

**Л.С. Овчаренко, А.А. Вертегел, Т.Г. Андриенко,
И.В. Самохин, О.В. Кряжев, Д.Н. Шелудько**

Терапия повторных эпизодов инфекции мочевыделительной системы у детей с оценкой профиля чувствительности уропатогенов

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.1(81):34-38; doi 10.15574/SP.2017.81.34

Цель: снижение заболеваемости детей воспалительной патологией мочевыводящей системы путем повышения эффективности и безопасности терапии и профилактики.

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 60 детей в возрасте от 6 до 16 лет в период обострения рекуррентных инфекций уrogenитального тракта. Сформированы две группы наблюдения по 30 детей в каждой. Дети первой группы получали фурамаг на протяжении 7 дней; дети 2 группы получали цефиксим также на протяжении 7 дней.

Результаты. Клинико-лабораторная эффективность применения фурамага характеризовалась купированием дизурических симптомов, эпизодов лейкоцитурии, снижением количества КОЕ патогенной и условно-патогенной микрофлоры в моче.

Выводы. Препарат «Фурамаг» является эффективным средством терапии острых и рекуррентных инфекций мочевыводящих путей у детей в возрасте 6–16 лет.

Ключевые слова: дети, мочевыделительная система, фурагин растворимый, лечение.

Therapy of recurrent urinary tract infection in children with assessment of the uropathogens sensitivity profile

L.S. Ovcharenko, A.A. Vertegel, T.G. Andrienko, I.V. Samokhin, O.V. Kryazhev, D.N. Sheludko

SI «Zaporozhye Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine»

The aim: reducing the incidence of children with inflammatory pathology of the urinary system by increasing the effectiveness and safety of therapy and prevention. Under observation were 60 children aged 6 to 16 years in the period of urogenital tract recurrent infections exacerbation. Two groups of observation (30 children in each) were formed: 1) children aged 6–16 years with urogenital tract recurrent infections receiving Furamag for the treatment of an acute period of the disease for 7 days; 2) children aged 6–16 years with urogenital tract recurrent infections receiving cefixime for the treatment of an acute period of the disease for 7 days. Clinical and laboratory efficacy of Furamag application was characterized by relief of dysuric symptoms, episodes of leukocyturia, reduction in the number of CFUs of pathogenic and opportunistic microflora in the urine. Conclusion: Furamag is an effective treatment for acute and urinary tract recurrent infections in children aged 6–16 years.

Key words: children, urinary system, furagin soluble, treatment.

Терапія повторних епізодів інфекції сечовидільної системи у дітей з оцінкою профілю чутливості уропатогенів

Л.С. Овчаренко, А.О. Вертегел, Т.Г. Андриєнко, І.В. Самохін, О.В. Кряжев, Д.М. Шелудько

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Мета: зниження захворюваності дітей на запальну патологію сечовивідної системи шляхом підвищення ефективності та безпеки терапії і профілактики.

Пациєнти і методи. Під спостереженням знаходилися 60 дітей віком від 6 до 16 років у періоді загострення рекуррентних інфекцій уrogenітального тракту. Сформовано 2 групи спостереження по 30 дітей у кожній. Діти першої групи отримували фурамаг протягом 7 днів; діти 2 групи отримували цефіксим протягом 7 днів.

Результати. Клініко-лабораторна ефективність застосування фурамагу характеризувалася ліквідацією дизурических симптомів, епізодів лейкоцитуриї, зниження кількості КОЕ патогенної і умовно-патогенної мікрофлори в сечі.

Висновки. Препарат «Фурамаг» є ефективним засобом терапії гострих і рекуррентних інфекцій сечовивідних шляхів у дітей віком 6–16 років.

Ключові слова: діти, сечовидільна система, фурагін розчинний, лікування.

Введение

Терапия заболеваний почек и мочевыводящих путей у детей являются актуальной проблемой современной педиатрии [10]. Это связано с высокой вероятностью наличия неустановленных или скрытых аномалий развития мочеполовой системы, генерализованным характером течения инфекционного процесса в детском возрасте, ограниченным набором противомикробных средств, разрешенных для использования в педиатрии [9].

Данная проблема становится особенно актуальной у пациентов с частыми повторными (рекуррентными) эпизодами воспалительной патологии мочевыводящих путей [3]. В условиях постоянно расширяющейся устойчивости большинства уропатогенов к антибактериальным средствам рациональный выбор стартового препарата является не только залогом быстрого купирования воспалительного процесса в уrogenитальном тракте, но и профилактикой формирования резистентно-

сти микрофлоры у детей с рекуррентными инфекциями мочевыделительной системы (ИМС), что обеспечивает эффективность и безопасность проводимых лечебно-профилактических мероприятий.

Одной из групп противомикробных средств, имеющих высокую активность в отношении уропатогенов при повторных ИМС у детей, являются нитрофураны. Инновационным высокоэффективным представителем данной группы является комплексное соединение фурагина растворимого и магния гидроксикарбоната в соотношении 1:1 (препарат «Фурамаг» производства «Олайнфарм») [4], которое имеет принципиально другие фармакологические свойства, чем простой фурагин. После приема препарата в кислой среде желудка не происходит превращение фурагина растворимого в плохо растворимый фурагин, поэтому биологическая доступность Фурамага в три раза выше, чем у обычного фурагина [5].

Препарат имеет широкий антибактериальный спектр действия. Он эффективен в отношении грамположительных кокков (стрепто- и стафилококков), грамотрицательных палочек (эшерихий колли, сальмонелл, шигелл, протея, клебсиелл, энтеробактерий), простейших (лямблий). Фурамаг, по сравнению с другими нитрофуранами, проявляет более высокую активность к стафилококкам, *Escherichia coli*, *A. aerogenes*, *Bact. citrovorum*, *Proteus mirabilis*, *Proteus morganii*. Также Фурамаг более эффективен по отношению к *Ent. faecalis*, *Staphylococcus spp.* по сравнению с другими группами antimикробных препаратов [7]. Резистентность микроорганизмов к фурагину растворимому развивается медленно и не достигает клинически значимых показателей. Фурамаг не изменяет рН мочи и в высоких концентрациях циркулирует в почках [5].

По отношению к большей части микроорганизмов бактериостатическая концентрация фурагина составляет от 1:100 000 до 1:200 000. В результате действия нитрофуранов микроорганизмы выделяют меньше токсинов, в связи с чем улучшение общего состояния больного возможно еще до выраженного подавления роста микрофлоры. Бактерицидная концентрация примерно в два раза выше. Под влиянием нитрофуранов в микроорганизмах происходит подавление клеточного дыхания, цикла Кребса и других биохимических процессов микроорганизмов, что приводит к разрушению их оболочек или мембранны. Нитрофураны повышают

титр комплемента и способность лейкоцитов к фагоцитозу микроорганизмов [5], что важно при использовании у детей с частыми повторными ИМС.

Клинически доказана эффективность фурамага у детей в терапии ИМС [11], в том числе инфекции нижних отделов мочевыводящих путей [3], пиелонефрита [2] и его рецидивов [1].

Таким образом, исследование эффективности и безопасности препарата «Фурамаг» в терапии повторных эпизодов ИМС у детей с оценкой профиля чувствительности уропатогенов является важной задачей для усовершенствования оказания помощи пациентам с урологической патологией.

Цель работы: снижение заболеваемости детей воспалительной патологией мочевыводящей системы путем повышения эффективности и безопасности терапии и профилактики.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 60 детей в возрасте от 6 до 16 лет в периоде обострения рекуррентных инфекций урогенитального тракта. Методом случайной выборки были сформированы две группы наблюдения по 30 детей в каждой. Дети первой группы получали фурамаг на протяжении 7 дней; дети 2 группы получали цефексим также на протяжении 7 дней.

Показание для применения фурамага: терапия рекуррентных ИМС у детей в возрасте от 6 до 16 лет.

Перед началом исследования у всех детей обеих групп наблюдения путем проведения УЗИ были исключены аномалии развития почек и мочевыделительной системы. Критерии лейкоцитурии по B. Utsch и G. Klaus (2014) [12]: количество лейкоцитов в мочевом осадке при микроскопии у мальчиков в возрасте старше 3 лет — более 5 клеток в 1 мкл, у девочек в возрасте старше 3 лет — более 10 клеток в 1 мкл; диапазон 20–50 клеток в 1 мкл — подозрение на инфекцию мочевых путей; количество более 50 клеток в 1 мкл — наличие патологии почек и мочевыделительной системы. Чувствительность выделенных из мочи детей клинических штаммов к антибиотикам изучали диско-диффузионным методом в соответствии с приказом МЗ Украины №167 от 5 апреля 2007 года [6].

Препарат «Фурамаг» использовался в форме твердых желатиновых капсул (в одной капсуле: фурагин растворимый — 50 мг) в дозе 5 мг/кг массы тела в сутки перорально по 1 капсуле 3

Таблица 1

Частота регистрации общеинфекционных симптомов на протяжении терапии

День наблюдения	Количество детей с лихорадкой и астенией		ОР, ДИ 95%
	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	
Скрининг-визит — день 0	24 (80,0%)	25 (83,3%)	0,960 (0,755–1,221)
Визит 1 — день 1	23 (76,7%)	23 (76,7%)	1,000 (1,000–1,000)
Визит 2 — день 5	3 (10,0%) Δ	4 (13,3%) Δ	0,750 (0,183–3,068)
Визит 3 — день 7	0 Δ	1 (3,3%) Δ	0

Примечание: Δ — достоверность отличий с показателями до лечения ($p<0,05$).

Таблица 2

Частота регистрации дизурических явлений на протяжении терапии

Ден наблюдения	Количество детей с симптомами дизурии		ОР, ДИ 95%
	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	
Скрининг-визит — день 0	30 (100,0%)	30 (100,0%)	1,000 (1,000–1,000)
Визит 1 — день 1	27 (90,0%)	26 (86,7%)	1,039 (0,864–1,249)
Визит 2 — день 5	0 * Δ	7 (23,3%) Δ	0
Визит 3 — день 7	0 Δ	2 (6,7%) Δ	0

Примечание: * — достоверность отличий с группой 2 ($p<0,05$); Δ — достоверность отличий с показателями до лечения ($p<0,05$).

раза в день после приема пищи, запивая большим количеством воды. Общее время наблюдения за 1 пациентом составило 7 ± 1 день.

Дети в группах наблюдения были сопоставимы по возрасту, полу, длительности и тяжести болезни, сопутствующей патологии. Клинический метод состоял из оценки анамнеза, фенотипической характеристики ребенка, общеклинических методов обследования.

Для статистической обработки полученных результатов использовался угловой критерий Фишера ϕ (для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости эффекта). Для анализа вероятности дальнейшего развития состояния ребенка использовалась оценка относительно риска (ОР).

Исследование было проведено в соответствии с этическими принципами Медицинского исследования, проводимого на людях, которые были приняты Хельсинкской Декларацией, и Качественной Клинической Практики (GCP).

Результаты исследования и их обсуждение

При субъективной оценке характера течения ИМС на протяжении семи дней терапии у пациентов групп наблюдения анализировалась частота регистрации общеинфекционных (лихорадка, астения) и дизурических проявлений заболевания (учащение мочеиспускания, болезненность при мочеиспускании, болезненность при пальпации в надлобковой области).

Как видно из данных табл.1, статистически значимое снижение количества детей с лихорадкой и астенией отмечалось в обеих группах одновременно — на пятый день противоми-

кробной терапии. Это свидетельствует об эффективном влиянии фурамага на системные проявления воспалительного процесса в урогенитальном тракте, не уступающем по своей качественной характеристике антибактериальному средству группы цефалоспоринов 3-го поколения цефиксому. Данный эффект позволяет использовать фурамаг при поражении органов мочевыделительной системы различной степени тяжести вне зависимости от стадии развития процесса.

На пятые сутки применения фурамага имел место статистически значимый терапевтический эффект в отношении развития дизурической симптоматики в виде ее полного купирования, существенно снижая ОР, по сравнению с пациентами, получавшими цефиксум (табл. 2). Кроме того, сохраняющиеся жалобы на симптомы дизурии у двоих детей 2-й группы потребовали продолжения приема цефиксума до 10 дней. Полученные результаты демонстрируют более быструю и выраженную эффективность фурамага непосредственно в очаге воспалительного процесса, способствующую укорочению длительности использования противомикробной терапии.

Отражением данного эффекта были результаты микроскопии мочевого осадка в процессе общего анализа мочи у детей групп наблюдения, в результате которой были установлены показатели частоты регистрации эпизодов лейкоцитурии и повышенной десквамации плоских эпителиальных клеток мочевыводящих путей.

Как видно из данных табл. 3, использование фурамага полностью купирует лейкоцитурию у

Таблица 3

Частота регистрации эпизодов лейкоцитурии и десквамации плоского уроэпителия на протяжении терапии

День наблюдения	Количество детей		ОР, ДИ 95%
	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	
<i>Количество лейкоцитов в моче более 5 в поле зрения (общий анализ мочи)</i>			
скрининг-визит — день 0	30 (100,0%)	30 (100,0%)	1,000 (1,000–1,000)
визит 1 — день 1	27 (90,0%)	26 (86,7%)	1,039 (0,864–1,249)
визит 2 — день 5	0 *Δ	7 (23,3%) Δ	0
визит 3 — день 7	0 Δ	2 (6,7%) Δ	0
<i>Количество лейкоцитов в моче более 2000 в поле зрения (анализ мочи по Нечипоренко)</i>			
скрининг-визит — день 0	30 (100,0%)	30 (100,0%)	1,000 (1,000–1,000)
визит 1 — день 1	27 (90,0%)	29 (96,7%)	0,931 (0,812–1,067)
визит 2 — день 5	1 (3,3%) *Δ	9 (30,0%) Δ	0,111 (0,015–0,824)
визит 3 — день 7	0 Δ	2 (6,7%) Δ	0
<i>Количество плоских эпителиальных клеток в моче более 20 в поле зрения (общий анализ мочи)</i>			
скрининг-визит — день 0	25 (83,3%)	23 (76,7%)	1,087 (0,843–1,402)
визит 1 — день 1	25 (83,3%)	23 (76,7%)	1,087 (0,843–1,402)
визит 2 — день 5	8 (26,7%) *Δ	17 (36,7%) Δ	0,471 (0,241–0,920)
визит 3 — день 7	2 (6,7%) Δ	8 (26,7%) Δ	0

Примечание: * — достоверность отличий с группой 2 ($p<0,05$); Δ — достоверность отличий с показателями до лечения ($p<0,05$).

детей на протяжении пяти дней приема препарата, чего не происходит при терапии цефексимом. Полученные результаты демонстрируют статистически значимую разницу в количестве эпизодов лейкоцитурии на 5-й и 7-й день наблюдения, что требовало у двоих пациентов 2-й группы пролонгации применения цефексима до 10 суток и негативно влияло на приверженность родителей пациентов к лечению.

Регистрация повышенной десквамации плоских эпителиальных клеток мочевыводя-

щих путей показала статистически значимое уменьшение количества детей с плоскими эпителиоцитами в моче более 20 в поле зрения на 56,7% на пятый день терапии. Использование фурамага в течение семи дней приводило к исчезновению данного признака у 93,3% детей, что статистически значимо отличалось от показателей во 2-й группе. Наличие плоского эпителия в моче у двоих детей 1-й группы не требовало продолжения терапии фурамагом более семи дней.

Таблица 4

Результаты микробиологического исследования мочи

День наблюдения	Количество детей		ОР, ДИ 95%
	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	
<i>Escherichia coli</i> , более 10^5 КОЕ в 1 мл			
скрининг-визит — день 0	16 (53,3%)	15 (50,0%)	1,067 (0,654–1,741)
визит 3 — день 7	1 (3,3%)*Δ	6 (20,0%)Δ	0,167 (0,021–1,302)
<i>Enterococcus faecalis</i> , более 10^5 КОЕ в 1 мл			
скрининг-визит — день 0	8 (26,7%)	9 (30,0%)	0,887 (0,397–1,992)
визит 3 — день 7	0 Δ	3 (10,0%)	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , более 10^5 КОЕ в 1 мл			
скрининг-визит — день 0	3 (10,0%)	2 (6,7%)	1,500 (0,270–8,345)
визит 3 — день 7	1 (3,3%)	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i> , более 10^5 КОЕ в 1 мл			
скрининг-визит — день 0	2 (6,7%)	2 (6,7%)	1,000 (1,000–1,000)
визит 3 — день 7	0	1 (3,3%)	0
<i>Proteus spp.</i> , более 10^5 КОЕ в 1 мл			
скрининг-визит — день 0	1 (3,3%)	2 (6,7%)	0,500 (0,048–5,225)
визит 3 — день 7	0	1 (3,3%)	0
<i>Рост микрофлоры отсутствует</i>			
скрининг-визит — день 0	0	0	0
визит 3 — день 7	28 (93,3%)*Δ	19 (63,3%)Δ	1,473 (1,104–1,966)

Примечание: * — достоверность отличий с группой 2 ($p<0,05$); Δ — достоверность отличий с показателями до лечения ($p<0,05$).

Таблица 5

Лабораторные проявления гепатотоксичности у детей групп наблюдения на протяжении семи дней исследования

№	Параметры	Количество детей		
		Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	ОР, ДИ 95%
1.	Увеличение сывороточного уровня АЛТ в 2 и более раз от верхнего нормального предела	1 (3,3%)*	5 (16,7%)	0,200 (0,025–1,615)
2.	Увеличение сывороточного уровня общего билирубина в 2 и более раз от верхней границы нормы	0	1 (3,3%)	0
3.	Увеличение протромбинового времени в 1,5 и более раз от верхней границы нормы	0	1 (3,3%)	0
4.	Увеличение сывороточного уровня ЩФ в 1,5 и более раз от верхней границы нормы	2 (6,7%)*	7 (23,3%)*	0,286 (0,065–1,265)
5.	Общее количество лабораторных проявлений гепатотоксичности	3 (10,0%)*	14 (46,7%)	0,214 (0,069–0,670)

Примечание: * – достоверность отличий с группой 2 ($p<0,05$).

Показатели, полученные в результате микробиологического мониторинга мочи продемонстрировали, что применение фурамага приводило к статистически значимому уменьшению выделения колоний уропатогенной микрофлоры у детей 1-й группы и снижению риска бактериурии по сравнению с цефиксиком (табл. 4). Это касается как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов. Важно, что в отношении ИМС, вызванных *Escherichia coli*, фурамаг продемонстрировал более выраженную антимикробную эффективность при применении на протяжении семи дней по сравнению с цефиксиком.

При этом лабораторные показатели чувствительности уропатогенов к фурамагу были полностью сопоставимы с данными клинических наблюдений, что позволяет использовать данный препарат у детей с ИМС без обязательного микробиологического мониторинга.

На протяжении семидневного приема препарата «Фурамаг» и последующего наблюдения случаев возникновения побочных реакций не зарегистрировано. Аллергические реакции на прием препарата не наблюдались.

При применении цефиксика на протяжении семи дней у 4 (13,3%) детей отмечались эпизоды метеоризма, абдоминальной боли и/или диареи, не приводящие к отмене препарата, но требовавшие введения дополнительных медикаментозных средств — симетикона, сорбентов, спазмолитиков, прокинетиков. При сравнительной оценке гепатотоксичности проведенной терапии у детей обеих групп использовались количественные значения сывороточного содержания

ферментов печени по S. David и J.P. Hamilton (2010) [8] (табл. 5). Установлено, что применение фурамага на протяжении семи дней имеет статистически значимый высокий профиль безопасности в отношении реакций гепатотоксичности по сравнению с цефиксиком (увеличение сывороточного уровня АЛТ в два и более раз от верхнего нормального предела на 13,4%, сывороточного уровня ЩФ в 1,5 и более раз от верхней границы нормы на 16,6%, общего количества лабораторных проявлений гепатотоксичности на 36,7%). При этом относительный риск проявления лабораторных признаков гепатотоксичности при использовании фурамага ниже в 4–5 раз, чем при применении цефиксика.

Выводы

1. Препарат «Фурамаг» является эффективным средством терапии острых и рекуррентных ИМС у детей в возрасте 6–16 лет.

2. Клинико-лабораторная эффективность семидневного применения фурамага у детей в возрасте 6–16 лет характеризовалась купированием дизурических симптомов, эпизодов лейкоцитурии, снижением количества КОЕ патогенной и условно-патогенной микрофлоры в моче.

3. Хорошая переносимость и безопасность фурамага на протяжении семидневного применения у пациентов с острыми и рекуррентными ИМС в возрасте от 6 до 16 лет, а также высокая клинико-лабораторная эффективность позволяют рекомендовать данный препарат в качестве средства выбора при терапии воспалительной патологии уrogenитального тракта у детей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аверьянова Н. И. Лечение и профилактика рецидивов пиелонефрита с кристаллуреей у детей / Н. И. Аверьянова, Л. Г. Балуева // Российский вестн. перинатол. и педиатрии. — 2016. — Т. 6, № 61. — С. 6.
 2. Аверьянова Н. И. Совершенствование подходов к лечению пиелонефрита у детей с нарушением метаболизма щавелевой и мочевой кислот / Н. И. Аверьянова, Л. Г. Балуева, Т. И. Рудавина // Вятский мед. вестн. — 2015. — Т. 2, № 2 (46). — С. 12–15.
 3. Инфекция нижних отделов мочевыводящих путей у детей: клиническая практика / Г. А. Маковецкая, Л. И. Мазур, Е. А. Балашова, Ю. Ю. Базранова // Российский вестн. перинатол. и педиатрии. — 2016. — № 61 (6). — С. 99–103.
 4. Мягкова Н. Современная фармакотерапия в нефрологии / Н. Мягкова // Почки. — 2013. — № 2 (4). — С. 42–46.
 5. Падейская Е. Н. Фурамаг в ряду антимикробных препаратов, производных 5 нитрофурана: значение для клинической практики / Е. Н. Падейская // Инфекции и антимикробная терапия. — 2005. — Т. 6, № 1. — С. 24–31.
 6. Про затвердження методичних вказівок щодо визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів : наказ МОЗ України № 167 від 05.04.2007 [Електронний документ]. — Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
 7. Budnik T. V. The Results of the Study of Microbiologic Pattern of the Urinary Tract Infection in Children from Kyiv and Kyiv Region / T. V. Budnik, Y. M. Mordovets // Kidneys. — 2016. — № 2 (16). — P. 21–25.
 8. David S. Drug-induced Liver Injury / S. David, J. P. Hamilton // US Gastroenterol. Hepatol. Rev. — 2010. — Vol. 6. — P. 73–80.
 9. Hodson E. M. Antibiotics for acute pyelonephritis in children / E. M. Hodson, N. S. Willis, J. C. Craig // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2007, Issue 4. Art. No.: CD003772.
 10. Kennedy K. M. A survey of the management of urinary tract infection in children in primary care and comparison with the NICE guidelines / K. M. Kennedy, L. G. Glynn, B. Dineen // BMC Family Practice. — 2010. — Vol. 11. — P. 6.
 11. Mordovec Y. M. Use of Nifuratel in the Treatment of Urinary Tract Infections in Children and Adolescents / Y. M. Mordovec // Kidneys. — 2015. — № 2 (12). — P. 52–55.
 12. Utsch B. Urinalysis in children and adolescents / B. Utsch, G. Klaus // Dtsch. Arztebl. Int. — 2014. — Vol. 111. — P. 617–626.
-

Сведения об авторах:

Л.С. Овчаренко

А.А. Вертегел

Т.Г. Андриенко

И.В. Самохин

О.В. Кряжев

Д.Н. Шелудько

Статья поступила в редакцию



Сучасний високоефективний препарат нітрофуранового ряду широкого спектру дії із низькою резистентністю уропатогенів та високим профілем безпеки.

Для лікування і профілактики інфекцій сечовивідних шляхів у дорослих і дітей із 3-х років.



Информация предназначена для врачей.
Производитель АО «Олайнфарм», Латвия.

Р.С. № UA/4301/01/02 от 13.09.2012 г., Р.С. № UA/4301/01/01 от 12.04.2011 г.

OLFA
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ МАРКЕТИНГ
И ДИСТРИБЮЦИЯ
тел. (044) 530-11-38
www.olfa.ua