазом, бактериальным вагинозом (табл. 2).

Осложненные дрожжевые инфекции, рецидивирующие инфекции возникают у пациенток с ослабленным иммунитетом и требуют расширенного дозирования местной терапии или повторного приема пероральных препаратов, у беременных лечение рецидивирующего и осложненного ВВК также требует изменения подходов. Если у пациентки имеет место 4 и более эпизодов ВВК в год, необходимо более тщательно изучить факторы риска. Женщинам

рекомендуется устранить все контактные раздражители, спринцевание и употребление продуктов, содержащих аллергены. После лечения проводится контроль излеченности, чтобы обеспечить эрадикацию. При рецидивирующем ВВК терапия назначается в соответствии с чувствительностью к антимикотикам, при этом в случае приема флуконазола, кетоконазола, итраконазола проводится контроль уровня печеночных ферментов [1, 5].

Цель работы — определить эффективность препарата Фунит (итраконазол) в прекоцепционной подготовке женщин с рецидивирующим ВВК.

Материалы и методы исследования

Основную группу составили 36 женщин с рецидивирующим ВВК, чувствительных к итраконазолу, получавших в прекоцепционном периоде лечение Фунит (итраконазол) по 0,1 г 2 раза в сутки в течение 7 дней, а затем в течение 6 менструальных циклов по 0,1 г в первый день цикла. Группу сравнения составили 34 женщины, получавшие симптоматическое местное лечение антимикотиком (производное имидазола) 100 мг по 1 вагинальной таблетке в течение 6 дней.

Группы сопоставимы по возрасту, социальному статусу и условиям проживания. Средний возраст составил $25 \pm 4,7$ года.

При диагностике ВВК использовались клинико-анамнестические данные, проводились микроскопические и культуральные исследования микрофлоры до лечения и через 3 и 6 месяцев после него.

Критерием исключения служило наличие заболеваний, передающихся половым путем, таких как трихомониаз, гонорея, хламидиоз.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенных исследований выявлено, что в клинической картине ведущей жалобой было появление зуда с определенной периодичностью (2–4 раза в год), связанное с различными неблагоприятными воздействиями внешних факторов на организм пациентки (стресс, переохлаждение, острые респираторные вирусные инфекции и т.д.), которые отмечено у 56 (80%) женщин из обеих групп исследования. Следующим было появление большого объема творожистых выделений, которое выявлено у 57 (82,2%) пациенток. Диспареуния обнаружена у 64,3% женщин, дизурические расстройства — у 20%.

Все пациентки обращались к врачу в течение $3 \pm 1,2$ дня от возникновения первых симптомов.

При микроскопическом исследовании мазков методом окрашивания по Граму у 67 (95,7%) пациенток диагностирован воспалительный тип мазка. В 96% случаев обнаружены дрожжи и споры *Candida albicans*. В 4% случаев выявлен *Microsporum spp.*, *Aspergillus spp.* При культуральном исследовании в 100% получен рост грибковой флоры в 10^{5-7} степени роста.

В первой группе женщин через 1 неделю и через 1 месяц от начала лечения проведен контроль уровня билирубина, печеночных ферментов, ни у одной женщины не выявлены отклонения от нормы.

После лечения в первой группе пациенток положительная динамика отмечена

у 100% пациенток. По результатам обследования, в 90% случаев обнаружено клиническое и лабораторное выздоровление. Пациентки отмечали значительное улучшение качества жизни. Приверженность лечению составила 97,2% в первой группе против 82,3% во второй группе.

Во второй группе пациенток положительная динамика отмечена у 80%. Клиническое и лабораторное выздоровление выявлено в 69% случаев.

Через 3 месяца при контрольном исследовании у 95% пациенток первой группы и 65% второй группы не отмечены клинические и лабораторные признаки возникновения рецидивов процесса, что позволило планировать беременность в следующем цикле.

В первом триместре беременности у 93% в первой группе и у 56% второй группы не выявлены клинические проявления дрожжевого вульвовагинита, что подтверждено лабораторными исследованиями.

Выводы

Препарат Фунит является высокоэффективным и безопасным средством для лечения рецидивирующего ВВК в прекоцепционном периоде, продолжительность эффекта при контрольных исследованиях через 3 месяца от окончания терапии составляет 95%.

Препарат хорошо переносится и не вызывает негативных реакций у пациенток.

За счет высокого антирецидивного действия препарат Фунит может быть рекомендован в составе комплексной прегравидарной подготовки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Azole resistant *Candida glabrata* vulvovaginitis treated with boric acid / V. Savini, C. Catavitello, A. Bianco [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2009. — Vol. 147 (1). — P. 112.
2. Floconazole-resistant *Candida albicans* vulvovaginitis / D. Marchaim, L. Lemanek, S. Bheemreddy [et al.] // Obstet. Gynecol. — 2012. — Vol. 120 (6). — P. 1407–1414.
3. Gelber S. Update on vulvovaginal candidiasis / S. Gelber, P. Nyirjesy // The Female Patient. — 2005. — Vol. 30. — P. 36–46.
4. Guidelines for the treatment of candidiasis / P.G. Pappas, J.H. Rex, J.D. Sobel [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2004. — Vol. 38 (2). — P. 161–189. — Epub. 2003 Dec. 19.
5. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis / J.D. Sobel, H.C. Wiesenfeld, M. Martens [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 351 (9). — P. 876–883.
6. Maternal use of fluconazole and risk of congenital malformations: a Danish population-based cohort study / M. Norgaard, L. Pedersen, M. Gislum [et al.] // J. Antimicrob Chemother. — 2008. — Vol. 62 (1). — P. 172–176. — Epub. 2008 Apr. 9.
7. Mendling W. Guideline vulvovaginal candidosis (2010) of the German Society for Gynecology and Obstetrics, the Working Group for Infections and Infectimmunology in Gynecology and Obstetrics, the German Society of Dermatology, the Board of German Dermatologists and the German Speaking Mycological Society / W. Mendling, J. Brasch // Mycoses. — 2012. — Vol. 55 (3). — P. 1–13.
8. Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis / S. Jankovice, D. Bojovice, D. Vukadinovice [et al.] // Vojnosanit. Pregl. — 2010. — Vol. 67 (10). — P. 819–824.
9. Xu J. Antibiotic-associated vulvovaginal Candidiasis / J. Xu, J.D. Sobel // Curr. Infect. Dis. Rep. — 2003. — Vol. 5. — P. 481–487.

Сведения об авторах:

Огородник Артем Александрович — к. мед. н., врач отделения экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Давыдова Юлия Владимировна — д. мед. н., магистр государственного управления, зав. акушерским отделением экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Статья поступила в редакцию 24.02.2017 г.

Фуніт



*Легка перемога
над грибком¹*



**Висока якість доведена сертифікатом біоеквівалентності
та захищена голограмним стікером²**



Інформація для фахівців медицини та фармацевти, а також для поширення на семінарах і конференціях з медичної тематики. Повна інформація, в тому числі і про можливі побічні реакції, міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Скорочена інструкція із застосування препарату Фуніт. Склад: ітраконазол 100 мг. Фармакотерапевтична група: Протигрибкові засоби для системного застосування. Похідні триазолу. Показання: мікози, спричинені чутливими до ітраконазолу збудниками. Схема терапії: 2 капсули (200 мг) 2 рази на добу. Побічні ефекти: диспепсія, нудота, біль в області живота, запор і ін. Р. с. МОЗ України №UA/5014/01/01.

Література: 1. Мається на увазі широкий спектр дії. Інструкція для медичного застосування препарату Фуніт. 2. Open, randomised, single oral dose, 2-period, crossover trial to assess the bioequivalence of itraconazole 100 mg micropellet capsules and Sporanox 100 mg capsules in 24 healthy volunteers, 2006.

Представництво компанії Нобель в Україні: 04074, Київ, вул. Автозаводська, 2, тел.: (044) 5862064, факс: (044) 5862065, www.nobel.com.ua.