Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников

Микозы кожи и ногтей. От свойств возбудителей к клиническим проявлениям и эффективной терапии

Л.П. Котрехова

СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Кафедра дерматовенерологии
НИИ ММ им. П.Н. Кашкина
Санкт-Петербург
2018

Особенности современного этапа

- Рост заболеваемости в последнее десятилетие поверхностных микозов и инвазивных[1]
- Изменение характера течения микозов кожи[2]
- Изменение спектра возбудителей микозов кожи[2]
- «Путаница» в классификации микозов и номенклатуре возбудителей[2]
- Несовершенство методов диагностики и лечения[3]

Совместное наблюдение Котреховой Л.П., Гулордава М.Д.

Из личного архива Котреховой Л.П.

Совместное наблюдение Котреховой Л.П., Гулордава М.Д.

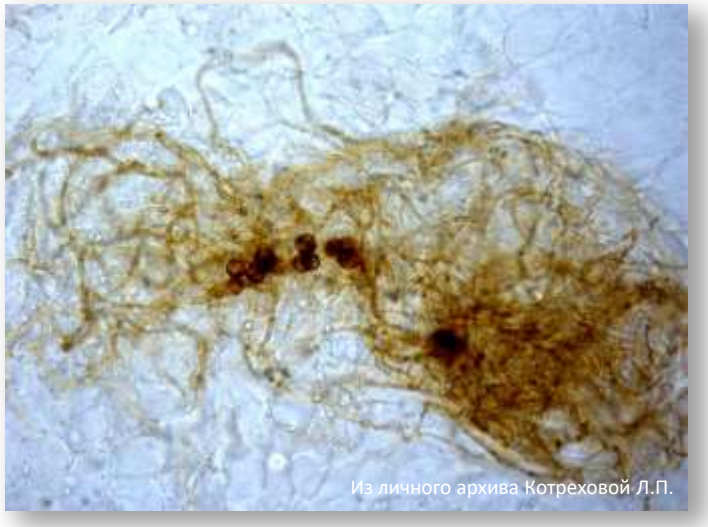
Из личного архива Котреховой Л.П.

1. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 3-е изд. перераб. и доп. – М. Фармтек, 2017. – 272 с.
2. Котрехова Л.П., Разнатовский К.И., Вашкевич А.А. Особенности течения микозов кожи на современном этапе и их рациональная терапия. Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2014. - №1. – С.30-34.
3. Аравийский Р.А., Климко Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2004. – 186 с., ил.

Возбудители микозов кожи, ногтей, волос – микроскопические грибы[1,2]

- Микромицеты – представители царства грибов (Fungi)
- Эукариоты, имеющие диплоидный генотип
- В отличие от животных и растений не образуют органов и тканей
- Одноклеточные или многоклеточные, образующие ветвящиеся нити - гифы
- Гетеротрофный тип питания, не способны к фотосинтезу, питательные вещества получают из внешней среды
- Есть ригидная клеточная стенка, состоящая из хитина и глюкана

Microsporum canis

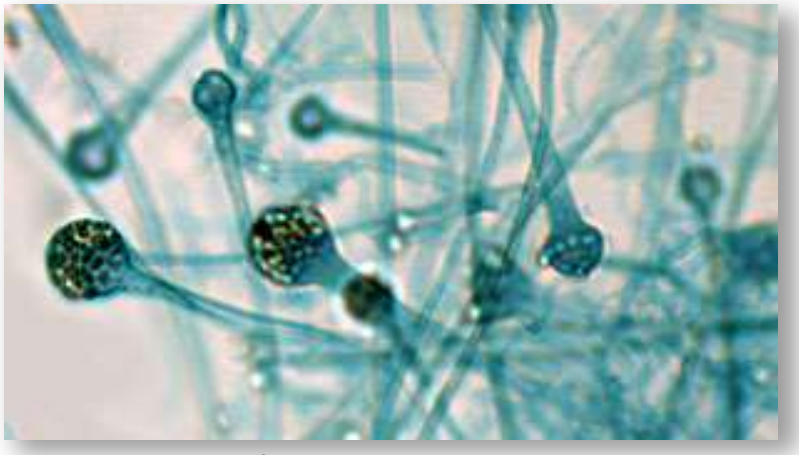


Fonsecaea pedrosoi

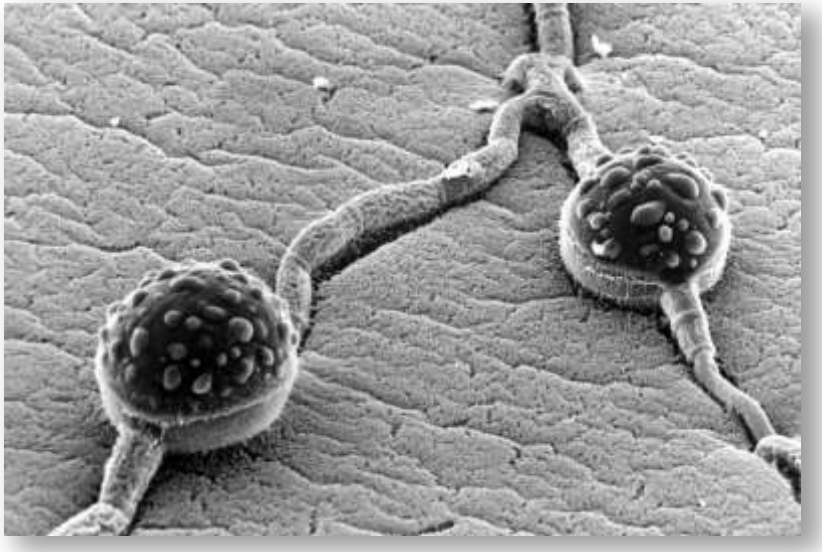
1. **Сергеев А.Ю.**, Сергеев Ю.В. . Грибковые инфекции. Издательство: БИНОМ-Пресс, 2008 год, ISBN 978-5-95180-198-2.
2. Аравийский Р.А., Климко Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2004. – 186 с., ил.

Размножение микромицетов

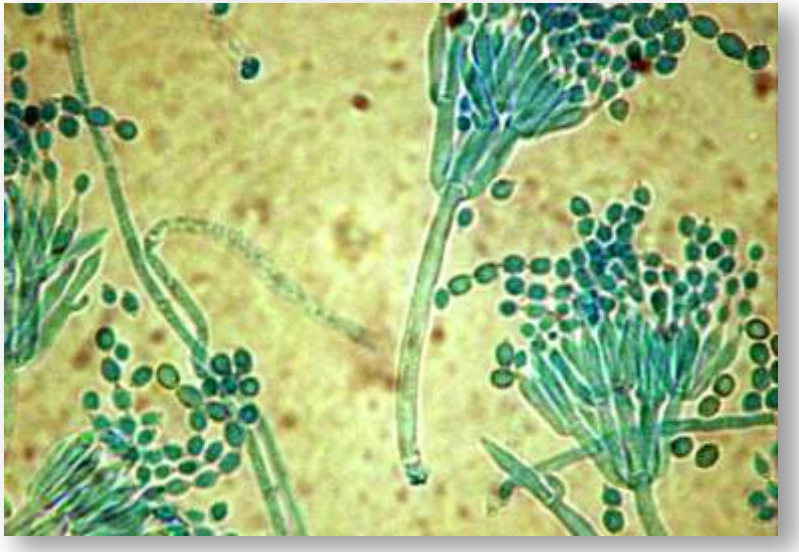
- Теломорфная: сложное строение из дифференцированных клеток, есть специальные репродуктивные органы:
  - Структуры переживания – хламидоспоры
  - Структуры распространения (споры и несущие их органы)



Rhizopus sporangia



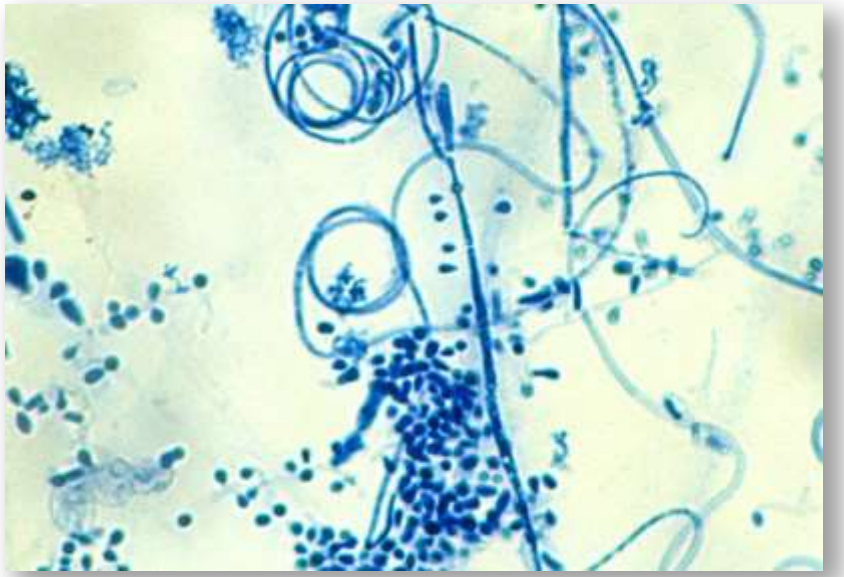
Хламидоспоры



Конидии Penicillium

Микромицеты

- Количество ~ 1,5 – 5 млн. видов
- Описано – 600 000 видов
- Ежегодно описывается 1500 видов
- Возбудители микозов – 500 видов
- Первичные патогены -возбудители микозов у иммунокомпетентных пациентов – 100 видов



1. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 3-е изд. перераб. и доп. – М. Фармтек, 2017. – 272 с.
2. Котрехова Л.П., Разнатовский К.И., Вашкевич А.А. Особенности течения микозов кожи на современном этапе и их рациональная терапия. Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2014. - №1. – С.30-34.
3. Аравийский Р.А., Климко Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2004. – 186 с., ил.

Возбудители микозов кожи, волос и ногтей[1,2,3]

- Дерматомицеты (дерматофиты) – первичные патогены, вырабатывают кератолитические ферменты, разрушают кератин, возбудители микозов кожи в 70 – 90%.
- Дрожжевые – условно-патогенные грибы, представители нормальной микобиоты кожи, вызывают микозы кожи в 10 – 30% случаев.
- Плесневые микромицеты – не могут первично поражать кожу, редко вызывают микозы кожи, в 1-2% случаев, у больных с иммунодефицитными состояниями.
- Возбудители глубоких микозов – редко в РФ встречаются споротрихоз, хромомикоз, криптококкоз. Бластомикоз, гистиоцитоз встречаются в эндемических для этих микозов районах.

1. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 3-е изд. перераб. и доп. – М. Фармтек, 2017. – 272 с.
2. Котрехова Л.П., Разнатовский К.И., Вашкевич А.А. Особенности течения микозов кожи на современном этапе и их рациональная терапия. Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2014. - №1. – С.30-34.
3. Аравийский Р.А., Климко Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2004. – 186 с., ил.

Дерматомикозы – микозы кожи, обусловленные дерматомицетами[1]

- *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton* spp.
- Микозы, вызванные антропофильными грибами: источники заражения – больные люди, инфицированные вещи; умеренно выраженная воспалительная реакция
- Микозы, вызванные зоофильными грибами: источники заражения – больные животные (в большинстве случаев), люди и инфицированные вещи (редко); воспалительная реакция кожи сильно выражена; могут развиваться инфильтративно-нагноительные формы
- Микозы, вызванные геофильными грибами: источники заражения – почва, растения; могут развиваться инфильтративно-нагноительные формы

Из личного архива Котреховой Л.П.

Из личного архива Котреховой Л.П.

Котрехова Л.П., Разнатовский К.И., Вашкевич А.А. Особенности течения микозов кожи на современном этапе и их рациональная терапия. Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2014. - №1. – С.30-34.

Кандидоз кожи и слизистых оболочек

- Имеет характерную клиническую картину
- Чаще локализуется в складках кожи. Поражение напоминает опрелость – яркая эритема, четко очерченная зона поражения, с мацерацией эпидермиса, иногда трещинами в складках. Поражение ногтей, как правило, сочетается с паронихиями и развивается с проксимального края
- Поражение у больных с иммунодефицитами может иметь гранулематозный характер
- Поражения слизистых оболочек – эрозивные с белыми творожистыми налетами

Подкожные (глубокие) микозы

- Характер поражения кожи зависит от вида возбудителя
- Первичный высыпной элемент – бугорок (инфекционная гранулема), вторичные элементы – бляшки, узлы, язвы, корки, вегетации, рубцы
- При отсутствии лечения – летальный исход

Новости в царстве грибов

- При микст-грибковых инфекциях ногтей метаболиты *C. albicans & C. parapsilosis* подавляют рост T. rubrum in vitro[1]
- Канадские ученые: PAS-метод самый чувствительный, КОН – тест самый дешевый[3]
- Данные НИИ ММ: микроскопия с калькофлуором белым + 12% результативности[2]
- Ни один клинический симптом не является специфичным для диагностики ОМ[3]
- Общая стоимость ошибочного диагноза повышает стоимость лечения на 350 – 1175 $[3]
- Проведения обязательной микроскопии на диагностическом этапе повышает экономит от 320 до 930 $ на одного пациента[3]

1. M. T. G. Almeida et al. Onychomycosis: In vitro evaluation of the antifungal potential of Candida albicans And Candida parapsilosis extract against Trichophyton rubrum. – Mycosis. - 2017. - №4. – P. 212.
2. М. Пупкова Автореферат диссертации – 2014 г.
3. Gupta AK Confirmatory Testing Prior to Initiating Onychomycosis Therapy Is Cost-Effective J Cutan Med Surg. 2017 Sep 1:1203475417733461. doi: 10.1177/1203475417733461.

Этапы диагностики микозов кожи и ногтей

1. Визуальная оценка: цвет, форма, толщина. Другие симптомы
2. Забор патологического материала

I этап

Клинический

Исполнитель: дерматовенеролог

1. Микроскопия
2. Посев на питательные среды
3. Дополнительная диагностика

II этап

Лабораторный

Исполнитель: врач лаборант

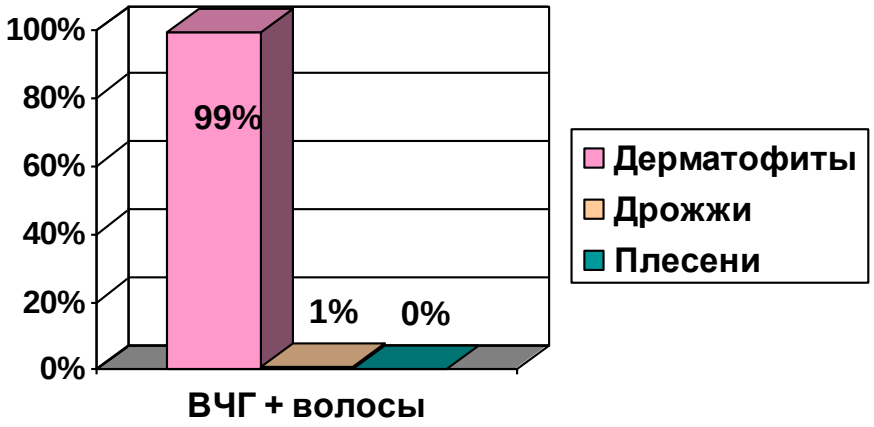
1. Анализ: сопоставление клинических проявлений, анамнеза и результатов лабораторных исследований
2. Принятие решения:
   - Назначение терапии
   - Повторные или дополнительные исследования

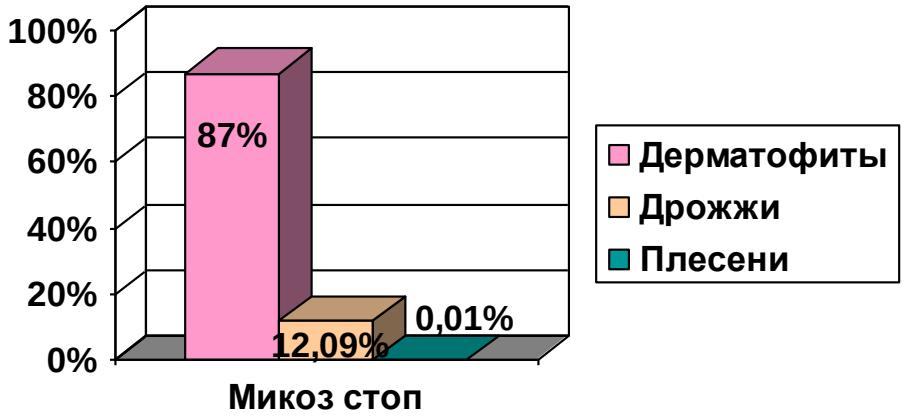
III этап

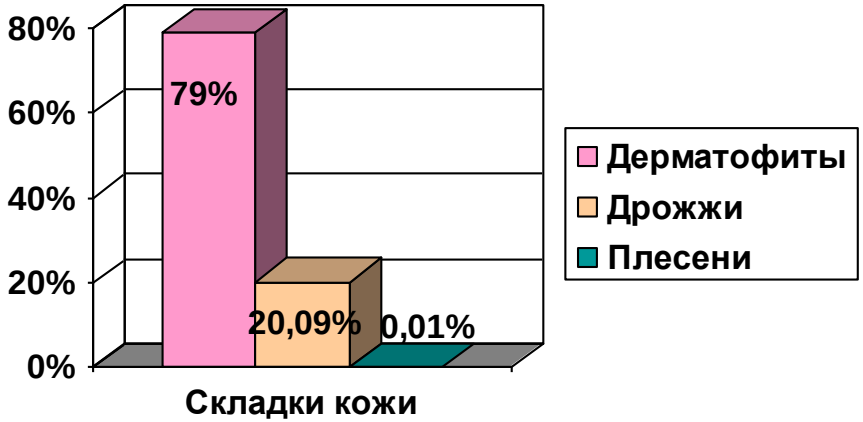
Аналитический

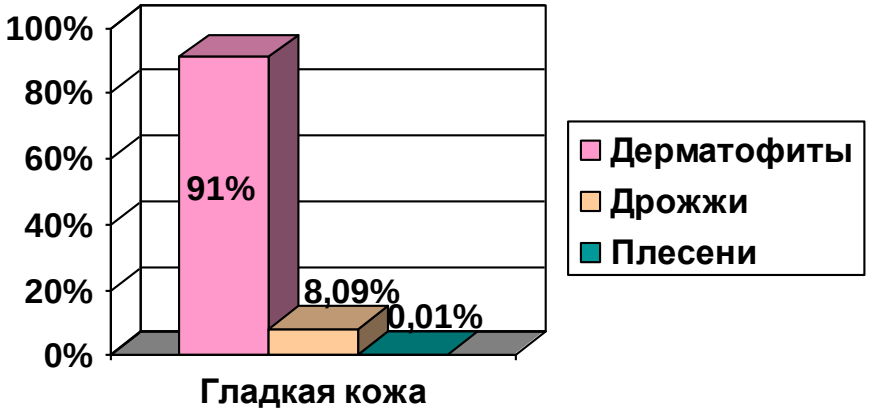
Исполнитель: дерматовенеролог

Возбудители микозов кожи



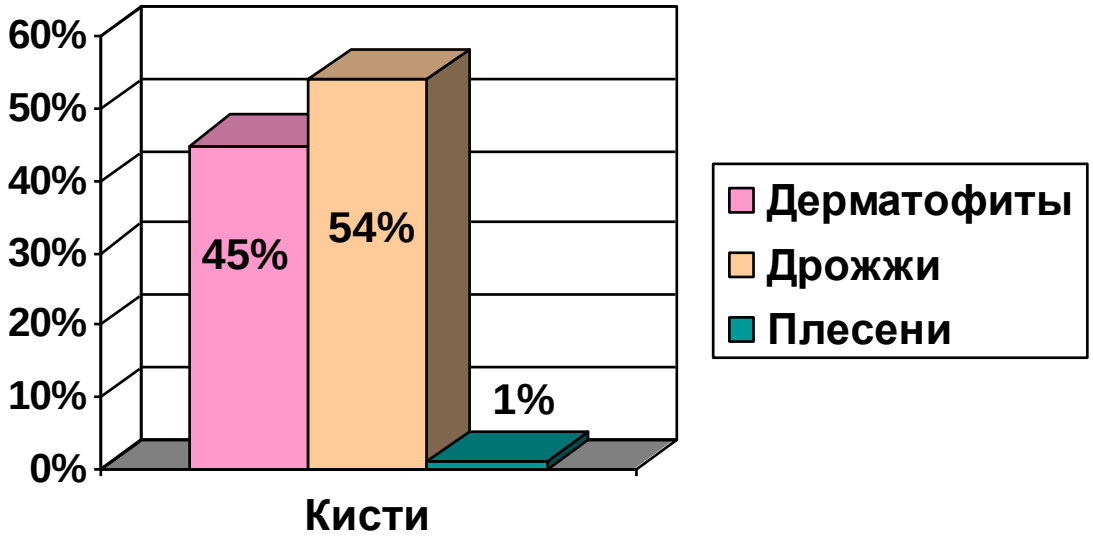


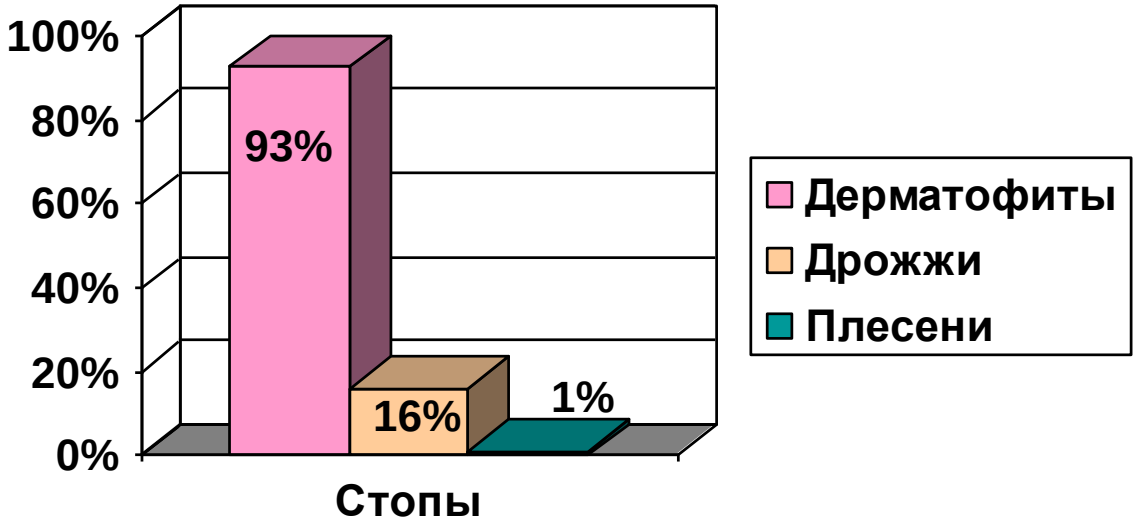




Данные статистического отчета по итогам 2017 года НИИ ММ им. П.Н. Кашкина

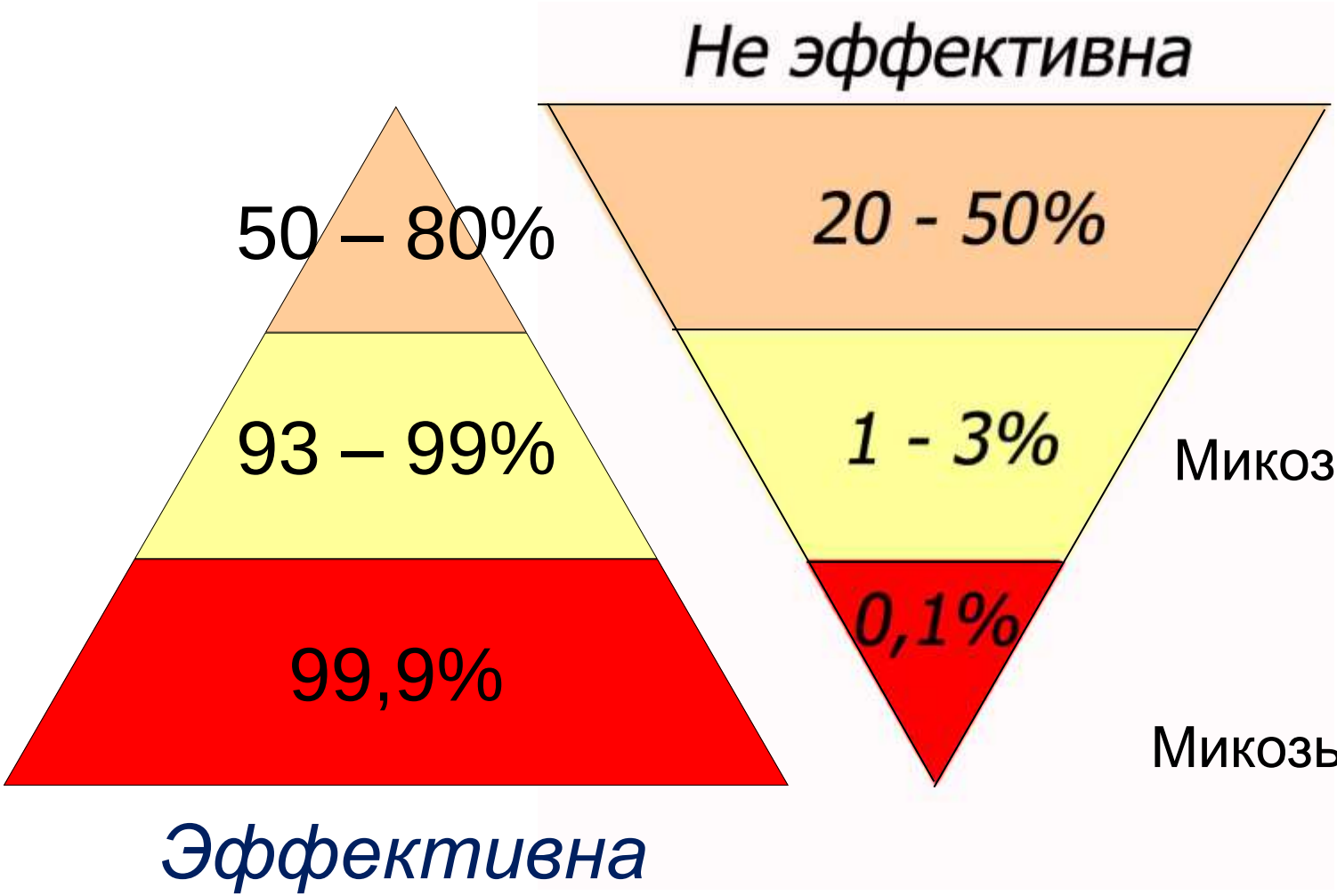
Возбудители онихомикоза





Данные статистического отчета по итогам 2017 г. НИИ ММ им. П.Н. Кашкина

Антифунгальная терапия



Разнатовский К.И., Родионов А.Н., Котрехова Л.П. Дерматомикозы: руководство для врачей - ИД СПбМАПО, 2006 г., 168 с.
Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей – М.: Премьер МТ, 2017. – 336 с.

Онихомикоз - рациональная терапия

Профилактика

Контроль лечения

Выбор антимикотика

Выбор метода антифунгальной терапии

Устранение или уменьшение выраженности факторов риска

Выбор метода лечения

Местная терапия	Ограниченное поражение кожи и ногтей - не более 3 ногтевых пластинок , не более 1/2 по площади с дистального края, высокий риск развития нежелательных явлений
Системная, комбиниро-ванная терапия	Распространенное поражение кожи, вовлечение в процесс придатков

Разнатовский К.И., Родионов А.Н., Котрехова Л.П. Дерматомикозы: руководство для врачей - ИД СПбМАПО, 2003 г., 158 с.
Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей – М.: Премьер МТ, 2008. – 336 с.

Выбор лекарственной формы

Лекарственные формы	Локализация	Выраженность процесса
Крем	Гладкая кожа, стопы, складки	Подострое, хроническое воспаление: сухость, шелушение
Раствор	Онихомикоз: моно и комбинированная терапия Складки кожи, стопы, отрубевидный лишай	Кожа: острое воспаление (везикуляция, мокнутие), фолликулиты, ОЛ Ногти: все клинические формы, длительное течение
Лак	Онихомикоз: терапия начальных стадий .	Ногти: Профилактика, начальные проявления,

Нафтифин гидрохлорид (крем Экзодерил)

- Больной М. 73 года
- ИНЗ СД – 15 лет
- Распространенный микоз кожи, обусловленный T. rubrum (син. рубромикоз, руброфития)
- Экзодерил крем - 1 р/день, 14 дней

Микозы волосистой части головы комбинированная терапия

Больная А.

- Микоз волосистой части головы, обусловленный Т. m*entagrophytes*
- Комбинированная терапия тербинафин 250 мг/сут 6 недель, антифунгальный раствор (нафтифин гидрохлорид) 1 раз в день

Эффективность Экзодерил (Нафтифин гидрохлорид) в терапии разных клинических форм микозов кожи 2012 – 2015 гг (n=359)

Препарат	Клиническое	Микологическое	Полное
Микоз стоп (n=242)	98,2%	95,3%	94,9%
Отрубевидный лишай (n=96)	96,2%	88,1%	87,2%
Микоз гладкой кожи (n=21)	95,2%	92,9%	92,6%

Котрехова Л.П., Разнатовский К.И., Вашкевич А.А. Особенности течение микозов кожи на современном этапе и их рациональная терапия // Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. - 2014. - №1. - С. 31-34.

Эффективность лекарственных форм Экзодерила (Нафтифин гидрохлорид) 2012 – 2015 гг (n=359)

Эффективность	Лекарственная форма нафтифина (n=359)				χ^2	p
	Крем (n=221)		Раствор (n=138)			
	n	%	n	%		
Микологическая	218	98,6	134	97,7	1,1	0,3
Клиническая	216	97,7	133	96,4	0,6	0,4
Полная	216	97,7	133	96,4	0,6	0,4

Котрехова Л.П., Разнатовский К.И., Вашкевич А.А. Особенности течение микозов кожи на современном этапе и их рациональная терапия // Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. - 2014. - №1. - С. 31-34.

Сравнительная эффективность нафтифина (Экзодерила) с трехкомпонентным препаратом в терапии микоза стоп, осложненного бактериальной инфекцией и протекающего с выраженным воспалением

Выздоровление	Нафтифин (экзодерил) n=36	Бетаметазон + клотримазол + гентамицин n=39	P
Клиническое	97 %	95 %	0,52
Микологическое	97%	82%	**0,03**
Бактериологическое	94 %	94 %	0,75
Полное	92%	82%	0,22

Котрехова Л.П. Нафтифина гидрохлорид в терапии микоза стоп, осложненного бактериальной инфекцией и протекающего с выраженной воспалительной реакцией. – Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. - №3. – С.153-160.

Микоз кожи, онихомикоз кистей и стоп, обусловленные *T. rubrum* у больной М. 56 лет

- Предварительный диагноз
- План диагностических мероприятий
- Оценка клинических проявлений в совокупности с результатами лабораторных исследований
- Формулирование клинического диагноза

Дополнительно:

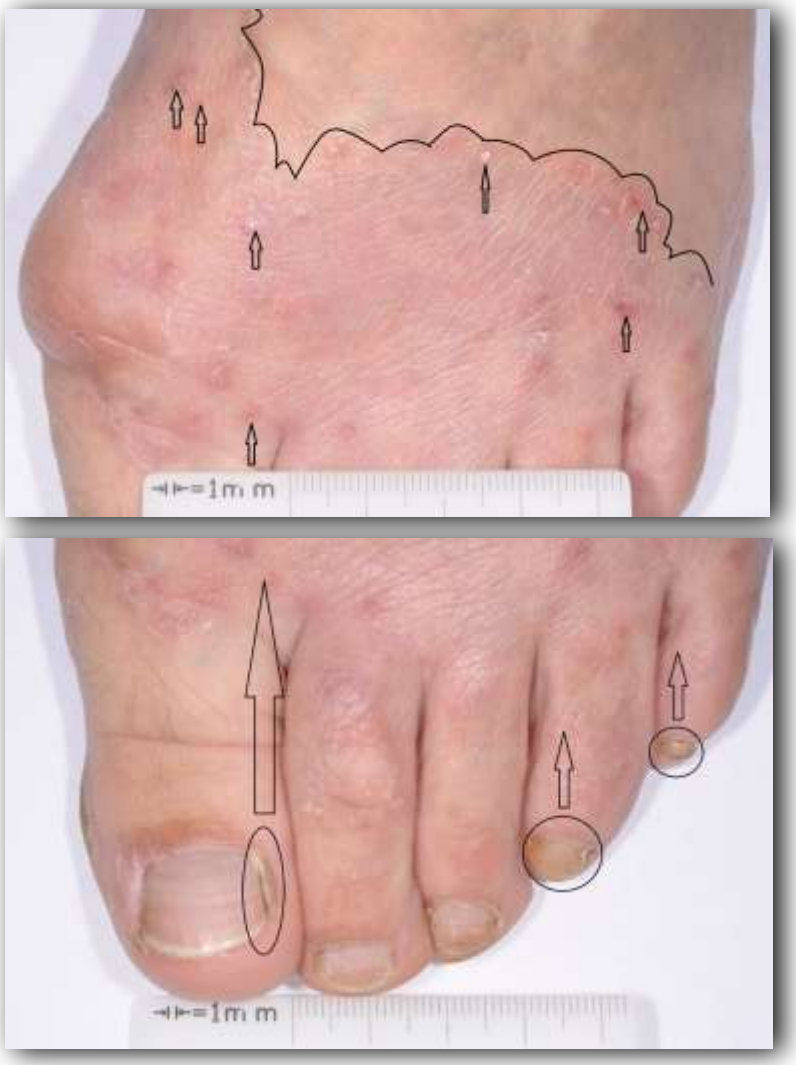
1. Поиск источника заражения?!
2. Поиск причины распространения

Минимальные изменения ногтевых пластинок кистей и стоп

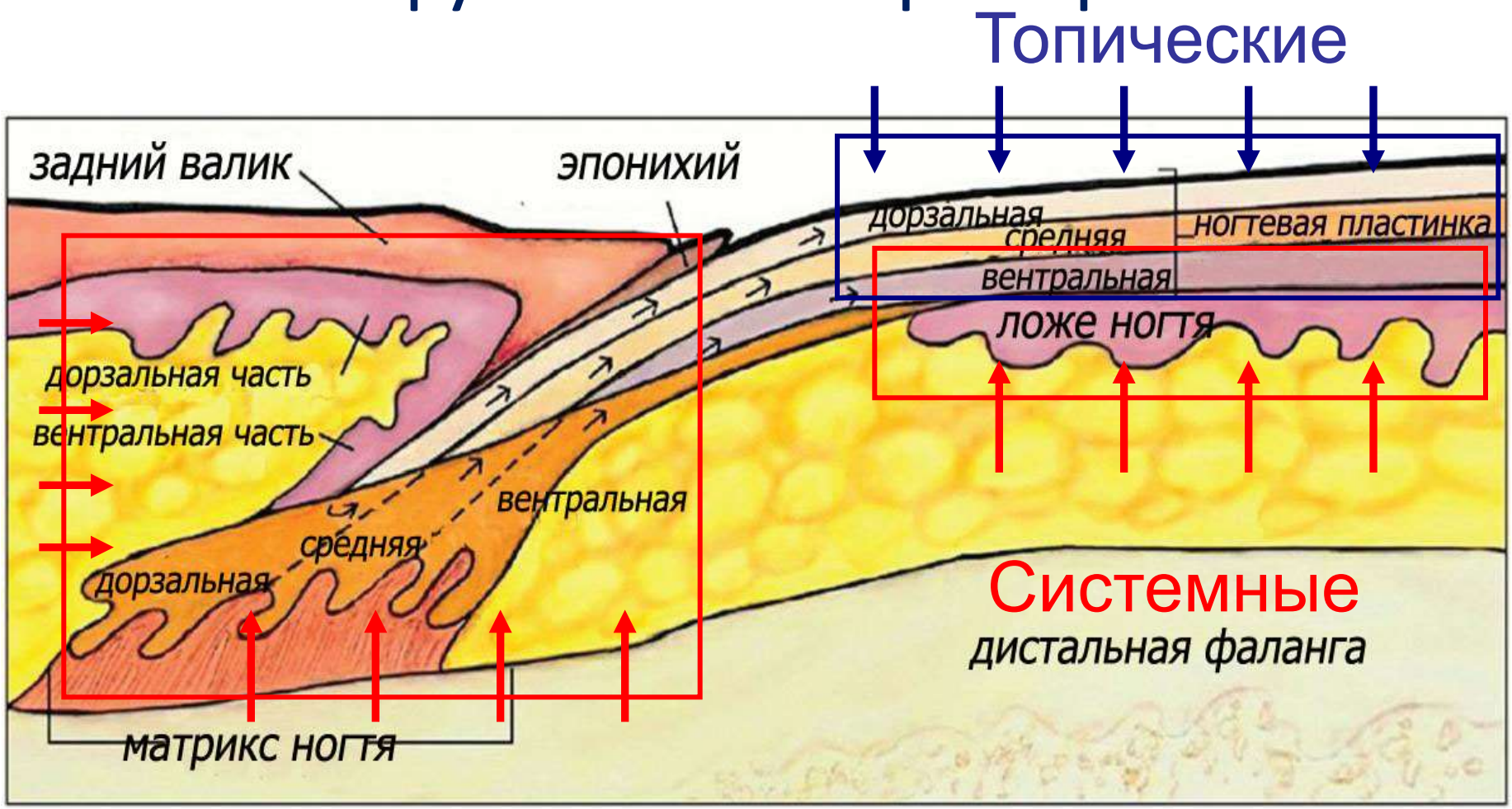
- Микроскопия: обнаружен мицелий гриба
- Культуральное исследование: выделена культура *T.rubrum*
- *Что первично: микоз кожи или онихомикоз???*

Почему нужно лечить онихомикоз даже при ограниченном поражении?

- Грибковая инфекция, вызванная антропофильными грибами может длительно существовать на ограниченной площади и иметь единственную локализацию – при условии иммунокомпетенции и отсутствия генетической предрасположенности
- При иммунодефецитах, нарушении кровообращения и др. эндогенных и экзогенных факторов риска ОНИХОМИКОЗ становится причиной распространенных форм микотического пражения кожи и ее придатков



Пути проникновения антифунгальных препаратов



Проницаемость ногтя[1, 2]

- Ноготь проницаем, но плохо
- Проницаем для воды, водорастворимых и спиртовых растворов, гидрофильных молекул
- Проблема: большинство антимикотиков – липофильные молекулы (важен способ доставки, форма препарата)
- Проникают молекулы с низкой молекулярной массой, влияет состав и РН растворителя (не доказана связь с размером молекулы, поверхностным зарядом, гидрофильностью/гидрофобностью)
- Увеличивают проницаемость:
  - Хирургическое лечение, подчистки аппаратным способом
  - Производные тиолов и меркаптанов: N-ацетилцистеин, меркаптоэтанол
  - Кератинолитики: мочевина
  - Ионофорез
- Методы доставки антимикотика в ноготь и разработка новых молекул остаются актуальными

1. Manish V. Saner, Abhijeet D. Kulkarni, and Chandrakantsing V. Pardeshi Insights into drug delivery across the nail plate barrier. - Journal of Drug Targeting Downloaded from informahealthcare.com by Nyu Medical Center on 10/15/14
2. McAuiey WJ An investiation of how fungal infection influences drug penetration through onychomycosis patient s nail plates/ European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 102 (2016) 178-184/

Аморолфин лак входит в рекомендации по лечению онихомикоза Британской ассоциации дерматологов

GUIDELINES

BJD
British Journal of Dermatology

British Association of Dermatologists' guidelines for the management of onychomycosis 2014

M. Ameen,[1] J.T. Lear,[2,3] V. Madan,[2,3] M.F. Mohd Mustapa[4] and M. Richardson[2,5]

Из всех наружных противогрибковых препаратов в данные рекомендации входят:

- ✓Аморолфин, лак 5%,
- ✓Циклопирокс, лак 8%,
- ✓Тиоконазол, раствор 28% *(не представлен в России)*

Topicals	
Amorolfine: useful for superficial and distal onychomycosis	5% lacquer applied once or twice a week for 6–12 months
Ciclopirox: useful for superficial and distal onychomycosis and for patients in whom systemic therapy is contraindicated	8% lacquer applied once daily for up to 48 weeks
Tioconazole: useful for superficial and distal onychomycosis	28% solution applied twice daily for 6–12 months

Аморолфин лак и нафтифин раствор входят в Федеральные клинические рекомендации РОДВК по лечению онихомикоза

Препараты для наружного применения:

- ✓Аморолфин, лак 5%
- ✓Циклопироксоламин, лак 8%
- ✓Нафтифин, раствор 1%

Экзоролфинлак®– препарат выбора в монотерапии начальных стадий онихомикоза

- Аморолфин. Противогрибковое средство из группы морфолинов
- Молекула открыта в 1981 г. Клинический опыт применения более 30 лет
- Форма выпуска: лак для ногтей 5 %

Фармакотерапия микозов/Сергеев Ю.В., Шпигель Б.И., Сергеев А.Ю. — М.: Медицина для всех, 2003. — 200 стр
Иммунопатология, Аллергология, Инфектология 2017 №2: 51– 62
Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Экзоролфинлак

Регистрационный номер
ЛП-003919

Повышение эффективности терапии ОМ

- Комбинированная терапия: системный антимикотик + местный
- Аппаратная обработка ногтевых пластинок:
  - до начала лечение
  - однократная обработка в середине курса системного антимикотика
  - не чаще 1 раза в 2-3 месяца при наружной терапии
- Систематическая обработка обуви
  - формидрон, микостоп, формалин, хлоргексидин
  - УФ - сушилки для обуви

Средства для местной терапии ОМ

Лекарственные формы	Режим нанесения
Раствор Экзодерил®	2 раза в день до полного отрастания здорового ногтя*
Лак (5% аморолфин) Экзоролфинлак®	1 – 2 раз** в неделю до полного отрастания здорового ногтя*** 1 раз** в неделю в целях профилактики ОМ

* Федеральные клинические рекомендации по ведению больных микозами кистей, стоп и туловища, РОДВК, 2015

**1-2 раза в неделю. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Экзоролфинлак

***Средняя длительность лечения составляет 6 месяцев для ногтей на руках и 9-12 месяцев для ногтей на ногах. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Экзоролфинлак

Регистрационный номер ЛП-003919

Экзоролфинлак® борется с грибковой инфекцией на ранних стадиях[1] и защищает здоровье ногтей[2]

- Проникает в ноготь в течение первых 24 часов после нанесения[3]
- Действует даже против редких возбудителей грибковой инфекции[4]
- Удобно использовать —1-2 раза в неделю
- Можно применять под декоративный лак[5]
- Защищает здоровье ногтей[2]
- Одной упаковки может быть достаточно для лечения на ранних стадиях онихомикоза*
- Хорошо сочетается со всеми системными антимикотиками, может применяться в комбинированной терапии

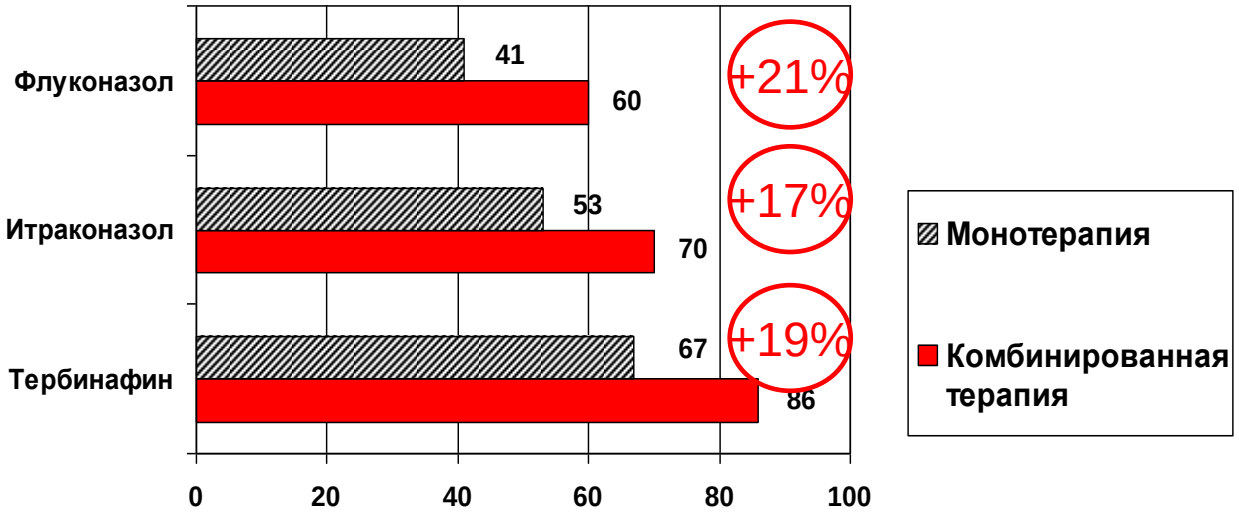
***для прохождения 6-месячного курса в случае поражения до 1/3 ногтевой пластинки на 1 ногте (средняя скорость роста ногтя на I пальце стопы у пациента старше 60 лет – 18 мес (самый медленный вариант, Рос мед журн 2015; 5:1-5) при частоте нанесения 2 раза в неделю. Среднее количество нанесений– 48; 2,5 мл Экзоролфинлак хватает до 75 нанесений)**

1. Иммунопатология, Аллергология, Инфектология 2017 №2: 51– 62
2. Для профилактики грибковых поражений ногтей.
3.Проникает в ногтевую пластинку и далее в ногтевое ложе практически полностью в течение первых 24 часов после нанесения.
4. Инструкция по применению.
5. Нанесение декоративного лака возможно не ранее, чем через 10 минут после применения лака Экзоролфинлак.
При повторном нанесении препарата Экзоролфинлак декоративный лак следует удалить.

Регистрационный номер
ЛП-003919

Эффективность комбинированной антифунгальной терапии ОМ (n=900)

Системный антимикотик VS Системный антимикотик + местный антимикотик



Результаты одноцентрового, проспективного, рандомизированного, сравнительного исследования эффективности комбинированной терапии системным антимикотиком и аморолфином у больных онихомикозом стоп, с плохими прогностическим признаками (кафедра дерматовенерологии, НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина СЗГМУ 2010 – 2012 гг.)

Котрехова Л.П. Проблемы медицинской микологии - 2012. - Т.14 - №4. – С.43-45.

Обоснование применения раствора Экзодерил® в терапии онихомикоза

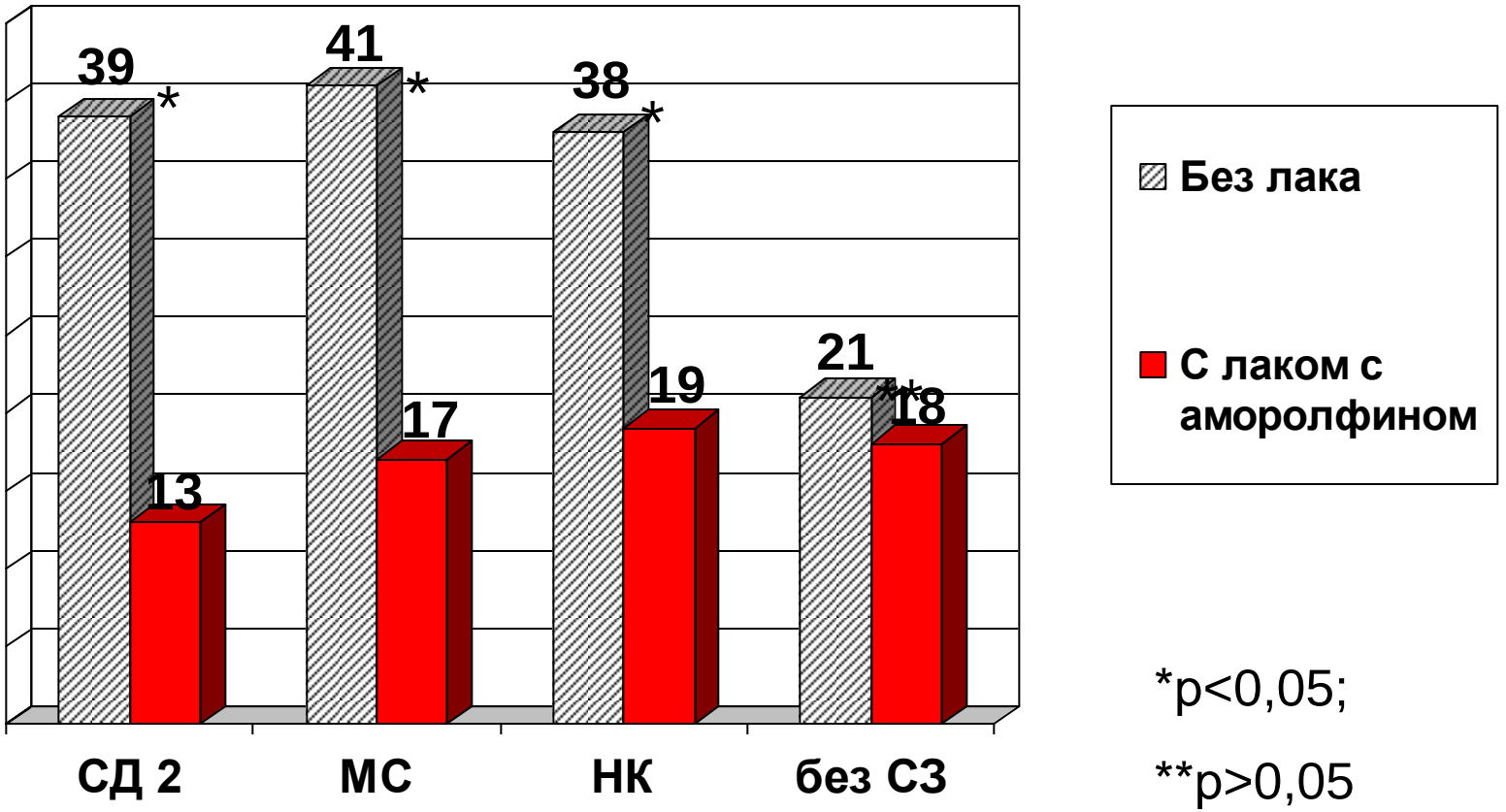
- Фунгицидное действие на большинство возбудителей онихомикоза
- Хорошая проникающая способность в подногтевые пространства, образованные в следствие онихолизиса
- Эффективность доказана результатами клинических исследований
- Может применяться, в виде монотерапии, так и в комбинированных схемах лечения (хорошо сочетается с любыми системными препаратами)

Местная и комбинированная терапия онихомикозов. Пособие для врачей. Сергеев Ю.В., Мокина Е.В., Сергеев А.Ю., Бурцева Г.Н., Баранова М.О., Савченко Н. В., Сергеев В.Ю. М.: Нац. акад. микол. 2013. 40 с., ил.

Результаты терапии онихомикоза стоп флуконазолом 150 мг/нед. и раствором Экзодерил® 6 месяцев

Больная К. 49 лет
Онихомикоз стоп – 10 лет
Гормонозависимая бронхиальная астма, СД – II тип, ГБ – II ст.

Профилактика ОМ в группах риска (n=543)



*p<0,05;

**p>0,05

Частота рецидива в течение 36 месяцев после окончания лечения и полного выздоровления

Котрехова Л.П., Вашкевич А.А.Профилактика рецидива онихомикоза стоп 5% лаком с аморолфином у больных, завершивших лечение с полным выздоровлением / Клиническая дерматология и венерология. – 2013. – Т. 11, № 6. – С. 86–91.

Алгоритм назначения топических антимикотиков при ОМ

Цель:	Терапия начальных (минимальных проявления)	Терапия распространенных (запущенных) форм	Вторичная профилактика в группах риска
Показания: Форма ОМ Площадь поражения Кол-во пораженных пальцев	ДЛО, БПО < 1/3 ногтя ≤ 1 ноготь	все формы ≥1/3 ногтя ≥ 2 ногтя (при поражении матрикса, распространенном Ом – комбинированная терапия)	После окончания системной (комбинированной) терапии
Режим применения	1 раз в 7 дней*	2 раза в день - длительно	1 раз в 7 дней*
Форма препарата	Экзоролфинлак	Экзодерил раствор	Эзоролфинлак

Разнатовский К.И., Родионов А.Н., Котрехова Л.П. Дерматомикозы: руководство для врачей - ИД СПбМАПО, 2006 г., 158 с.

Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей – М.: Премьер МТ, 2008. – 336 с.

* 1-2 раза в неделю.Инструкция по медицинскому применению Экзоролфинлак

Место Экзодерил® и Экзоролфинлак® в терапии грибковой инфекции ногтей и кожи

Онихомикоз

Параметры	Экзоролфинлак	Экзодерил® раствор
Площадь поражения	До 1/3 ногтевой пластины	>1/3-1/2 ногтевой пластины
Тип поражения	Нормотрофический	Гипертрофический
Назначение с учетом давности процесса	Менее 1 года	Более 1 года
Длительность лечения	9-12 месяцев	До 6 месяцев
Профилактика	Да	Нет

Микоз кожи

Экзодерил® крем

Тройное действие: противогрибковое, противовоспалительное и антибактериальное
Длительность лечения: 2 – 4 недели*
Частота нанесения: 1 раз в день**

*при необходимости – до 8 недель, при кандидозах – 4 недели
**при грибке кожи
Касихина Е., Врач, 2017; 7: 30-34

Регистрационный номер
П N011273/02 / П N011273/01
ЛП-003919

Выводы

- Многочисленные клинические исследования доказали эффективность и безопасность крема и раствора (нафтифин гидрохлорид) **Экзодерил®** в терапии всех клинических форм микозов кожи, отрубевидного лишая, малассезия фолликулитов
- Микологическая эффективность нафтифина гидрохлорида **Экзодерил®** в терапии осложненного микоза стоп статистически достоверно выше микологической эффективности трехкомпонентного комбинированного препарата, содержащего клотримазол, гентамицин и бетаметазон
- Использование **Экзодерил® крем 1 раз в день** при грибке кожи повышает комплаентность и фармакоэкономический индекс лечения [2]

1.Котрехова Л.П. Нафтифина гидрохлорид в терапии микоза стоп, осложненного бактериальной инфекцией и протекающего с выраженной воспалительной реакцией. – Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. - №3. – С.153-160.
2. Матушевская Е.В. И др.,Нафтифин в терапии грибковых инфекций кожи: 40 лет успеха. Вестник дерматологии и венерологии. 2014(2):72-7

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь
с полной инструкцией

Спасибо за внимание!

Благодарю за внимание!

Перед назначением препарата, ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по применению

Подготовлено при поддержке ЗАО «Сандоз»
125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3
тел. +7(495) 660-75-09
www.sandoz.ru

SANDOZ A Novartis Division | 25 лет в России. 25 лет доверия