

УДК [616.62-002.1+616.61-002.3]-085.281

Антибактериальная терапия неосложненного острого цистита и пиелонефрита у взрослых

Пособие для врачей

Приведены основные сведения о классификации, факторах риска инфекций мочевыводящих путей, современные отечественные данные об этиологии и антибиотикорезистентности возбудителей неосложненного острого цистита и пиелонефрита. Обсуждается тактика антибактериальной терапии пациентов с острым циститом и пиелонефритом: выбор антибиотика, путь введения, длительность терапии, основные ошибки при лечении. Даны рекоменда-

ции по проведению профилактической антибактериальной химиотерапии неосложненных рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей. Приведена сравнительная характеристика основных антибиотиков, применяемых для лечения этих инфекций.

Для терапевтов, урологов, акушеров-гинекологов, клинических фармакологов.

Ключевые слова: цистит, пиелонефрит, антибактериальная терапия, урология.

Antibacterial Therapy of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Adults

The present guidelines for clinical practice suggest preferable approaches to the problem of antibacterial therapy of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in adults. Classification of urinary tract infections, risk factors, current data on aetiology and antimicrobial resistance of uropathogens are presented. The following questions are discussed in detail: selection of antibacterial agents, route of admin-

istration, dosage and duration of therapy, antibacterial prophylactics. Comparative characteristics of the antimicrobials commonly used for this indication are given.

These guidelines are designed for physicians, urologists, gynecologists and clinical pharmacologists.

Key words: cystitis, pyelonephritis, antibacterial therapy, urology.

Введение

Классификация инфекций мочевыводящих путей (ИМП). По локализации они распределяются на инфекции верхних и нижних мочевыводящих путей.

По характеру течения ИМП подразделяются на неосложненные и осложненные (рис.1).

Согласно анатомической классификации ИМП подразделяют на инфекции нижних и верхних отделов мочевыводящих

путей. К инфекциям *нижних отделов мочевыводящих путей* относятся острый цистит (ОЦ) и уретрит, к инфекциям *верхних отделов мочевыводящих путей* – острый и хронический пиелонефрит.

Авторский коллектив:

Н.А. Лопаткин, И.И. Деревянко (НИИ урологии Минздрава РФ),
Л.С. Страчунский, В.В. Рафальский, Г.К. Решедько, С.В. Сехин (НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии),
О.Б. Лоран (Московский государственный медико-стоматологический университет),
С.Б. Петров, П.А. Бабкин (Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург)

Контактный адрес:

В.В. Рафальский
Факс: (0812) 61-1294
Эл. почта: raf@cliph.keytown.com

*Рекомендовано Министерством здравоохранения РФ, Комиссией по антибиотической политике при Минздраве РФ и РАМН.

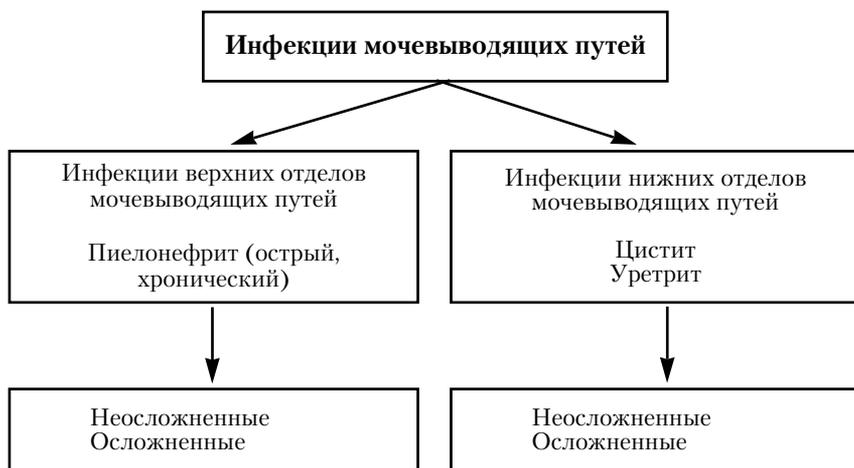


Рис. 1. Классификация инфекций мочевыводящих путей

Неосложненные ИМП (НИМП) возникают у больных при отсутствии обструктивных уропатий и структурных изменений в почках и мочевыводящих путях (разные формы мочекаменной болезни, поликистоз, аномалии развития и расположения почек, стриктуры мочеточника, уретры, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, доброкачественная гиперплазия предстательной железы с нарушением пассажа мочи из верхних мочевыводящих путей и т. д.), а также у пациентов без серьезных сопутствующих заболеваний.

В полной мере к НИМП относятся только острый цистит и острый пиелонефрит (ОП) у небеременных женщин, без структурных уропатий и неврологических дисфункций.

Осложненные ИМП возникают у пациентов с различными обструктивными уропатиями, серьезными сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, нейтропения), на фоне инструментальных (инвазивных) методов обследования и лечения. Осложненные ИМП могут приводить к развитию тяжелых гнойно-септических осложнений, бактериурии, сепсиса.

Важность выделения ослож-

ненных и неосложненных ИМП определяется различием их этиологии и подходов к лечению. Необходимо учитывать, что НИМП могут протекать не только в легкой/среднетяжелой, но и в тяжелой форме с выраженными симптомами интоксикации.

Эпидемиология. ИМП относятся к наиболее распространенным заболеваниям как в амбулаторной, так и внутрибольничной практике. Наиболее частым проявлением НИМП является ОЦ. Встречаемость ОЦ у женщин составляет 0,5–0,7 эпизода заболевания на 1 женщину в год. Распространенность ОЦ в России, по расчетным данным, составляет 26–36 млн случаев в год. Заболеваемость ОЦ у взрослых мужчин крайне низка и составляет 6–8 эпизодов в год на 10 000 мужчин в возрасте 21–50 лет. ОП является самым частым заболеванием почек во всех возрастных группах. В целом среди больных ОП преобладают женщины. Частота возникновения ОП значительно ниже, чем ОЦ, и составляет в России, по расчетным данным, 0,9–1,3 млн случаев ежегодно.

Факторы риска развития ИМП. Риск развития ИМП зависит от возраста и пола пациента, наличия сопутствующих

заболеваний и патологии мочевыводящих путей. У женщин риск ИМП в 30 раз выше, чем у мужчин. В возрасте от 2 до 15 лет девочки болеют ИМП в 6 раз чаще, чем мальчики. Почти такое же соотношение заболеваемости у мужчин и женщин наблюдается в молодом и среднем возрасте, в то время как в пожилом возрасте ИМП чаще возникает у мужчин.

Существенными факторами риска ОЦ у молодых женщин являются частота половых актов и характер применяемых контрацептивов: частота возникновения ОЦ выше при использовании диафрагм и спермицидов. Во время беременности повышается риск возникновения ИМП, которые развиваются у 4–10% беременных женщин, у 25–30% рожениц выявляется бактериурия. У женщин в постменопаузальный период частота развития НИМП составляет 20%.

Этиология неосложненных инфекций мочевыводящих путей

Как правило, НИМП вызываются одним микроорганизмом. Определение в образцах нескольких видов бактерий объясняется нарушениями техники сбора и транспортировки материала. Наиболее частые возбудители – грамотрицательные энтеробактерии, главным образом *E. coli* – 70–95%. Вторым по частоте выделения является *S. saprophyticus* (5–20% случаев НИМП), который несколько чаще выделяется у молодых женщин. Значительно реже НИМП вызывают другие грамотрицательные бактерии (родов *Klebsiella*, *Proteus* и др.). В 1–2% случаев возбудителями являются грамположительные микроорганизмы, такие, как стрептококки и энтерококки.

Чувствительность возбудителей к антибиотикам. Возбуди-

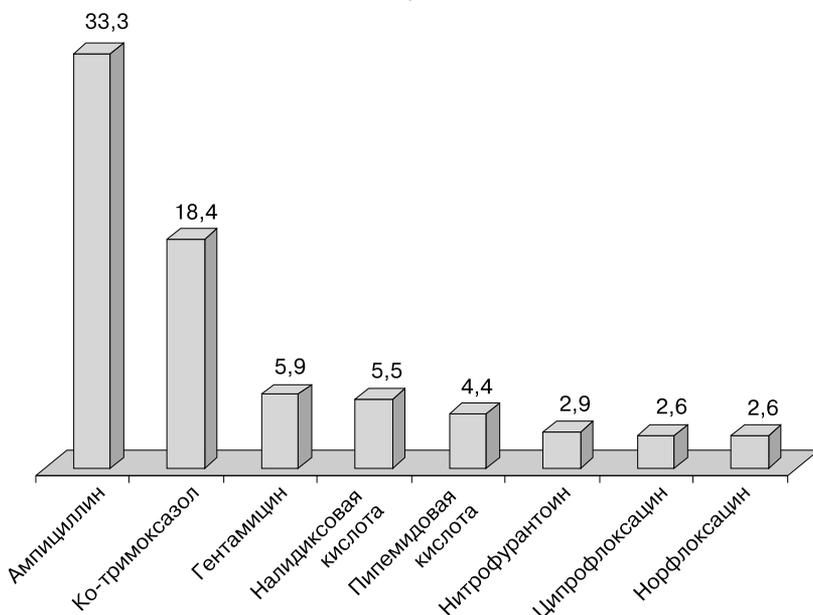


Рис. 2. Частота резистентности к антибиотикам штаммов *E. coli* у женщин с острым циститом, %

тели НИМП, прежде всего *E. coli*, обладают природной (первичной) чувствительностью ко многим антибиотикам, например сульфаниламидам, тетрациклинам, хлорамфениколу, ампицилину и др.

Исследования чувствительности возбудителей ИМП в России (рис. 2) показывают, что распространенность уропатогенных штаммов *E. coli*, устойчивых к ампицилину и ко-тримоксазолу, является весьма высокой и составляет 33,3 и 18,4% соответственно. Современные фторхинолоны (ципрофлоксацин и норфлоксацин) являются наиболее активными препаратами в отно-

шении штаммов *E. coli*, выделенных при ИМП. Резистентность к ним составляет 2,6%. Кроме того, ципрофлоксацин и норфлоксацин достаточно эффективны в отношении штаммов кишечной палочки, устойчивых к “примитивным” хинолонам: налидиксовой и пипемидовой кислотам.

Антибактериальная терапия острого цистита и пиелонефрита у взрослых

Цели антибиотикотерапии.

Основными целями терапии НИМП являются:

- быстрое купирование симптомов;
- восстановление трудоспо-

собности и социальной активности;

- предупреждение осложнений;

- профилактика рецидивов.

Выбор антибиотиков в подавляющем большинстве случаев проводится эмпирически на основе данных о преобладающих возбудителях (преимущественно *E. coli*), их резистентности в регионе и тяжести состояния пациента.

С учетом особенностей антибиотикорезистентности основных уропатогенов, фармакокинетики и безопасности препаратами выбора при НИМП являются фторхинолоны: норфлоксацин, офлоксацин, пefлоксацин, ципрофлоксацин и др. Альтернативные препараты – амоксициллин/клавуланат, фосфомицин трометамол, ко-тримоксазол (табл. 2, приложение 1, 3).

При выборе антибиотиков для лечения НИМП важно соизмерять возможный риск развития нежелательных реакций и тяжесть состояния пациента. Так как НИМП склонны к самоизлечению, применение препаратов, которые могут вызывать тяжелые нежелательные реакции, нельзя считать оправданным. Например, нельзя использовать аминогликозиды у пациентов с нетяжелым клиническим течением НИМП в силу нефротоксичности этих препаратов.

Выбор антибиотиков для лечения НИМП у беременных.

Выбор антибиотиков у беременных зависит не только от активности препаратов, но и от их безопасности. Этим требованиям соответствуют аминопенициллины, фосфомицин трометамол и цефалоспорины, которые могут с высокой степенью безопасности назначаться в течение всего срока беременности. При отсутствии альтернативы у беременных возможно назначение ко-тримоксазола и нитрофурантоина.

Таблица 1. Противопоказания к проведению терапии острого цистита короткими (3–5 дней) курсами

- Беременность
- Возраст > 65 лет
- ИМП у мужчин
- Длительность сохранения симптомов >7 дней
- Рецидив инфекции
- Использование диафрагм и спермицидов
- Сахарный диабет

Таблица 2. Режимы антибактериальной терапии неосложненных инфекций мочевыводящих путей

Заболевание	Типичные возбудители	Особенности пациентов	Рекомендуемая эмпирическая терапия ¹
Острый неосложненный цистит у женщин	<i>E. coli</i> <i>S. saprophyticus</i>	Нет	Перорально в течение 3 дней: фторхинолон (норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, цiproфлоксацин и др.), амоксициллин/клавуланат, фосфомицин трометамол ³
		Диабет Сохранение симптомов >7 дней Рецидив ИМП Использование диафрагм Возраст >65 лет Беременность ²	Перорально в течение 7 дней: фторхинолон (норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, цiproфлоксацин), амоксициллин/клавуланат, фосфомицин трометамол ³ Перорально в течение 7 дней: пероральный цефалоспориин, амоксициллин, нитрофурантоин, ко-тримоксазол
Острый неосложненный пиелонефрит у женщин	<i>E. coli</i> реже другие энтеробактерии	Легкое или среднетяжелое течение без выраженных симптомов интоксикации, амбулаторные пациенты	Перорально в течение 10–14 дней: фторхинолон (норфлоксацин, цiproфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин)
		Тяжелое течение, необходимость госпитализации	Парентерально до исчезновения лихорадки: цефалоспориин II–IV, парентеральный фторхинолон ⁴ или ампициллин±гентамицин, затем перорально в течение 14 дней – фторхинолон
		Беременность – рекомендуется госпитализация	Парентерально до исчезновения лихорадки: цефалоспориин II–III, ампициллин±гентамицин, азтреонам, затем перорально в течение 14 дней – амоксициллин, цефалоспориин или ко-тримоксазол

¹ Антибиотики назначаются до микробиологической идентификации возбудителя, возможна коррекция антибиотикотерапии после идентификации возбудителя.

² Фторхинолоны нельзя назначать. Ко-тримоксазол нельзя назначать в III триместре. Гентамицин можно использовать с осторожностью – возможно поражение VIII пары черепных нервов (n. vestibulocochlearis) плода.

³ Принимается однократно.

⁴ Цiproфлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин.

Пути введения антибиотиков. При НИМП предпочтительным является пероральный путь введения. Необходимо учитывать фармакокинетику антибиотика и использовать препараты, позволяющие обеспечить высокие (выше МПК возбудителя) концентрации в моче при приеме 1–2 раза в сутки. Антибиотики с длительным периодом полувыведения могут назначаться 1–2 раза в сутки, тем самым повышая комплаентность пациентов.

Парентеральное введение антибиотиков используется при тяжелом течении острого пиелонефрита, невозможности приема препаратов внутрь.

Длительность терапии

Острый цистит. Основной критерий выбора продолжитель-

ности антибиотикотерапии – наличие или отсутствие факторов риска развития рецидива (табл. 1). При отсутствии факторов риска – 3–5-дневный курс в зависимости от препарата, а при их выявлении рационально использовать 7-дневный курс терапии.

Проведение коротких курсов (3–5 дней) антибиотикотерапии у пациентов с ОЦ достаточно эффективно. С удлинением курса антибиотикотерапии существенно ее эффективность не повышается, но может повыситься риск развития нежелательных реакций. В течение первых 2–3 дней терапии может не отмечаться купирования симптомов. В связи с этим необходимо объяснять пациентам особенности течения острого цистита.

Лечение одной дозой препарата менее эффективно, чем коротким курсом, и может назначаться пациентам без факторов риска. В этом случае необходимо использовать антибиотики с достаточно длительным периодом полувыведения, например фторхинолоны.

Острый пиелонефрит. Добиться эрадикации возбудителя при поражении паренхимы почек сложнее, чем при поверхностном поражении слизистой оболочки. Поэтому при ОП антибиотики назначаются более длительно, чем при ОЦ.

При легком и среднетяжелом течении ОП без выраженных симптомов интоксикации антибиотики назначаются перорально в течение 10–14 дней. При неэффективности 14-дневного кур-

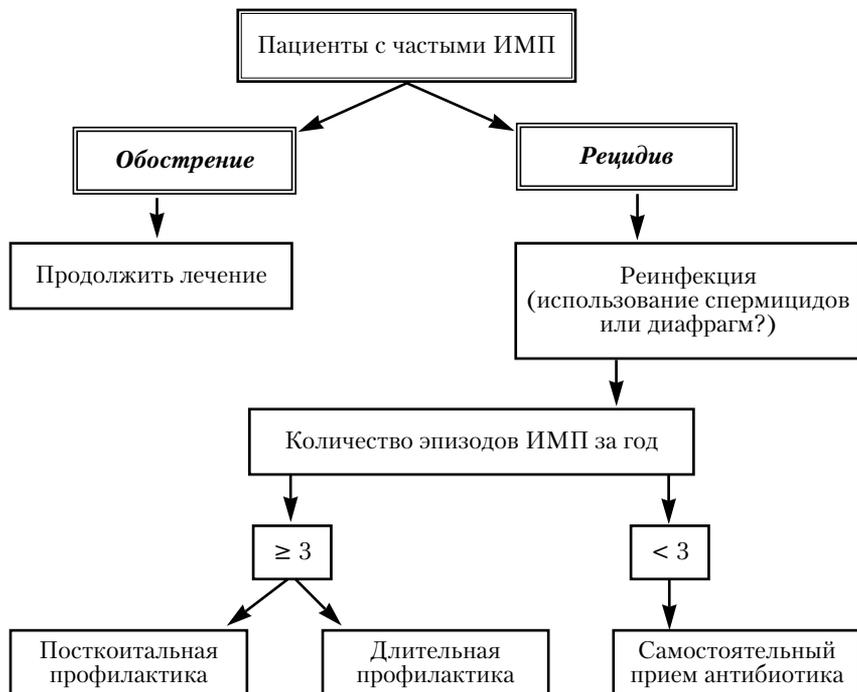


Рис. 3. Тактика ведения пациентов с рецидивами неосложненных инфекций мочевыводящих путей

са используют более длительное назначение антибиотиков – в течение 4–6 нед (табл. 2).

При тяжелом течении ОП, наличии выраженных симптомов интоксикации необходимо внутривенное введение антибиотиков до исчезновения лихорадки. Затем возможен переход на пероральный прием антибиотика в течение 10–14 дней. При развитии рецидивов применяют профилактическое лечение в течение 6–12 мес.

Показания к госпитализации. Пациенты с ОЦ и легким/среднетяжелым клиническим течением ОП обычно лечатся в амбулаторных условиях и не требуют госпитализации. При тяжелом течении ОП, наличии выраженных симптомов интоксикации необходима госпитализация пациента.

Таблица 3. Типичные ошибки при выборе антибиотиков для лечения неосложненных инфекций мочевыводящих путей

Назначение	Комментарий
<i>Выбор препарата</i>	
Цефалоспорины I поколения	Недостаточно высокая активность против основных возбудителей НИМП
Сульфаниламиды	Риск развития тяжелых нежелательных реакций (синдромы Стивенса–Джонсона, Лайелла, анафилактические реакции)
Ампициллин Амоксициллин	Высокий уровень резистентности уропатогенов в России
Применение фторхинолонов у беременных	Противопоказаны (риск поражения соединительной ткани у плода)
<i>Путь введения препарата</i>	
Гентамицин внутримышечно при ОЦ или нетяжелом течении ОП	При ОЦ или нетяжелом течении НИМП достаточно назначения пероральных антибиотиков, например фторхинолонов
Парентеральное введение антибиотиков в амбулаторных условиях	Современные пероральные антибиотики, например фторхинолоны, не уступают по эффективности парентеральным препаратам
<i>Длительность терапии</i>	
Длительные курсы антибиотиков при ОЦ	При отсутствии факторов риска достаточно 3-дневных, а при их наличии – 7-дневных курсов терапии. Увеличение продолжительности терапии существенно не влияет на эффективность лечения, но увеличивает риск нежелательных реакций
Применение антибиотиков для лечения ОЦ в течение 1–3 дней при наличии факторов риска	При наличии факторов риска лечение должно проводиться минимум 7 дней

Профилактическое использование антибиотиков при рецидивирующих НИМП. Пациентам с часто рецидивирующими НИМП (более 2 обострений в течение 6 мес или более 3 обострений в течение года) необходимо проводить профилактическую терапию (рис. 3). Для этого используют продолжительный профилактический прием низких доз фторхинолонов, нитрофурантоина, ко-тримоксазола или у подростков, беременных и кормящих – орального цефалоспорины, например цефалексина (табл. 2, рис. 3). У пациентов с рецидивами НИМП, связанными с половыми актами, рекомендуется однократный прием препарата после полового акта. При таком режиме профилактики снижают-

ся доза препарата и число нежелательных реакций, риск селекции резистентных штаммов.

При редких рецидивах НИМП и отсутствии возможности обратиться за врачебной помощью можно рекомендовать самостоятельный прием антибиотика при появлении симптомов НИМП. При этом для подтверждения элиминации возбудителя, желательна бактериологическое исследование мочи через 1–2 нед после приема препарата.

У женщин в постменопаузальный период антибиотика играют меньшую роль, чем у молодых. Периуретральное и интравагинальное применение гормональных кремов, содержащих эстрогены (0,5 мг/г), на ночь в течение 2 нед с последующим при-

менением 2 раза в неделю в течение нескольких месяцев значительно снижает частоту обострений ИМП и должно быть рекомендовано до начала профилактического применения антибактериальных препаратов.

Ошибки при проведении антибиотикотерапии у пациентов с неосложненными инфекциями мочевыводящих путей. При проведении антибактериальной терапии ИМП врачи нередко допускают ошибки при выборе препарата, пути и кратности его введения, длительности терапии (табл. 3). В определенной мере избежать такие ошибки позволяют стандартизация лечения, использование алгоритмов диагностики и терапии (приложение 2).

Литература

1. Лопаткин Н.А., Деревянко И.И. Неосложненные и осложненные инфекции мочеполовых путей. Принципы антибактериальной терапии. РМЖ 1997;24:1579-89.
2. Лоран О.Б. Эпидемиологические аспекты инфекций мочевыводящих путей. Материалы симпозиума «Инфекции мочевыводящих путей у амбулаторных больных»; 16 фев 1999. М; 1999:5-9.
3. Страчунский Л.С. Норфлоксацин в лечении инфекций мочевыводящих путей. Материалы симпозиума «Инфекции мочевыводящих путей у амбулаторных больных»; 16 фев 1999. М; 1999:29-32.
4. Bacheller C. D., Bernstein J. M. Urinary tract infections. Med Clin North Am 1997;81:719-29.
5. Hooton T.M., Stamm W.E. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. Infect Dis Clin North Am 1997;11:551-81.
6. Kunin K.M. Urinary tract infections: Detection, prevention, and management. 5 nd ed 1997:139.
7. Naber K.G. Optimal management of uncomplicated and complicated urinary tract infections. Adv Clin Exp Med 1998;7:41-6.

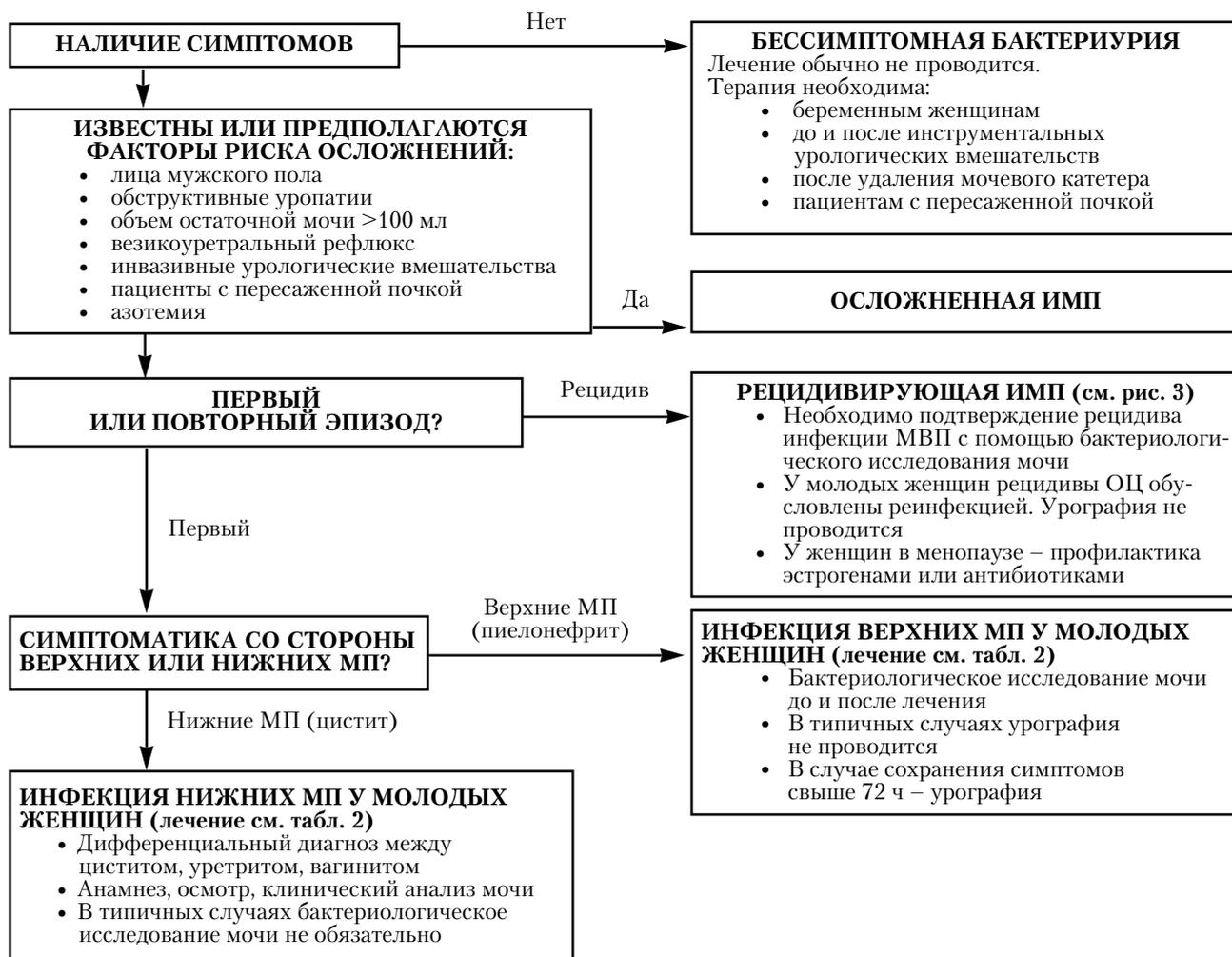
Приложение 1

Дозы антибактериальных препаратов для лечения инфекций мочевыводящих путей у взрослых

Антибиотик	Доза		
	терапевтическая		профилактическая, 1 раз в день внутрь
	внутри	парентерально	
Амоксициллин	0,25–0,5 г 3 раза в день	–	–
Ампициллин	0,25–0,5 г 4 раза в день	0,5–1,0 г 4 раза в день	–
Амоксициллин/клавуланат	0,375–0,625 г 3 раза в день	1,2 г 3 раза в день	–
Ампициллин/сульбактам	–	1,5–3,0 г 4 раза в день	–
Цефалексин	0,5 г 4 раза в день	–	0,125 г
Цефаклор	0,25–0,5 г 3 раза в день	–	0,250 г
Цефуросим натрия	–	0,75–1,5 г 3 раза в день	–
Цефуросим аксетил	0,25–0,5 г 2 раза в день	–	–
Цефиксим	0,2–0,4 г 1–2 раза в день	–	–
Цефтибутен	0,4 г 1 раз в день	–	–
Цефоперазон	–	2 г в 2–3 раза в день	–
Цефтриаксон	–	1–2 г 1 раз в день	–

1	2	3	4
Цефепим	–	1-2 г 2 раза в день	–
Гентамицин	–	3-5 мг/кг в день за 1 введение	–
Тобрамицин	–	5 мг/кг в день за 1 введение	–
Имипенем	–	0,5 г 3–4 раза в день	–
Меропенем	–	0,5 г 3–4 раза в день	–
Норфлоксацин	0,4 г 2 раза в день	–	0,2 г
Офлоксацин	0,2–0,4 г 2 раза в день	0,2–0,4 г 2 раза в день	0,1 г
Пефлоксацин	0,4 г 2 раза в день	0,4 г 2 раза в день	0,2 г
Ципрофлоксацин	0,25–0,5 г 2 раза в день	0,2–0,4 г 2 раза в день	0,1 г
Ко-тримоксазол	0,96 г 2 раза в день	0,96 г 2–3 раза в день	0,24 г
Нитрофурантоин	0,1 г 4 раза в день	–	0,05 г
Фосфомицин трометамол	3,0 г однократно	–	–

Алгоритм ведения пациентов с инфекцией мочевыводящих путей (ИМП)



Основные антибактериальные препараты, рекомендуемые для лечения неосложненных инфекций мочевыводящих путей

Генерическое название	Торговое название, производитель, регистрационный № по РЛС-99
1	2
Амоксициллин	<i>Флемоксин солютаб</i> [®] , Yamanouchi Europe B.V. (Нидерланды), № 006627 от 23.01.96 <i>Хиконцил</i> [®] , KRKA, d.d. (Словения), № 008312 от 23.05.97
Амоксициллин/ клавуланат	<i>Аугментин</i> [®] , SmithKline Beecham Consumer Healthcare (Великобритания), № 008128 от 22.01.97 <i>Амоксиклав</i> [®] , Lek (Словения), № 008706 от 01.09.98
Ампициллин	<i>Ампициллин</i> , Ай-Си-Эн Томск, Ирбитский химфармзавод, Органика, № 69/612/7
Ампициллин/ сульбактам	<i>Уназин</i> [®] , Pfizer International Inc. (США), № 007434 от 15.04.96
Ко-тримоксазол	<i>Септрин</i> [®] , GlaxoWellcome (Великобритания), № 002569 от 27.07.92 <i>Бисептол</i> , Ciech-Polfa Group (Польша), № 008271 от 24.04.97
Нитрофурантоин	<i>Фурадонин</i> , Ай-Си-Эн Марбиофарм, Борисовский ЗМП и др., №72/270/33
Норфлоксацин	<i>Нолицин</i> [®] , KRKA, d.d. (Словения), № 008045 от 01.11.96
Офлоксацин	<i>Таривид</i> [®] , Hoechst (Германия), № 01374 от 31.08.87 <i>Офлоксацин</i> [®] 200, Lēcīva (Чешская республика) № 011207 от 5.07.99
Пефлоксацин	<i>Пефлацин</i> [®] , Rhone-Poulenc Rorer (Франция), № 007170 от 27.03.96 <i>Абактал</i> [®] , Lek (Словения), № 008768 от 28.01.99
Цефаклор	<i>Цеклор</i> [®] , Eli Lilly Export S.A. (Швейцария), № 008187 от 14.04.97 <i>Альфацет</i> , ICN Jugoslaviija (Югославия), № 008385 от 08.01.98 <i>Тарацеф</i> , KRKA, d.d. (Словения), № 003423 от 18.10.93
Цефалексин	<i>Цефалексин</i> , Hemofarm DD (Югославия), Борисовский ЗМП, № 003796 от 29.03.94 <i>Гриндекс</i> (Латвия), № 009224 от 09.12.97
Цефепим	<i>Макситим</i> [®] , Bristol-Myers Squibb (США), № 009965 от 28.01.98
Цефоперазон	<i>Цефобид</i> [®] , Pfizer International Inc. (США), № 003300 от 03.03.93
Цефтриаксон	<i>Роцефин</i> [®] , Hoffmann-La Roche (Швейцария), № 008032 от 19.06.92 <i>Лендацин</i> [®] , Lek (Словения), № 008670 от 03.09.98
Цефуроксим аксетил	<i>Зиннат</i> [®] , GlaxoWellcome (Великобритания), № 002875 от 25.02.93
Цефуроксим натрия	<i>Зинацеф</i> [®] , Glaxo Wellcome (Великобритания), № 00781 от 24.01.95
Ципрофлоксацин	<i>Ципробай</i> [®] , Bayer AG (Германия), № 007319 от 26.09.96 <i>Ципринол</i> [®] , KRKA, d.d. (Словения), № 003423 от 18.10.93
Амикацин	<i>Амикин</i> [®] , Bristol-Myers Squibb (США), № 009372 от 11.04.97 <i>Амикацин</i> , ICN Jugoslavia (Югославия), № 008266 от 22.04.97
Нетилмицин	<i>Нетромицин</i> [®] , Shering-Plough (США), № 009143 от 17.02.97
Фосфомицин третамол	<i>Моноурал</i> [®] , Zambon Group S.p.A. (Италия), № 005945 от 11.04.95