

A nocturia klinikuma

Kenyeres Balázs dr., Pytel Ákos dr.

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Urológiai Klinika, Pécs
(igazgató: Szántó Árpád dr.)

Levelezési cím:
Dr. Kenyeres Balázs
PTE KK Urológiai Klinika,
7625 Pécs, Munkácsy M. u. 2.
e-mail: kenyeres87@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS

Nocturia, magyarul éjszakai vizelet az élet- és alvásminőséget jelentősen befolyásoló alsó húgyúti tünet. Az alvás minőségromlás következtében kialakuló metabolikus, pszichés és egyéb változások révén belgyógyászati komorbiditások gyakoribb előfordulásához és fokozott mortalitáshoz vezet. Multifaktoriális kórereditű zavar, amely hátterében leggyakrabban nocturnális polyuria, globális polyuria, alsó húgyúti funkciózavarok vagy primer alvászavarok állnak. Ebből a változatos kórereditből adódik, hogy a nocturia kivizsgálása és kezelése is alapvetően multidiszciplináris feladat. Jelen közlemény a kivizsgálási és kezelési opciók áttekintésével kívánja a probléma iránti figyelmet fenntartani és segítséget nyújtani a gyakorló orvos számára a kivizsgálás, betegirányítás, illetve kezelés megtervezésében.

KULCSSZAVAK

NOCTURIA, NOCTURNÁLIS POLYURIA, ALSÓ HÚGYÚTI PANASZOK, ÉLETMINŐSÉG

Nocturia in clinical practice

SUMMARY

Nocturia is a lower urinary tract symptom, defined as the report of waking up at least once from sleep to void. It has a great impact on quality of life and leads to development of metabolic related comorbidities and increased mortality due to the impairment of sleep quality. Nocturia has a multifactorial aetiology most important causes are nocturnal polyuria, global polyuria and primary sleep disorders. The heterogenic nature of nocturia leads to the need of multidisciplinary approach of diagnosis and treatment. This paper aims to maintain the awareness for this underdiagnosed and undertreated symptom, and to summarize the diagnostic and treatment approaches in a fashion, that can benefit the everyday clinical practice.

KEYWORDS

NOCTURIA, NOCTURNAL POLYURIA, LUTS, QUALITY OF LIFE

Nocturia és kapcsolódó kifejezések definíciói

A Nemzetközi Kontinencia Társaság Standardizációs Bizottság által 2002-ben kiadott, 2016-ban átdolgozásra került közleményei, valamint a Magyar Kontinencia Társaság ajánlásai alapján (1).

- Nocturia: alsó húgyúti tünet, az egyén legalább egy alkalommal az alvás megszakításával felkel vizeletet üríteni.
- Éjszakai vizeletmennyiség: A lefekvés és felkelés között termelődő vizeletmennyiség. Ide tartozik a reggeli első ürített vizelet, azonban a lefekvést megelőző utolsó vizeletmennyiség nem számítandó bele.
- Az „éjszakai” periódus a lefekvés és az alvás befejezésének szándékával történő felkelés között eltelt időtartam.
- Polyuria: 24 óra alatt ürített kórosan magas, 40 ml/kg/nap feletti vizeletmennyiség (pl. 80 kg tömegű egyén esetén 3200 ml-t meghaladó vizeletmennyiség).
- Nocturnális polyuria: éjszaka termelődő abnormálisan magas vizeletporció. Arányát a nocturnális polyuria indexszel (NPI) adhatjuk meg, számolási módja a következő: $NPI = \frac{[éj-]$

szakai vizeletmennyiség/24 órás vizeletmennyiség] $\times 100$. Jellemző, hogy a 24 óra alatt termelődő vizeletmennyiség normális mértékű (kevesebb, mint 40 ml/kg/nap). Korfüggő érték, kóros esetben fiatal felnőtteknél (20–40 év) az éjszakai vizeletmennyiség a teljes napi vizeletmennyiség 20%-át, 65 év felettiéknél 33%-át haladja meg.

- Enuresis nocturna: alvás során jelentkező akaratlan vizeletvesztés. Az égyen a vizeletvesztés tényére ébred.

Epidemiológia

A nocturia gyakori, az életminőséget jelentősen befolyásoló panasz. Előfordulása a két nemet tekintve hasonló, a gyakoriság az életkor előrehaladtával növekszik. Epidemiológiai közlemények elemzése alapján a fiatal felnőttek 2-18%-ánál, 70 éves kor felett az emberek 28-62%-ánál jelentkezik egynél többször éjszakai vizelet. Európai viszonylatban annak ellenére, hogy az 50 évnél idősebbek több mint felénél jelentkezik nocturia, orvosi konzultáció kevesebb, mint az esetek harmadában történik (2). Magyarországon ennél szerényebb adat feltételezhető.

Számos tanulmány készült a nocturiás panaszok életminőségre gyakorolt hatásának vizsgálatáról. Az alsó húgyúti panaszok közül a megkérdezett férfiak a nocturiát tartották a legzavaróbbnak, és a visszamaradó vizeletérzés mellett az éjszakai vizeletürítés mutatkozott a rossz életminőség legjelentősebb rizikófaktorának (3). Klinikailag jelentős nocturia esetén az alvás legalább két alkalommal szakad meg vizeletürítés miatt, amelyet a betegek kétharmada már kifejezetten zavarónak élt meg (4). A panaszok életminőséget rontó jellege az ébredések gyakoribbá válásával fokozódik (5).

A gyakori éjszakai vizeletürítéshez társult jelentkező egészségromlás az alvás-ébredés normális ciklusosságában bekövetkező változásra vezethető vissza. Az alvás alapvető szükséglet, amely fontos az egészség, jó életminőség és teljesítőképesség fenntartásához.

Károsodása esetén zavar keletkezik az immun- és endokrinrendszerek, metabolikus folyamatok normális működésében. Az alvászavarok hátterében 50 éves kor felett a leggyakoribb ok az éjszakai vizeletürítés, ez az esetek mintegy 60%-ában fordul elő (6). A teljes alvással töltött időn kívül az első ébredés időpontja is nagy jelentőséggel bír az alvásminőségre nézve. Nocturia következtében a betegek többsége a lefekvést követő első 2-3 órában kel fel vizeletürítésre.

Alvászavargátlakok igazolták, ha az ébredés ebben a korai időszakban történik (SWVS, azaz lassú hullámú alvás fázisa), a globális alvásminőség, másnap kipihenségérzés, és a teljesítőképesség is jelentősen romlik (7).

Csökkenő alvásmennyiség következtében mind a depresszió, mind az elesésből származó törések előfordulásának fokozott incidenciáját figyelték meg. Fokozódik továbbá a magasvérnyomás-betegség, glükóz-intolerancia, diabetes mellitus, koszorúér-betegség, stroke kialakulásának kockázata. Longitudinális kohortvizsgálatok összességében nocturiától szenvedő populáció fokozott mortalitását írták le (8, 9, 10).

Etiológia

A nocturia hátterében álló kórélettani folyamatok alapján 3 fős csoportot különböztethetünk meg:

- Polyuria talaján kialakult nocturia: esetében a 24 óra alatt termelődő vizelet a 40 ml/kg/nap mennyiséget meghaladja. Fő okai a diabetes mellitus okozta ozmotikus diurézis-fokozódás; a vazopresszin-termelődés- vagy szekréció-csökkenéssel járó (centrális), vagy V2-receptor-defektussal járó (nefrogén) diabetes insipidus; továbbá pszichiátriai kórképekhez társuló primer polydipsia.
- Nocturnal polyuria talaján kialakult nocturia: a nocturiás panaszok leggyakoribb oka, amely az összes nocturiás panasz 74-88%-a hátterében azonosítható (11). Fő oka az antidiuretikus hormonok normál cirkadián ritmusának károsodása, amely a késő esti órákban jelentkező vízdiurézis fokozódással jár. Jelentkezhet a vesekonzentráló és nátriumkonzerváló kapacitás beszűkülése is, amely kórosan fokozott éjszakai nátrium és következményes vízdiurézishez vezet. A két mechanizmus gyakran egymáshoz társul. Az

említett folyamatok hátterében az öregedés mellett, leggyakrabban magasvérnyomás-betegség, szívelégtelenség, obstruktív alvási apnoe szindróma, veseelégtelenség játszik szerepet.

- Alsó húgyúti funkciózavaron alapuló nocturia: oka a tárolási és/vagy ürítési alsó húgyúti funkciók zavara. Hátterében leggyakrabban csökkent hólyagkapacitás, compliance-beszűkülés, detrusor-túlműködés, alsó húgyúti obstrukció talaján kialakult (pl. BPH, kismencedei szervsüllyedés) szekunder detrusor-diszfunkció áll. Esetükben a 24 óra alatt ürített vizeletmennyiség és az éjszakai vizeletmennyiség normális tartományban mozog, azonban gyakran sürgető vizeletürítési ingerek jelentkezése mellett a vizeletürítések száma fokozódhat, az egy alkalommal ürített vizeletfrakciók mennyisége csökken. Érdemes megemlíteni, hogy primer alvászavarok esetén az alsó húgyúti funkciózavarokkal megtévesztően hasonló képet észlelhetünk. Ekkor a páciens az egyéb eredetű alvászavarból eredően ébred, majd az ébredést követően tudatosuló vizeletürítési inger miatt ürít vizeletet, akár mögöttes alsó húgyúti funkciózavar nélkül. A fent részletezett mechanizmusok egymással társulhatnak is.

Diagnosztika

Az objektív diagnosztika célja, a nocturia tényének megállapítását követően a fent részletezett kiváltó mechanizmusok azonosítása.

A diagnosztika alapját a nem invazív vizsgálati eljárások adják, amelyek segítségével polyuria és nocturnal polyuria egymástól elkülöníthető, releváns alsó húgyúti funkciózavar hiánya megerősíthető. Az alapvizsgálat részletes anamnézis-felvétellel kezdődik, amely kiterjed a panaszok hátterében felmerülő kardiológiai, endokrinológiai, urológiai, nőgyógyászati, neurológiai társbetegségekre, korábbi műtétekre. Információt kell nyernünk a betegek gyógyszereléséről, dozírozásáról, folyadékfogyasztási és vizeletürítési szokásairól, az alvást megzavaró egyéb tényezőkről.

Nocturia objektív vizsgálása, folyadékfogyasztás és vizeletürítési habitus pontos felmérése céljából 72 órás vizeletürítési napló vezetése javasolt. Segítségével elkülöníthető a nocturia hátterében szereplő 3 legfontosabb kiváltó ok (polyuria, nocturnal polyuria, csökkent hólyagkapacitás). A vizeletürítési napló kitöltése során a betegek regisztrálják a lefekvés és felébredés időpontját, a folyadékbevitel időpontját és mennyiségeit, a vizeletürítések időpontját, az egyszerre ürített vizeletfrakciók mennyiségét, illetve sürgető késztetések, inkontinens epizódok jelentkezését. Nocturia okának elemzése során kritikus fontosságú az éjszakai vizeletürítés és a teljes vizeletürítés arányának a meghatározása (nocturnal polyuria index, határérték 35 éven aluliaknál a 20%, 35-65 év között 25%, 65 év felett 33%). További alapvizsgálatok közé tartozik a fizikális vizsgálat, vizeletfajsúly és vizeletüledék-vizsgálat, visszamaradó vizeletmennyiség-mérés, ideális esetben uroflowmetria. Ezen vizsgálatok alsó húgyúti patológia és funkciózavarok felismerésében játszanak alapvető szerepet.

A fent részletezett vizsgálatok az esetek döntő többségében megfelelő információt biztosítanak egy alap kezelési stratégia felállításához. Ezeken felül következő lépésként további kiegészítő urológiai (urodinámia, képkötő és endoszkópos vizsgálatok) és egyéb specifikus belgyógyászati vizsgálatok válhatnak szükségessé.

Kezelés

A korábban részletezett heterogén etiológiából következik, hogy a gyakori éjszakai vizelettel kapcsolatos panaszok nem rendelkeznek egységes terápiájával. A kiváltó ok felismerését követően lehetséges a betegek egyénre szabott terápiájának megtervezése. A kezelési stratégia megtervezésekor fontos, hogy tájékozódjunk a panaszok súlyosságáról és életminőségromló hatásáról. Súlyos nocturia esetén (amely háromnál többszöri ébredést okoz), a diagnosztika lefolytatása és megfelelő kezelés megválasztása a nocturia ismert mortalitást fokozó hatása miatt még abban az esetben is fontos, ha a páciens egyébként látszólag jól alkalmazkodott panaszához. Nagyon gyakran az ellátás multidiszciplináris együttműködést igényel (belgyógyász, endokrinológus, kardiológus, pulmonológus, neurológus, pszichiáter közreműködésével). Terápiás lehetőségek alapkövét a folyadék fogyasztási és diétás szokások rendezése, valamint a célzott gyógyszeres kezelések adják. A gyógyszeres kezelésekről szóló közlemények az utóbbi években az EAU Guideline Panel és az International Consultations on Urological Diseases (ICUD) társaság által is átfogó elemzésre kerültek, konszenzus tanulmányukban férfi betegek körében a kezelésekre vonatkozóan kis eltérésekkel jól egybevágható irányelveket alkottak meg (12, 13). Alsó húgyúti funkciózavarokhoz köthető panaszok egyes eseteiben a gyógyszeres kezelésen kívül sebészeti kezelés is szóba jön.

Nocturnal polyuria kezelése

Nem gyógyszeres kezelés

Folyadékfogyasztási szokások változását, diétamódosítást célzó tevékenységek tartoznak ide. Megelőző, illetve együtt alkalmazható a gyógyszeres kezelésekkal. A folyadékbevitelt a nap folyamán egyenletesen elosztva javasoljuk, este 7 órát követő folyadékmegszorítással. Az általános folyadékmegvonást kerülni kell! Vízhajtó hatású italok, pl. alkohol, koffein kerülése javasolt, különösen a délutáni-esti órákban. A páciensek környezetében fel kell mérni és korrigálni kell a nyugodt alvást zavaró környezeti tényezőket (A-szintű ajánlás).

Gyógyszeres kezelés

■ **Vízhajtók:** Időzített ún. „tea-time” diuretikum kezeléssel a nocturia-epizódok száma csökkenthető. Lefekvést megelőzően 6 órával alkalmazott diuretikum csökkenti az éjszakai vizeletmennyiség rezervéül szolgáló extracelluláris folyadékteret. Relatív biztonságossága, és gyors hatása miatt a

furosemid a leggyakrabban használt vízhajtó, amely gátolja a Na- és Cl-ionok visszaszívódását a proximális, disztális kanyarulat csatornáin és a Henle-kacsban is. A dozírozást egyénre szabottan kell beállítani, általában 20-80 mg javasolható. Dózisztitrálás, valamint az ionháztartás monitorizálása szükséges a kezelés beállítása előtt és a kezelés folyamán is (C-szintű ajánlás).

■ **Dezmopresszin:** A gyógyszeres kezelés alapja a dezmopresszin (A-szintű ajánlás), amely az ozmotikus és volumenháztartás szabályozásában részt vevő természetes antidiuretikus hormon vazopresszin szintetikus analógja. A nefronok disztális kanyarulat csatornáin az arginin vazopresszin V2-receptorokon keresztül fokozza a víz visszaszívást, a vizelet koncentrációját, és csökkenti a termelő vizelet mennyiségét.

Felnőttekben és gyermekekben is alkalmazható kezelés. Elérhető készítmények szublingvális, tablettá, orrspray, és parenterális formában is léteznek.

A javasolt dózis nemenként és gyógyszerformánként eltér, amely általában 10-60 µg között mozog, az ideális dózist gyakran dózisztitrálással érhetjük el. A kezelés megkezdése előtt, valamint dózisemeléskor és a kezelés folytatása során a szérum nátriumszint monitorizálása szükséges. Modern szublingvális készítmények kezdődő dózisa nőknél 25 µg, férfiaknál 50 µg egyszeri alkalommal. A gyógyszert lefekvés előtt kell alkalmazni, a bevételt megelőző órától a következő 8 órában folyadékmegszorítás szükséges az akut vízretenció és hyponatraemia elkerülés céljából.

A dezmopresszin hatékonyságát nagy esetszámú randomizált tanulmányokból származó adatok támasztják alá, amelyek alapján a megfelelően beállított terápia mellett nő a zavartalan alvással eltöltött idő, az alvás minősége, az egészséggel kapcsolatos életminőség. A nocturiás epizódok felére csökkentése a férfiak 34, nők 46%-ánál volt elérhető (14).

A dezmopresszin terápia hyponatraemia kialakulásához vezethet. A gyógyszer hatására a nátrium változatlan szekréciója mellett víz retineálódik, amely során relatív dilúciós hyponatraemia jön létre, és a szérum ozmolaritás csökken. Incidenciája 7,4% körülire tehető (15). Hyponatraemia kialakulásának veszélye egyidejűleg szedett triciklikus antidepresszánsok, szerotonin visszavételgátlók, chlorpromazin, carbamazepin, loperamid, NSAID-ok esetén fokozódik.

65 évnél idősebb betegek esetén a kezelés csak különös körültekintéssel végezhető, a szérum nátriumszint szoros monitorizálása mellett. Minden beteget tájékoztatni kell a hyponatraemia előjeleire. Ide tartozik a fejfájás, hányinger, étvágytalanság, görcsök, súlygyarapodás, ödéma kialakulása. A kezelés szívbetegség, vesebetegség (<50 ml/perc kreatinin clearance) esetén nem alkalmazható. A szérum nátriumszint 136 mmol/l alá csökkenése esetén a kezelést fel kell függeszteni, a kezelés újraindítása az ionháztartás rendeződését követően egyedileg mérlegelendő.

■ **Altatószerek:** éjszakai vizeletet követően a visszaalvás elősegítése céljából alkalmazható, növelve ezzel a teljes alvással töltött időtartamot (Ajánlás szint C).

Polyuria kezelése

Globális polyuria esetén a kiváltó ok (diabetes mellitus, diabetes insipidus) specifikus belgyógyászati, primer pszichogén polydipsia esetén pszichiátriai kezelése szükséges. Folyadékbevitellel, diétával kapcsolatos és alvás higiénét javító életviteli tanácsok, valamint a visszaalvást segítő altatószerek ez esetben is hasznosak lehetnek.

Alsó húgyúti funkciózavarok kezelése

■ Viselkedésterápia: a korábbiakban ismertetett tevékenységek mellett a hólyagkapacitás hólyagtréninggel történő tudatos fokozása érhető el vizeleti naplókkal felügyelt, programozott vizelettartási és -ürítési napirend beállításával.

Gyógyszeres kezelés megválasztása az alsó húgyúti funkciózavar jellegétől függ.

Gyakori vizeléssel, sürgető késztetéssel társuló nocturia esetén detrusor izomrelaxációt és az alsó húgyutak szenzoros érzékenységének csökkentését célzó antimuszkarin (oxybutinin, trospium, tolterodin, solifenacin, darifenacin) gyógyszerek alkalmazhatóak (B-szintű ajánlás). A béta-3-agonista mirabegron antimuszkarin hatástalanság esetén és idősebb betegeknek jelent fontos alternatívát, azonban a gyógyszer a közlemény megírásakor Magyarországon még nem elérhető. Válogatott esetekben, antimuszkarin rezisztens detrusor túlműködés fennállásakor intradetrusorialis botulinum toxinterápia és neuromodulációs kezelések (sacralis, tibialis posterior) jönnek szóba.

■ Alfa-blokkoló gyógyszerek: A nocturiás panaszok mellett

jelentkező alsó húgyúti panaszok esetén alkalmazhatóak (B-szintű ajánlás).

■ 5-alfa-reduktáz-gátló kezelés nocturia mellé társuló közepes-súlyos-alsó húgyúti panaszok és >40 ml prosztata volumen esetén javasolt (C-szintű ajánlás).

■ PD5-inhibitorok alkalmazását nocturiás panaszok enyhítésére az Európai Urológus Társaság nem javasolja (B-szintű ajánlás).

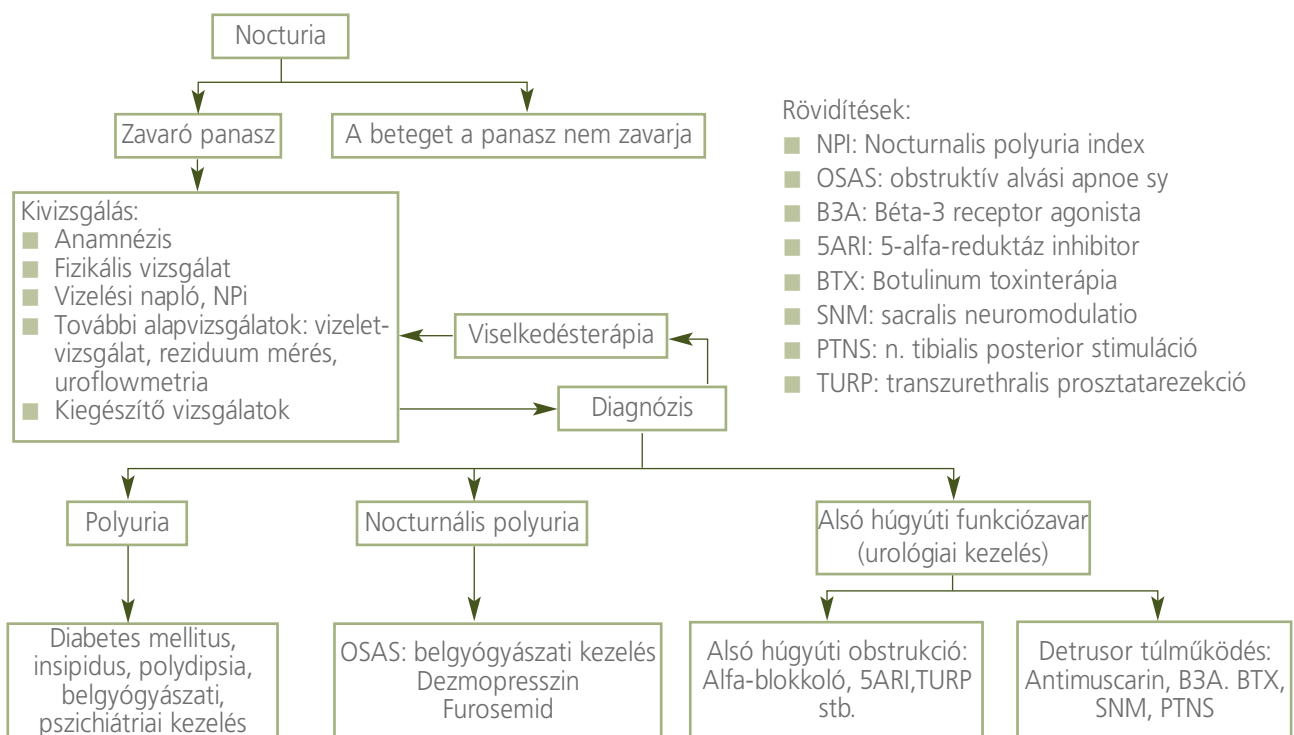
Nocturia háttérben felismert alsó húgyúti patológia

Nocturia háttérben felismert alsó húgyúti patológia (húgyúti infekció – térfoglalás), organikus alsó húgyúti obstrukció (konzervatív terápia ellenére panaszos BPH, húgycsőszűkület, kismedencei szervsüllyedés stb.) esetén specifikus műtéti terápia végzendő.

A fentebb részletezett diagnosztikus és kezelési lépéseket az 1. ábra foglalja össze.

Következtetések

A nocturia az életminőséget leginkább befolyásoló, multifaktoriális eredetű alsó húgyúti tünet. Magas prevalenciája és klinikailag jelentős mortalitást fokozó hatás ellenére mindmáig aluldiagnosztizált és alukezelt panasz. A háttérben meghúzódó ok felismerésével lehetőségünk van egyénre szabott kezelés megtervezésére, amelyhez a jelen közlemény összefoglaló útmutatót nyújt.



1. ÁBRA: NOCTURIA KIVIZGÁLÁSA ÉS KEZELÉSE

Irodalom

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003 Jan; 61(1): 37–49. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295\(02\)02243-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295(02)02243-4)
2. Bosch JL, Weiss JP. The prevalence and causes of nocturia. *J Urol* 2010; 184: 440–6. DOI: 10.1016/j.juro.2010.04.011
3. Batista-Miranda JE, Molinuevo B, Pardo Y. Impact of lower urinary tract symptoms on quality of life using Functional Assessment Cancer Therapy scale. *Urology* 2007 Feb; 69(2): 285–8. DOI: 10.1016/j.urology.2006.09.054
4. Dubeau CE, Simon SE, Morris JN. The effect of urinary incontinence on quality of life in older nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1325–33. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2006.00861.x
5. Tikkinen KA, Johnson TM 2nd, Tammela TL, et al. Nocturia frequency, bother, and quality of life: how often is too often? A population-based study in Finland. *Eur Urol* 2010; 57: 488–96. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.03.080
6. Middelkoop HA, Smilde-van den Doel DA, Neven AK. Subjective sleep characteristics of 1,485 males and females aged 50–93: effects of sex and age, and factors related to self-evaluated quality of sleep. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1996 May; 51(3): M108–15. PMID: 8630703
7. Stanley N. The underestimated impact of nocturia on quality of life. *European Urology* 2005; (Suppl 4): 17–19. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eursup.2005.07.002>
8. Nakagawa H, Niu K, Hozawa A. Impact of nocturia on bone fracture and mortality in older individuals: a Japanese longitudinal cohort study. *J Urol* 2010 Oct; 184(4): 1413–8. DOI: 10.1016/j.juro.2010.05.093
9. Ikehara S, Iso H, Date C, et al. Association of sleep duration with mortality from cardiovascular disease and other causes for Japanese men and women: the JACC study. *Sleep* 2009; 32: 295–301. PMID: PMC2647783
10. Gottlieb DJ, Punjabi NM, Newman AB, et al. Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Arch Intern Med* 2005; 165: 863–7. DOI: 10.1001/archinte.165.8.863
11. Weiss JP. Prevalence of nocturnal polyuria in nocturia. *J Urol* 2009; 181(Suppl 4): 538. DOI: 10.1016/S0022-5347(09)61518-4
12. Marshall SD, Raskolnikov D, Blanker MH. Nocturia: current levels of evidence and recommendations from the International Consultation on Male Lower Urinary Tract Symptoms. *Urology* 2015; 85: 1291–9. DOI: 10.1016/j.urology.2015.02.043
13. Sakalis VI, et al. Medical Treatment of Nocturia in Men with Lower Urinary Tract Symptoms: Systematic Review by the European Association of Urology Guidelines Panel for Male Lower Urinary Tract Symptoms. *Eur Urol* 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2017.06.010>
14. Van Kerrebroeck P, Rezapour M, Cortesse A. Desmopressin in the treatment of nocturia: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur Urol* 2007 Jul; 52(1): 221–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.01.027
15. Weatherall M. The risk of hyponatremia in older adults using desmopressin for nocturia: a systematic review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn* 2004; 23(4): 302–5. DOI: 10.1002/nau.20038

TÁMOGATÓ: FERRING MAGYARORSZÁG GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.