

Энурез – теоретические основы и практические рекомендации

Enuresis— theoretic background and practical guidelines

T.N. Garmanova,
V.A. Shaderkina

Nocturnal polyuria, nocturnal detrusor overactivity and high arousal thresholds are central in the pathogenesis of enuresis. An underlying mechanism on the brainstem level is probably common to these mechanisms. Enuretic children have an increased risk for psychosocial comorbidity. The primary evaluation of the enuretic child is usually with no radiology or invasive procedures required. The first-line treatment, once the few cases with underlying disorders, such as diabetes, kidney disease or urogenital malformations, have been ruled out, is the enuresis alarm and desmopressin, which has a definite curative potential but requires much work and motivation. For families not able to comply with the alarm, desmopressin should be the treatment of choice. In therapy-resistant cases, combined therapy including neurometabolites needs to be ruled out, and then anticholinergic treatment—often combined with desmopressin—can be tried. In situations when all other treatments have failed, imipramine treatment is warranted.

Т.Н. Гарманова, В.А. Шадеркина
ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

Ночное недержание мочи (энурез) достаточно часто встречающееся заболевание у детей, его лечением занимаются врачи многих специальностей – детские урологи, нефрологи, педиатры, неврологи.

Ночное недержание мочи (более 3-х эпизодов в неделю) встречается у 10% детей в возрасте до 7 лет и является причиной психических и эмоциональных проблем у детей и членов их семей. Распространенность недержания мочи уменьшается с возрастом. Так, у детей в возрасте 4,5 лет ночное недержание мочи (менее 2 «мокрых» ночей в неделю) встречается в 21% случаев, а в возрасте 9 лет – только у 8% детей. Более частое ночное недержание мочи отмечается у 8% детей в возрасте 4,5 лет и у 1,5% детей в возрасте 9,5 лет [1]. По данным других авторов спонтанное выздоровление к подростковому возрасту отмечается у 15–17% детей [2]. В то же время постоянный энурез сохраняется у 50% пациентов старшего возраста, что указывает на склонность заболевания к рецидивированию [2, 3]. У мальчиков энурез встречается в 1,5–2 раза чаще, чем у девочек [4, 5]. Нижняя граница возраста для постановки диагноза энуреза не определена, однако принято считать, что данная проблема приобретает клиническое значение примерно с 5 лет [5]. Причины, по которым нужно активно заниматься лечением этого заболевания, заключаются в том, что энурез нарушает самооценку ребенка, его социальную адаптацию, что приводит к тяжелым депрессиям как у него самого, так и у родителей.

При отсутствии лечения энурез может персистировать, у взрослых частота встречаемости этого заболевания составляет 2–3% [5]. Поэтому необходима комплексная терапия, которая помогает избежать серьезных последствий для физического и психологического благополучия ребенка.

В настоящее время согласно определению Международного общества по проблемам недержания мочи у детей (International Children's Continence Society – ICCS) энурез – это непроизвольное интермиттирующее мочеиспускание во время сна у ребенка старше 5 лет [6]. Ниже представлено определение комитета ICCS в отношении других не менее важных терминов, касающихся недержания мочи:

- *Моносимптомный энурез (МСЭ)* – энурез при отсутствии каких-либо симптомов нарушения функции нижних мочевых путей. Пациенты с МСЭ дифференцируются по следующим признакам:

- с ночной полиурией или без нее;

- с наличием или отсутствием реакции на терапию десмопрессином;

- с наличием или отсутствием нарушений пробуждения;

- с наличием или отсутствием дисфункции мочевого пузыря.

- *Немоносимптомный энурез (НМСЭ)* – энурез в сочетании с другими симптомами нарушения функции нижних мочевых путей, которые в основном проявляются в дневное время [5].

- *Ночная полиурия* – гиперпродукция мочи ночью, определяемая как превышение ночного диуреза

более чем на 130% от эффективной емкости мочевого пузыря в соответствии с возрастом.

• *Гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП)* – urgentное и частое мочеиспускание с или без недержания мочи.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЭНУРЕЗА

Причины ночного недержания мочи до конца неясны. Энурез является результатом комбинации следующих предрасполагающих факторов: полиурии, дисфункции мочевого пузыря и трудностей пробуждения.

У части детей с энурезом отмечается образование непропорционально большого количества мочи в ночное время. Это объясняется отсутствием ночной продукции антидиуретического гормона гипофиза – вазопрессина [7]. Также известно, что ночное недержание мочи может возникнуть и у «сухих» детей из-за чрезмерного употребления жидкости перед сном [8]. Применение вазопрессина (аналога десмопрессина) позволяет детям с недержанием мочи (особенно с полиурией) оставаться ночью сухими [9]. Однако особенности патогенеза ночного недержания мочи нельзя объяснить только снижением уровня вазопрессина, т.к. не все дети с энурезом имеют полиурию [10]. Некоторые «сухие» дети имеют ноктурию, а не энурез [11] и при наличии полиурии не понятно, почему дети не просыпаются для мочеиспускания.

У многих детей ночное недержание мочи вызывается не переполнением мочевого пузыря, а ночной гиперактивностью детрузора. Косвенным свидетельством этого является высокая частота энуреза и urgentного недержания мочи у одного и того же ребенка [12], а также уменьшением объема порции мочеиспускания у детей с энурезом по сравнению с детьми без энуреза [13]. Гиперактивность мочевого пузыря подтверждается при проведении

уродинамических исследований у детей с рефрактерным к лечению энурезом [14].

Как правило, у детей с энурезом отмечается нарушение сна (фаза пробуждения), что мешает им ночью проснуться для посещения туалета [15]. Ночное недержание мочи у ребенка может быть обусловлено и «глубоким сном», что подтверждается наблюдениями родителей и данными исследований по оценке объективных порогов пробуждения [16,17]. Нарушение фазы пробуждения может быть обусловлено самими стимулами (в данном случае, полный или гиперактивный мочевой пузырь), которые действуют как постоянный раздражитель, и организм, в конечном итоге, перестает на них реагировать.

Расстройство пробуждения может быть следствием нарушений координации сна на уровне ствола головного мозга. В настоящее время появились доказательства того, что за базовое нарушение функционирования ствола головного мозга отвечают три структуры: голубое пятно (LC), играющее основную роль в пробуждении ото сна, норадренергическая группа нейронов в верхних отделах моста [19] и центр мочеиспускания [20], который координирует рефлекс мочеиспускания и функционально и анатомически перекрывается с LC. Голубое пятно также имеет аксональные связи с клетками гипоталамуса, которые продуцируют вазопрессин [21]. В последнее время активно проводятся работы по изучению изменений в этой области мозга у детей с недержанием мочи [22, 23].

В настоящее время выделяют два основных типа энуреза:

• Энурез, при котором ночная полиурия связана с низким уровнем вазопрессина в течение ночи и высокой вероятностью ответа на терапию десмопрессином.

• Энурез, при котором емкость мочевого пузыря меньше возрастной нормы, что связано с гиперактивностью мочевого пузыря. Этот вид

энуреза схож с подтипом НМСЭ с проявлениями симптомов нижних мочевых путей, со сниженным ответом на десмопрессин и более высокую вероятность ответа на терапию принудительного пробуждения [18].

Энурез так же может быть обусловлен рядом заболеваний: в редких случаях это могут быть болезни, сопровождающиеся полиурией (сахарный или несахарный диабет, нелигурическая почечная недостаточность и др.) [24], инфекция мочевыводящих путей (ИМП), запоры [25], нейрогенный мочевой пузырь, пороки развития мочевых путей (клапаны уретры), храп или апноэ во время сна [26].

В последнее время все больше внимания уделяют изучению психологических факторов и стресса в развитии и персистенции энуреза у детей [6]. Однако в ряде исследований последних лет показано, что не психологические факторы ведут к энурезу, а напротив – энурез приводит к поведенческим аномалиям и социальной дезадаптации, причем нарушения поведения у детей 5 лет и старше отмечаются вне зависимости от частоты энуреза [26, 27]. Установлено, что после излечения от энуреза у детей обычно наблюдаются положительные психологические изменения [28].

ЛЕЧЕНИЕ ЭНУРЕЗА

Методы лечения энуреза основаны на коррекции патогенетических механизмов заболевания.

Препаратом первой линии лечения энуреза является десмопрессин. Это аналог гормона вазопрессина, имеющего антидиуретический эффект [29]. Как правило, этот препарат позволяет полностью вылечить заболевание у 1/3 детей с энурезом, у 1/3 пациентов имеется частичный ответ, а 1/3 больных этот препарат не помогает. Механизм действия десмопрессина заключается в снижении продукции мочи, поэтому ночная полиурия является

прогностическим фактором эффективности лечения [30]. Существуют доказательства действия десмопрессина на центральную нервную систему [31]. Препарат практически не имеет побочных эффектов, даже если используется в течение нескольких месяцев и лет [32]. Однако при приеме препарата в сочетании с чрезмерным потреблением жидкости может возникнуть гипонатриемия [33].

Холинолитики являются терапией второй линии в лечении энуреза. Первые результаты применения этой группы препаратов были не достаточно обнадеживающими [34], но в настоящее время есть подтверждение того, что толтеродин эффективен в качестве дополнительной терапии в лечении энуреза у детей, которые не ответили на терапию десмопрессином [35]. Другими часто применяемыми препаратами данной группы являются оксибутинин и пропиверин, но их применение может осложниться развитием констипации и ИМП в связи с увеличением объема остаточной мочи.

Антидепрессант имипрамин также успешно используется в лечении энуреза. По данным плацебо-контролируемых исследований процент ответа на лечение составляет около 50% [36]. Причина эффективности данного препарата также до конца не ясна, но, скорее всего, она основана на норадренергическом действии препарата на уровне головного мозга [37]. В настоящее время имипрамин используется строго в терапии устойчивого энуреза, так как побочные эффекты (в основном изменения настроения), достаточно выражены, а передозировка может оказаться фатальной [37].

Необходимым условием для успешного лечения энуреза является поведенческая терапия, т.е. нормализация потребления жидкости и выработка правильных навыков мочеиспускания [38]. Однако на сегодняшний день доказательств эффективности этого подхода недо-

статочно [39]. Тем не менее поведенческая терапия не вредит ребенку и позволяет уменьшить ночное недержание мочи.

У детей, которым сложно проснуться ночью, когда у них появляется позыв на мочеиспускание, эффективно применение аларм-терапии. Основная концепция этого метода проста: первая капля мочи, которая достигает детектора влаги в постели или на нижнем белье, вызывает сильный (обычно акустический) стимул, тем самым постепенно учит пациента просыпаться вместо того, чтобы мочиться в постель. Большинство детей с энурезом, которые успешно лечатся применением аларм-терапии, затем начинают просыпаться самостоятельно и происходит смена энуреза на ноктурию [40]. Доля положительно ответивших на лечение пациентов колеблется от 50 до 80% [41], и большинство детей, которые ответили на данную терапию, можно считать излеченными [42]. Вероятность успешного применения аларм-терапии больше, если ребенок и семья достаточно мотивированы.

Для усиленного лечения энуреза иногда требуется комплексный комбинированный подход с применением следующих групп препаратов: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП); нейрометаболиты (ГАМК-эргические средства); витамины B6, B15, B2, B1, A, E, анаболические препараты – оротат калия или карнитин. Однако многие из этих препаратов имеют ограничения. Так, например, НПВП оказывает ulcerогенное действие, влияет на агрегацию тромбоцитов и др. В связи с этим самыми безопасными остаются препараты группы нейрометаболитов, к которым относится Пантокальцин – агонист ГАМК-β-рецепторов. Активация ГАМК-β-рецепторов проявляется со стороны ЦНС улучшением метаболических и биоэнергетических процессов в нервных клетках и уменьшением поведенческих рас-

стройств, со стороны мочевыделительной системы отмечается положительное влияние на детрузорно-сфинктерную диссинергию с прекращением расстройства акта мочеиспускания в дневное и ночное время. Пантокальцин нормализует функцию мочевого пузыря при поллакиурии, императивных позывах, императивном мочеиспускании, недержании мочи и энурезе. Кроме того, препарат эффективен при гипермоторных нарушениях функции мочевого пузыря, т.к. угнетает повышенный пузырный рефлекс и тонус детрузора, а также повышает устойчивость организма к гипоксии и обладает седативным эффектом (снижение спонтанной двигательной активности, уменьшение феноминовой гиперактивности). Отличительной характеристикой Пантокальцина, является отсутствие выраженных побочных эффектов и серьезных противопоказаний. Применение данного препарата особенно оправдано у детей с коморбидными состояниями, такими как синдром дефицита внимания и гиперактивности, неврозоподобные состояния, психовегетативный синдром, эпилепсия. Согласно данным проведенных исследований положительный суммарный эффект при комбинированном лечении больных энурезом с психоневрологической симптоматикой достигается в 86% случаев [5]. В этом же исследовании было показано, что применение Пантокальцина позволяет увеличить количество «сухих ночей» при энурезе в 5-10 раз, среднеэффективный объем мочевого пузыря – в 3 раза, снизить аффективную и психомоторную возбудимость, расторможенность, раздражительность и агрессивность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диагностика и лечение энуреза представляют собой достаточно сложную проблему, требующую много времени и внимания, как со стороны пациента, так и со

стороны врача. В основе патогенеза энуреза выделяют три основных механизма: гиперпродукция мочи в ночное время, дисфункция мочевого пузыря и нарушение процесса пробуждения при возникновении позыва на мочеиспускание. Лечение

энуреза основано на выявлении причин заболевания и их коррекции. Однако, в некоторых случаях для успешного лечения энуреза недостаточно лишь одного метода или лекарственного средства, требуется комплексная терапия с применением

нескольких групп препаратов, которая дает наилучший эффект. При наличии сопутствующих нервно-психических расстройств у детей с энурезом оправдано назначения комплексной терапии с применением Пантокальцина. ■

Резюме:

Ночное недержание мочи (энурез) достаточно часто встречающееся заболевание у детей, его лечением занимаются не только детские урологи, но и нефрологи, педиатры, неврологи. Согласно определению Международного общества по проблемам недержания мочи у детей (ICCS) энурезом считается непроизвольное интермиттирующее мочеиспускание во время сна у ребенка старше 5 лет. Это состояние встречается у 10% детей в возрасте до 7 лет и является причиной психических и эмоциональных трудностей у детей и членов их семей. Распространенность недержания мочи уменьшается с возрастом. У детей в возрасте 4,5 лет ночное недержание мочи встречается в 21% случаев, тогда как в возрасте 9 лет – только у 8% детей.

В настоящее время считается, что в патогенезе энуреза основными факторами являются ночная полиурия, ночная гиперактивность детрузора и высокий порог пробуждения. Возможно, в основе всех этих проявлений лежат нарушения на уровне центральной нервной системы. Препаратом первой линии в лечении заболевания, в случае отсутствия сопутствующих заболеваний, которые могут быть его причиной (сахарный диабет, заболевания почек, аномалии мочеполовой системы) является десмопрессин. При наличии сопутствующих нервно-психических расстройств у детей с энурезом оправдано назначения комплексной терапии с применением Пантокальцина. Также применяются холинолитики, антидепрессанты, поведенческая и аларм-терапия.

Ключевые слова: энурез, дети, патогенез, лечение, Пантокальцин®.

Key words: enuresis, children, pathogenesis, treatment, Pantocalcin.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bower WF, Moore KH, Shepherd RB, Adams RD. The epidemiology of childhood enuresis in Australia. // Br J Urol. 1996. Vol.78. P.602–606.
2. Папаян А. В. Энурез у детей. С.Петербург. 1996. 77 с.
3. Delvin J.B. Prevalence and risk factors for childhood nocturnal enuresis. // Irish Med J. 1991. Vol. 84. P. 118 – 120.
4. Friman P C, Warzak WJ. Nocturnal enuresis a prevalent, persistent, yet curable 35. parasomnia. // Paediatrician. 1990. Vol. 17. P. 38–45.
5. Казанская И.В., Отпущенникова Т. В. Обоснование лечебной тактики энуреза у детей с гиперактивным мочевым пузырем. // Русский медицинский журнал. 2006. N 16. С. 1199-1204
6. Nevés T, Gontard A, Hoesbeke P, Hjälmås K, Bauer S, Bower W, Jørgensen TM, Rittig S, Vande Walle J, Yeung CK, Djurhuus JC. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the standardisation committee of the International Children's Continence Society (ICCS). // J Urol. 2006. Vol.176. P.314–324
7. Vande Walle J1, Rittig S, Bauer S, Eggert P, Marschall-Kehrel D, Tekgul S. Practical consensus guidelines for the management of enuresis. // Eur J Pediatr. 2012. Vol. 1716. P. 971-983
8. Rittig S, Knudsen UB, Nørgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. Abnormal diurnal rhythm of plasma Vasopressin and urinary output in patients with enuresis. // Am J Physiol. 1989. Vol.256. P. F664–F671.
9. Rasmussen PV, Kirk J, Borup K, Nørgaard JP, Djurhuus JC. Enuresis nocturna can be provoked in normal healthy children by increasing the nocturnal urine output.// Scand J Urol Nephrol. 1996. Vol. 30. P.57–61.
10. Hunsballe JM, Hansen TK, Rittig S, Nørgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. Polyuric and non-polyuric bedwetting—pathogenetic differences in nocturnal enuresis. // Scand J Urol Nephrol. 1995. Vol.173. P.77–79.
11. Mattsson S, Lindström S. Diuresis and voiding pattern in healthy school-children. // Br J Urol. 1994. Vol.76. P.783–789.
12. Fonseca EG, Bordallo AP, Garcia PK, Munhoz C, Silva CP. Lower urinary tract symptoms in enuretic and nonenuretic children. // J Urol. 2009. Vol. 182. P. 1978–1983.
13. Nevés T, Tuvemo T, Läckgren G, Stenberg A. Bladder capacity and renal concentrating ability in enuresis—pathogenic implications. // J Urol. 2001. Vol.165. P. 2022–2025.
14. Yeung CK, Chiu HN, Sit FK. Bladder dysfunction in children with refractory monosymptomatic primary nocturnal enuresis. // J Urol. 1999. Vol. 162. P. 1049–1055.
15. Page ME, Valentino RJ. Locus coeruleus activation by physiological challenges. // Brain Res Bull. 1994. Vol. 35. P.557–560.
16. Nevés T, Hetta J, Cnattingius S, Tuvemo T, Läckgren G, Olsson U, Stenberg A. Depth of sleep and sleep habits among enuretic and incontinent children. // Acta Paediatr. 1999. Vol. 88. P.748–752.
17. Wolfish NM, Pivik RT, Busby KA. Elevated sleep arousal thresholds in enuretic boys: clinical implications.// Acta Paediatr. 1997. Vol. 86. P. 381–384.
18. Kayama Y, Koyama Y. Brainstem neural mechanisms of sleep and wakefulness.// Eur Urol. 1998. Vol. 33. P.12–15.
19. Holstege G, Griffiths D, Wall H, Dalm E. Anatomical and physiological observations on supraspinal control of bladder and urethral sphincter muscles in the cat. // J Comp Neurol. 1986. Vol. 250. P.449–461.
20. Lightman SL, Todd K, Everitt BJ. Ascending noradrenergic projections from the brainstem: evidence for a major role in the regulation of blood pressure and Vasopressin secretion. // Exp Brain Res. 1984. Vol. 55. P.145–151.
21. Ornitz EM, Russell AT, Hanna GL, Gabikian P, Gehricke JG, Song D, Guthrie D. Prepulse inhibition of startle and the neurobiology of primary nocturnal enuresis.// Biol Psychiatry. 1999. Vol. 45. P.1455–1466.

22. Danysz W, Kostowski W, Hauptmann M. Evidence for the locus coeruleus involvement in desipramine action in animal models of depression. // Pol J Pharmacol Pharm. 1985. Vol. 37. P.855–864
23. Roche EF, Menon A, Gill D, Hoey H. Clinical presentation of type 1 diabetes. // Pediatr Diab. 2005. Vol. 6. P. 75–78.
24. Yazbeck S, Schick E, O'Regan S. Relevance of constipation to enuresis, urinary tract infection and reflux. A review. // Eur Urol. 1987. Vol. 13. P. 318–321.
25. Umlauf MG, Chasens ER. Sleep disordered breathing and nocturnal polyuria: nocturia and enuresis. // Sleep Med Rev. 2003. Vol. 7. P. 403–411.
26. Бадалян Л. О., Заваденко Н. Н. Энурез у детей. // Обзор психиатр. и мед. психол. 1991. N 3. С. 51–60.
27. Квашнер К., Маттеят Ф. Энурез и энкопрез. // Психотерапия у детей и подростков 16. [Под ред. X. Ремшидта]. Пер. с англ. М.: Мир. 2000. С.. 408–428.
28. Буянов М. И. Системные психоневрологические расстройства у детей и подростков. М., 1995. С. 51–60.
29. Glazener CM, Evans JH Desmopressin for nocturnal enuresis. Cochrane Database Syst Rev: CD002112. 2002
30. Schulz-Juergensen S, Rieger M, Schaefer J, Neusuess A, Eggert P. Effect of 1-desamino-8-d-arginine vasopressin on prepulse inhibition of startle supports a central etiology of primary monosymptomatic enuresis. // J Pediatr. 2007. Vol. 151. P. 571–574.
31. Hjalms K, Hanson E, Hellström A-L, Kruse S, Sillén U. Long-term treatment with desmopressin in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis: an open multicentre study. Swedish Enuresis Trial (SWEET) Group. // Br J Urol. 1998. Vol.82. P.704–709
32. Nevés T, Eggert P, Evans J, Macedo A, Rittig S, Tekgül S, Vande Walle J, Yeung CK, Robson L. Evaluation and treatment of monosymptomatic enuresis – a standardisation document from the International Children's Continence Society (ICCS). // J Urol. 2010. Vol. 183. P.441–447.
33. Kruse S, Hellström A-L, Hjalms K. Daytime bladder dysfunction in therapy-resistant nocturnal enuresis. A pilot study in urotherapy. // Scand J Urol Nephrol. 1999. Vol. 33. P.49–52.
34. Lovering JS, Tallett SE, McKendry BI. Oxybutynin efficacy in the treatment of primary enuresis. // Pediatrics. 1988. Vol.82. P.104–106.
35. Austin PF, Ferguson G, Yan Y, Campigotto MJ, Royer ME, Coplen DE. Combination therapy with desmopressin and an anticholinergic medication for nonresponders to desmopressin for monosymptomatic nocturnal enuresis: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. // Pediatrics. 2008. Vol.122. P.1027–1032
36. Gepertz S, Nevés T. Imipramine for therapy resistant enuresis: a retrospective evaluation. // J Urol. 2004. Vol.171. P.2607–2610.
37. Varley CK. Sudden death of a child treated with imipramine. Case study. // J Child Adolesc Psychopharmacol. 2000. Vol.10. P.321–325.
38. Robson LM, Leung AK. Urotherapy recommendations for bedwetting. // J Natl Med Assoc. 2002. Vol. 94. P.577–580.
39. Nevés T, Läckgren G, Stenberg A, Nørgaard JP. Anticholinergic treatment for nocturnal enuresis: current understanding and future expectations. // Dialogues Pediatr Urol. 2005. Vol. 26. P. 9–11.
40. Oredsson AF, Jørgensen TM. Changes in nocturnal bladder capacity during treatment with the bell and pad for monosymptomatic nocturnal enuresis. // J Urol. 1998. Vol.160. P.166–169.
41. Glazener CM, Evans JH. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children (Cochrane Review). The Cochrane Library. Oxford: Update Software; 2007.
42. Glazener CM, Evans JH. Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. Cochrane Database Syst Rev. 2000; 2000: CD002117.

Пантокальцин®

Гопантенная кислота 250 мг, 500 мг



Эффективная и безопасная коррекция нарушений мочеиспускания у детей

- ✓ Положительно влияет на центральные механизмы контроля функции мочеиспускания¹
- ✓ Оказывает тормозящее действие на повышенный пузырный рефлекс и тонус детрузора¹
- ✓ Нормализует функцию мочевого пузыря¹

Список литературы

1. Инструкция по медицинскому применению.

Перед назначением ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению. Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в ОАО «Валента Фармацевтика».



ОАО «Валента Фармацевтика»
119530, Москва, ул. Генерала Дорохова, д. 18, корп. 2
тел. (495) 933-60-80, 933-12-68 | факс (495) 933-60-81
moscowoffice@valentapharm.com | www.valentapharm.com
Регистрационное удостоверение МЗ РФ № PN 001397/01 от 07.09.2007