

Застосування антибіотиків на різних етапах лікування вогнепальних поранень ЦНС

За матеріалами конференції

У статті розглянуто особливості застосування антибіотиків при черепно-мозкових пораненнях, спричинених вогнепальною зброєю. Особливу увагу приділено етапності антибіотикотерапії, запобіганню антибіотикорезистентності та оцінці показників, що визначають перед призначенням антибіотикотерапії.

Ключові слова: черепно-мозкове поранення, антибіотикотерапія, резистентність, метицилін-резистентний золотистий стафілокок, ESKAPE-флора, меропенем, лінезолід.



М.М. Пилипенко

У рамках фахової школи «Хірургія, анестезіологія, реаніматологія: нові реалії», що відбулася 17 червня, доповідь «Особливості антибіотикотерапії вогнепальних поранень ЦНС на різних етапах лікування» представив завідувач відділення анестезіології та інтенсивної терапії № 2, старший науковий співробітник ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, кандидат медичних наук Максим Миколайович Пилипенко.

Черепно-мозкові поранення (ЧМП), що виникають при вогнепальних ураженнях, є серйозною патологією, яка потребує максимально раннього цілеспрямованого лікування. Поранені із ЧМП тяжкого або середнього ступеня підлягають першочерговій евакуації. Летальність при тяжких проникаючих ЧМП становить 10,3% і зумовлена переважно первинним тяжким ушкодженням головного мозку

та гнійно-септичними ускладненнями (Сірко А.Г., 2022). Враховуючи, що останні є однією з основних причин смерті пацієнтів із вогнепальними ЧМП, важливо раціонально проводити їх профілактику.

На сучасному етапі розвитку медицини серед базових положень профілактики гнійно-септичних ускладнень ЧМП виділяють наступні (Сірко А.Г., 2022):

- усі вогнепальні рани є первинно-інфікованими, тому потребують призначення антибіотикотерапії;
- початковий бактеріальний спектр у вогнепальній рані включає переважно чутливу до антибіотиків сапрофітну флору;
- появу антибіотикорезистентної флори пов'язують із контамінацією рани при транспортуванні хворого й під час медичних маніпуляцій;
- ефективність антибіотикотерапії вимагає постійного бактеріологічного контролю та моніторингу чутливості до антибіотиків та своєчасної її корекції відповідно до отриманих результатів.

Спікер зупинився на проблемі антибіотикорезистентності, яка гостро постала перед сучасною системою охорони здоров'я. За деякими даними, до 2050 року смертність від антибіотикорезистентності у світі різко підвищиться й становитиме 10 млн осіб на рік. Вже сьогодні близько 700 тис. людей щороку помирають від захворювань, спричинених антибіотикорезистентними штамами збудників (de Kraker M.E. et al., 2016). Тому для запобігання антибіотикорезистентності важливо дотримуватися певних етапів антибіотикотерапії, у т. ч. у пацієнтів із ЧМП.

Перший етап: обмежене використання потужних антибіотиків резерву

На першому етапі антибіотикотерапії лікар зазвичай має справу з антибіотико-чутливою флорою. Цей етап відбувається під час першої лікарської допомоги при тактичній евакуації. Препаратом вибору на першому етапі є цефазолін (2 г кожні 6-8 год), а при значному забрудненні рани додатково використовують метронідазол (500 мг кожні 8-12 год). Альтернативою може бути застосування цефтріаксону (2 г 1 раз на добу) із метронідазолом (500 мг кожні 8-12 год). За наявності алергії на препарати групи пеніциліну призначають ванкоміцин (1 г двічі на добу) і ципрофлоксацин (400 мг кожні 8-12 год). Цефазолін також застосовують у складі періопераційної антибіотикопрофілактики (Сірко А.Г. та співавт., 2020).

Крім призначення антибактеріальних препаратів для запобігання інфекційним ускладненням ЧМП важливі наступні дії: видалення некротизованих тканин, визначення оптимального часу для герметичного закриття рани, що забезпечить водонепроникний бар'єр, іригація рани з видаленням тканинного детриту та бруду, фіксація переломів, видалення сторонніх тіл із ока з інтравітреальним застосуванням антибіотиків (Petersen K., 2008).

М.М. Пилипенко представив схему періопераційної антибіотикопрофілактики, яка використовується в Інституті нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова. Відповідно до неї, пацієнтам із вогнепальними пораненнями центральної нервової системи (ЦНС) та іншими відкритими ЧМП рекомендована антибіотикопрофілактика з подальшим п'ятиденним курсом терапії. Перед операцією слід оцінити ризик наявності у пацієнта *MRSA* (метицилін-резистентного золотистого стафілокока), оскільки від цього залежить вибір антибіотика. Такий ризик оцінюють за наступними критеріями:

- чи виявлявся *MRSA* у пацієнта в анамнезі?
- чи був пацієнт переведений з іншого лікувального закладу?
- чи має місце тривала катетеризація сечового міхура?
- чи часто пацієнт перебував на стаціонарному лікуванні або перебував у стаціонарі впродовж попередніх 30 днів?

Позитивна відповідь на будь-яке із цих запитань вказує, що ймовірність *MRSA*-носіїства у пацієнта є вкрай високою і потрібне проведення профілактики як при позитивному *MRSA*-носіїстві. За негативної відповіді на всі запитання профілактику проводять у звичайному режимі.

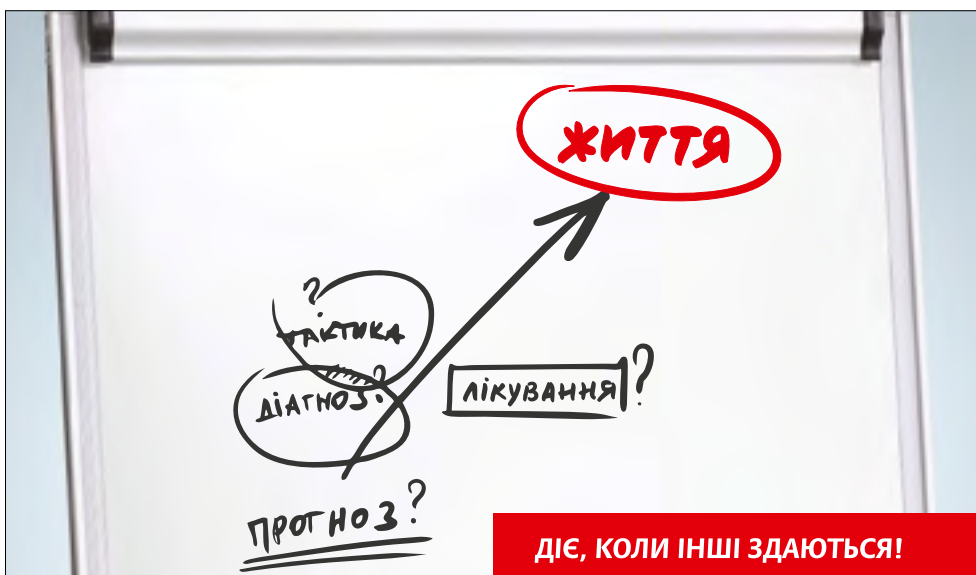
Препарати, що діють на *MRSA*, не рекомендовані до рутинного застосування, оскільки ванкоміцин та тейкопланін менш ефективно діють на чутливі до метициліну мікроорганізми, ніж β-лактамі антибіотики, а нераціональне їх призначення лише сприяє розвитку резистентності; крім того, ці препарати є набагато дорожчими (Набойченко А.Г. та співавт., 2022).

Другий етап: лікування антибіотикорезистентних інфекцій

Потреба у другому етапі антибіотикотерапії виникає при розвитку у пораненого інфекційних ускладнень. При лікуванні гнійно-септичних ускладнень ЧМП слід враховувати наступні рекомендації (Сірко А.Г. та співавт., 2019):

- потрібно зважати на фактори, що сприяють пригніченню імунітету і генералізації інфекції, зокрема на наявність множинних первинно-інфікованих ран, крововтрату, анемію, шок, дефіцит харчування;
- антибактеріальна терапія ефективна за умови безперервного (щоденного або кожні 2-3 доби) бактеріологічного моніторингу (Мальцева Л.О., 2012; 2013; 2014);
- усунення збудника інфекції нерідко супроводжується виникненням суперінфекції за рахунок ESKAPE-флори (Karam G., 2016);
- доцільно проводити прокальцитонін-орієнтовану антибіотикотерапію; сигналом для її припинення є рівень прокальцитоніну <0,5 нг/мл (Carr J., 2015);
- доцільно проводити комбіновану антибіотикотерапію, поєднуючи препарати з різними механізмами дії;
- при підвищеному кліренсі антибактеріального препарату, зумовленому гіперволемією, гіпергідратацією, збільшенням ниркового кровотоку, його призначають у максимальних рекомендованих дозах та у формі подовженої інфузії;
- слід дотримуватися режиму введення дозо- і часозалежних антибіотиків (аміноглікозиди найбільш ефективні, якщо забезпечити високу пікову концентрацію, тому їх дозову дозу можна вводити за 1-2 ін'єкції; ефективність переважної кількості β-лактамів підвищується при тривалій інфузії).

У процесі терапії клініцисту слід передусім остерігатися бактерій, об'єднаних під назвою ESKAPE-флори (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* і *Enterococcus faecium*). Оскільки більшість ESKAPE-патогенів є грамнегативними, українські клініцисти віддають перевагу потужним антибіотикам типу меропенему, що діє на цей тип флори. Зокрема, меропенем застосовують для системної



ДІЄ, КОЛИ ІНШІ ЗДАЮТЬСЯ!

МЕПЕНАМ

MEPENAM

Діюча речовина: меропенем; 1 флакон містить меропенему тригідрату, у перерахуванні на меропенем, 0,5 г або 1,0 г.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

ПОКАЗАННЯ.
Мепенам показаний для лікування таких інфекцій у дорослих і дітей віком від 3 місяців:
– пневмоній, у тому числі госпітальних та госпітальної пневмонії;
– бронхогенних інфекцій при муковісцидозі;
– ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів;
– ускладнених інтраабдомінальних інфекцій;
– інфекцій під час полозів і післяполозових інфекцій;
– ускладнених інфекцій шкіри і м'яких тканин;
– гострого бактеріального менингіту.

Мепенам можна застосовувати для лікування пацієнтів з нейтропенією і гарячкою при підозрі на бактеріальну інфекцію.

ПРОТИПОКАЗАННЯ.
Підвищена чутливість до діючої речовини та/або до будь-якої з допоміжних речовин препарату, та/або до будь-якого іншого антибактеріального засобу групи карбапенемів. Також підвищена чутливість (наприклад, анафілактичні реакції, тяжкі реакції з боку шкіри) до будь-якого іншого типу бета-лактамічного антибактеріального засобу (наприклад, пеніцилінів або цефалоспоринів).

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ.
Оральний та вагінальний кандидоз; ангіоневротичний набряк, анафілактична реакція; діарея, блювання, нудота, біль у животі; висип, свербіж, кропив'янка; запалення, біль, тромбоцитопенія; біль у місці ін'єкції та ін.

Доза і тривалість лікування залежать від виду збудника хвороби, тяжкості захворювання та індивідуальної чутливості пацієнта.

Міжнародне непатентоване найменування: Меропенем.
ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ.

Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Мепенам, порошок для розчину для ін'єкцій. Інформація викладена для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Виробник: АТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Сакаганського, 139). Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 08.11.2022 р.

Мепенам (меропенем) — антибіотик класу карбапенемів, призначений для лікування полімікробних інфекцій, в тому числі нозокоміальних, викликаних резистентними бактеріями.

Увага! Нова форма та нові можливості застосування!

Препарат Мепенам у дозуванні 0,5 г доцільно використовувати:

Інфекція	Одноразова доза для дорослих та дітей з масою тіла більше 50 кг* для введення кожні 8 годин
Пневмонія негоспітальна та госпітальна	0,5-1 г
Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів	0,5-1 г
Ускладнені інтраабдомінальні інфекції	0,5-1 г
Інфекції під час полозів та післяполозові інфекції	0,5-1 г
Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин	0,5-1 г

антибіотикотерапії післяопераційних нейрохірургічних ускладнень (2 г внутрішньовенно 3 рази на добу). До того ж меропенем часто призначають у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ) пацієнтам із інфекціями, спричиненими грамнегативною флорою.

Ефективність меропенему доведена в багатьох дослідженнях й описах клінічних випадків. Так, D. Brealey (2022) представив цікавий випадок лікування пацієнта, який перебував на штучній вентиляції легень і стан якого значно погіршився на 10-й день госпіталізації. Пацієнту чередували призначення меропенему та цефтазидиму/авібактаму, що через деякий час привело до його одужання.

Також доведено, що при проміжній чутливості до меропенему додавання цього антибіотика до комбінованих схем значно покращує результати лікування. Це продемонстровано в дослідженні M. Tumbarello et al. (2012), у якому вивчали 125 пацієнтів ВІТ із інфекціями кровотоку, спричиненими ізолятами *K. pneumoniae*, що продукували карбапенемази. Монотерапія колістином асоціювалася з високою смертністю, натомість як застосування потрійної антибіотикотерапії (тайгециклін, колістин і меропенем) сприяло зниженню летальності. Варто зауважити, що показник 30-денної виживаності збільшувався при додаванні до тайгецикліну й колістину меропенему: при подвійній терапії 30-денна виживаність становила 69,7%, а при потрійній – 87,5%.

У подібному дослідженні, де вивчали дію антибіотиків на карбапенемазопродукуючі штами *K. pneumoniae*, автори порівняли схему комбінованої антибіотикотерапії з карбапенемом (іміпеном, доріпеном або меропенем) і без нього. Застосування карбапенем-вмісної схеми супроводжувалося нижчим рівнем смертності (Daikos G.L. et al., 2014).

Порівняння меропенему з іншими потужними антибіотиками також підтвердило його ефективність. Серед пацієнтів у критичному стані, у яких було висіяно цефтріаксон-резистентну *E. coli* або *K. pneumoniae*, меропенем ефективніше знижував 30-денну летальність, ніж піперацилін/тазобактам. Водночас при лікуванні грамнегативних інфекцій в осіб у критичному стані меропенем виявився не менш ефективним, ніж цефтазидим/авібактам (Kollef M.H., 2021). Крім того, описано випадок успішного призначення меропенему пацієнту із *K. pneumoniae*, резистентного до цефтазидиму/авібактаму (Shields R.K. et al., 2017).

Призначення конкретної схеми лікування інфекційних ускладнень ЧМП має ґрунтуватися на виборі антибіотиків, найбільш доцільних як за спектром дії, так і за здатністю проникати через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), що у ряді випадків досягається збільшенням їх дозування. Адже значимий і стійкий ефект від правильно підібраної антибіотикотерапії можливий за умови створення і підтримки відповідної концентрації препарату у спинно-мозковій рідині. Здатність проникнення через ГЕБ антибіотиків основних класів й особливості їх клінічного застосування при інфекціях ЦНС були детально описані у статті R. Nau et al. (2010), опублікованій у виданні Американського товариства мікробіології (ASM). Так, відповідно до результатів дослідження, найкращу проникність через ГЕБ має лінезолід. Лінезолід, перший оксазолідинон, який є активним проти грамполозитивних бактерій, легко проникає в спинномозкову рідину із співвідношенням АУСССФ/АУССБ близьким до 1, що є максимальним значенням порівняно з рядом інших антибіотиків, що застосовувалися при інфекціях ЦНС (Beer R., et al., 2007). До того ж цей

антибіотик є ефективним стосовно більшості ванкомицин-резистентних грамполозитивних бактеріальних інфекцій.

З огляду на потужну дію лінезоліду R. Nau et al. (2010) відносять його до антибіотиків резерву, які застосовують обмежено, щоб зберегти антибіотикочутливість. Показаннями до призначення лінезоліду є інфекції ЦНС, викликані грамполозитивними бактеріями, у т. ч. *MRSA* і бактеріями роду *Enterococcus*. Незважаючи на високу проникність лінезоліду через ГЕБ, у пацієнтів у дуже тяжкому стані його дозу можна підвищувати (Luque S. et al., 2014).

Меропенем також проникає через ГЕБ (у достатній кількості, якщо ГЕБ непошкоджений, й у значній кількості – якщо пошкоджений), не викликаючи при цьому неврологічних ускладнень. Доза меропенему при менінгіті становить 6 г/добу. Ще один антибіотик із класу карбапенемів – іміпеном не рекомендовано застосовувати через високий ризик виникнення судом.

Призначаючи ванкомицин, слід пам'ятати, що супутня терапія дексаметазоном, показана при негоспітальному бактеріальному менінгіті, значно знижує концентрацію цього антибіотика в лікворі. До того ж ванкомицин має недостатню проникність через ГЕБ, тому його рекомендовано вводити ендолумбально або підвищувати дозу антибіотика (Nau R. et al., 2010). Це стосується й інших антибіотиків із низькою гематоенцефалічною проникністю: їх уводять інтратекально або внутрішньощлуночково.

У якості референтних антибіотиків для внутрішньощлуночкового введення (у складі антибіотикотерапії післяопераційних інфекційних ускладнень) можна призначати: амікацин – 30 мг 1 р./добу; гентаміцин – 5 мг 1 р./добу; тобраміцин – 5 мг 1 р./добу; ванкомицин – 20 мг 1 р./добу; колістин – 5-10 мг 1-2 р./добу.

Крім того, при призначенні схеми терапії слід враховувати фармакокінетику антибактеріального препарату, підвищуючи його дозу за необхідності (особливо у пацієнтів ВІТ). J. Lirman (2018) вказує, що дозу антибіотика можна підвищувати не лише в осіб у критичному стані, а й за наявності ниркової/печінкової недостатності або під час екстракорпоральної терапії. Без урахування фармакокінетичних особливостей призначена доза може виявитись надто низькою. Зокрема, за даними одного з досліджень (Ehmann L. et al., 2017), у значного відсотка осіб у критичному стані стандартна доза меропенему виявилась недостатньою. Для оптимізації дозування меропенему автори рекомендували визначати мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) препарату й оцінювати функцію нирок, тобто визначати рівень креатиніну та його кліренс. Крім того, для розрахунку дози меропенему можна застосовувати спеціальні калькулятори.

Отже, при антибіотикотерапії у пацієнтів ВІТ зазвичай застосовують дози на рівні максимальних добових, а у деяких випадках – вищі. На підставі фармакокінетики антибіотика (об'єм розподілу) й антимікробної чутливості (МІК) призначають оптимальну дозу препарату.

Підбираючи антибіотик, бажано також консультуватись із клінічним мікробіологом або інфекціоністом. Пацієнтам із ризиком мультирезистентної вентилятор-асоційованої пневмонії показані три антибіотики, два з яких мають діяти на *P. aeruginosa*, а один – на *MRSA*. У цих схемах можна застосовувати меропенем (1 г внутрішньовенно кожні 8 год) і лінезолід (600 мг внутрішньовенно кожні 12 год). Деякі види мікроорганізмів потребують призначення специфічних препаратів: наприклад, для елімінації

Listeria monocytogenes показаний ампіцилін (Підручник із нейроанестезіології та лікування неврологічних пацієнтів у критичному стані, Н. Prabhakar, 2019).

Третій етап: деескалація або зупинка антибіотикотерапії

Під час лікування антибіотикорезистентних інфекцій виникає потреба в деескалації або призупиненні антибіотикотерапії – зазвичай у пацієнтів, які лікуються тривало.

Фактори, які зумовлюють надмірно тривалу антибіотикотерапію при пораненнях ЦНС:

- тривале перебування в коматозному стані;
 - тривала інтубація/трахеостомія ± респіраторна підтримка;
 - тривала катетеризація сечового міхура;
 - тривале встановлення центрального венозного катетера;
 - наявність пролежнів;
- наявність невилалених кісткових уламків або ліквореї.

Можлива ситуація, коли у пацієнта, який отримує тривале лікування, постійно виявляють резистентну флору, однак, попри несприятливий прогноз, він виживає. Це можна пояснити дією власних ресурсів організму, зокрема імунної системи. До того ж, за даними деяких досліджень, певні резистентні організми неможливо еліминувати повністю. Так, у *P. aeruginosa* виявлено безліч механізмів, що забезпечують її виживання й персистенцію (Moradali M.F. et al., 2017). Тому результати досліджень, у яких виявлено нечутливість флори, слід оцінювати комплексно й зупиняти антибіотикотерапію, якщо кількість колоній висіяних збудників невелика або їх ріст незначний.

Спікер наголосив, що деескалація антибіотикотерапії є основним завданням

в умовах інтенсивної терапії, адже чим більше антибіотиків отримує пацієнт, тим вищий ризик виникнення антибіотикорезистентності. Деескалація зазвичай полягає у звуженні спектра призначених антибіотиків після позитивної реакції на початкове лікування, з урахуванням мікробіологічної чутливості флори (Сірко А.Г. та співавт., 2020).

За даними 22 обсерваційних досліджень, деескалації зазвичай досягали, зменшуючи кількість призначених препаратів або використовуючи антибіотики вузького спектра дії (Tabah A., 2021). Крім того, деескалація передбачає призначення найкоротшого ефективного курсу антибіотикотерапії (Chastre J., 2003).

Підсумовуючи доповідь, автор навів шляхи оптимізації антибіотикотерапії резистентних бактеріальних інфекцій ЦНС:

- впровадження в лікарнях спеціальності (посади) клінічного мікробіолога;
- проведення тренінгів для персоналу з метою набуття наступних навичок:
 - інтерпретація кількості колонієутворюючих одиниць мікроорганізмів;
 - визначення та інтерпретація МІК;
 - за відсутності МІК, її перерахунок із зони затримки росту;
 - оцінювання проникності антибіотиків через ГЕБ;
 - оцінка об'єму перерозподілу антибактеріального препарату;
 - визначення кліренсу препарату відповідно до стану функції нирок (рівень креатиніну та розрахунок його кліренсу) і печінки;
 - розрахунок доз та тривалості введення антибіотика;
 - оцінювання можливості деескалації та призупинення антибіотикотерапії.

Підготувала Анна Сакалош

37



Сучасна зброя проти резистентної грамполозитивної флори



- **Висока ефективність при інфекціях MRSA, VRSA і VRE¹**
- **Високий профіль тканинної penetрації²**
- **Високий профіль безпеки³**

Діяча речовина: Лінезолід. 1 марочини містить лінезолід 2 мг; 1 таблетка містить лінезолід у перерахуванні на 100% речовину 600 мг. Лікарські форми. Розчин для інфузії; таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакологічна група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Код АТС J01X X08. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування інфекцій, спричинених чутливими штамми анаеробних або аеробних грамполозитивних мікроорганізмів, включаючи інфекції, що супроводжуються бактеріємією, такі як: мозковий (госпітальна) пневмонія; негоспітальна пневмонія; ускладнені та неускладнені інфекції шкіри та її структури; інфекції, спричинені ентерококками, включаючи резистентні до ванкоміцину штами *Enterococcus faecium* та *faecalis*. **Протипоказання.** Відомо гіперчутливість до лінезоліду або до будь-якого іншого компонента препарату. Лінезолід не повинен застосовуватися у пацієнтів, які приймають препарати, що пригнічують моноаміноксидазу А та В (наприклад фенелан, ізокарбоскад, селегілін, моклобемід) або протягом двох тижнів після прийому таких препаратів. **Побічні реакції.** Кандидоз або грибова інфекція таловий білім, нудота, блювота, запора, метеоризм, підвищене сльозотеча, біль у животі, біль у нирках та ін.
¹ Wunderink RG et al. Clin Ther. 2003; 25: 980–992. Рандомізоване, подвійне сліпе, мультицентрове, мультинаціональне дослідження *MRSA* better than vancomycin from surgical-site infections. Am J Surg. 2004; 188: 760–766. Клінічна ефективність лінезоліду vs ванкоміцину при інфекції шкіри і м'яких тканин низької інтенсивності.
² Gee T et al. AAC 2001; 45:1843–6. Gopal Rao Get al. JAC 2001; 48:931–2; Perry CM & Jarvis B. Drugs 2001; 61:525–51; Conte J. e. a. AAC 2002; 46(5):1475–80; Lamer S. e. a. AAC 1993; 37(2):281–6.
³ Див. Інструкція для мед. застосування лікарських засобів Лінезолід, розчин для інфузії та Лінезолід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Інформація наведено в скороченому вигляді. Повна інформація вкладена в Інструкції для медичного застосування лікарських засобів Лінезолід, розчин для інфузії та Лінезолід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ.** Лікарські засоби відпускаються в умовах ГМР на сучасному обладнанні на АТ «Галичфарм», Україна, 01032, м. Київ, вул. Сакаганського 139 та АТ «Галичфарм», Україна, 79024, м. Львів, вул. Опришківська 6/8, Р.П. № UA/11948/01/01 необмежений з 15.12.2016 р.; Р.П. № UA/14297/01/01 необмежений з 11.12.2019 р. Інформація виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 04.11.2022 р.

Виробниками продукції під ТМ «Артеріум» є АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.artarium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM