

Метформін і похилий вік: ефективний контроль глікемії та запобігання наслідкам старіння

Людство здавна проявляє інтерес до такого одвічного питання, як старіння людини, а точніше – збільшення тривалості активного життя. Звичайно, лікарі в різні періоди історії світової медицини працювали над пошуком препаратів, які ефективно впливали б на процеси старіння. Після 60 років успішного використання метформіну з'явилися дані, згідно з якими препарат не тільки поліпшує глікемічний контроль – у нього є й інші ефекти, які потребують подальшого вивчення. Незважаючи на те що вплив метформіну на клінічні наслідки старіння все ще здається теоретичним, результати досліджень із використанням клітинних і тваринних моделей, а також обсерваційних і пілотних клінічних випробовувань свідчать на користь сприятливого впливу метформіну на перебіг старіння.

Зростання частки населення похилого віку в поєднанні з більшою тривалістю життя та поширеністю численних хронічних захворювань призводять до соціально-економічних наслідків, а також до проблем у системі охорони здоров'я і в економічно розвинутих країнах, і в країнах із низьким рівнем життя. Очікується, що до 2050 року світова популяція старше 60 років досягне 2 млрд, тоді як у 2015 р. цей показник складав 900 млн. З них 125 млн були старше 80 років, а до 2050 року це число може вирости до 434 млн. При цьому 80% осіб житимуть у країнах із низьким та середнім рівнем доходу.

Похилий вік, інсулінорезистентність і запальні процеси асоціюються з такими неконтагіозними захворюваннями, як цукровий діабет (ЦД) 2 типу, серцево-судинні захворювання (ССЗ), рак, депресія, деменція, а також стареча астения, що супроводжується підвищеною уразливістю організму та різким погіршенням стану здоров'я.

Несприятливі прогнози щодо осіб старечого віку з мультиморбідною патологією (поєднанням декількох

патологічних станів) додатково обтяжуються психологічними й психічними проблемами (фізичними або когнітивними порушеннями). Усе разом це призводить до зниження якості життя пацієнтів, що старіють, підвищення ризиків повної втрати дієздатності, госпіталізації або смерті. Оскільки наше суспільство в цілому має тенденцію до старіння, зростає й актуальність досліджень із вивчення факторів, здатних збільшувати кількість активних років життя. Саме фармакологічна терапія з використанням таких відомих і водночас безпечних препаратів, як метформін, викликає неабиякий інтерес.

Метформін довів свою ефективність у профілактиці та лікуванні ЦД. На початковому етапі виконання Програми з профілактики діабету (Diabetes Prevention Program) ефективність метформіну в осіб віком >60 років не була очевидною (за результатами показників рівнів глюкози натще та глюкозотолерантного тесту). Однак більш тривале спостереження за пацієнтами з визначенням рівню HbA_{1c} для діагностики ЦД показало, що метформін

був ефективним у всіх вікових групах, у тому числі в осіб >60 років, в яких ризик розвитку ЦД зменшився на 21%.

Старіння та пов'язані з ним захворювання

Є різноманітні особистісні, культурні та соціальні погляди щодо поняття терміну «старіння» і того, хто ж має вважатися особами похилого віку. Використовуючи хронологічний вік, критерієм для літніх людей у США є вік ≥65 років, тоді як в Європі та інших частинах світу він складає ≥60 років. Загальноприйняті біологічні визначення старіння передбачають зниження здатності до регенерації пошкоджених тканин і погіршення процесів підтримання гомеостазу протягом тривалого часу, що призводить до функціональних відхилень та підвищеного ризику виникнення захворювань чи смерті. Проте ці критерії не беруть до уваги можливість нормального перебігу старіння або навіть старіння без розвитку захворювань.

Захворювання, які залежать від віку або асоційовані з ним

Для того щоби зрозуміти сутність процесу старіння та виявити шляхи впливу на нього, важливо визначити різницю між захворюваннями, що залежать від віку, та захворюваннями, з ним асоційованими. В основі залежних від віку захворювань, таких як ішемічна хвороба серця, цереброваскулярна патологія, ЦД 2 типу, остеопороз та хвороба Альцгеймера, лежать базові процеси старіння, хронічне ушкодження різноманітних структур у результаті хронічного запалення й порушення регуляції клітинного метаболізму. Показники смертності та захворюваності від цих патологій знаходяться в прямій кореляції з віком. Натомість, асоційовані з віком захворювання не обов'язково зумовлені саме старінням. Вони виникають у певному віці, проте з роками їх частота або зменшується, або збільшується менш динамічно. Прикладами таких захворювань є подагра, розсіяний склероз і велика частина онкопатологій.

Механізми старіння

Старіння – складний і багатфакторний процес. Для його пояснення можуть використовуватися фізіологічні та еволюційні теорії. Серед усіх механізмів старіння найбільша увага приділяється вивченню пошкодження дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) із перспективою інгібування або модифікації процесів, що допоможе зупинити або затримати старіння. Ендогенні джерела пошкодження ДНК включають реактивні

форми кисню (РФК), алкілювання і гідроліз, тоді як екзогенні передбачають вплив хімічних, ультрафіолетових та інших видів випромінювання. Наступним механізмом старіння на генетичному рівні є оксидативний стрес – процес, при якому вільні радикали пошкоджують ДНК, що, у свою чергу, впливає на трансляцію білка. Більшість даних щодо процесів старіння було отримано під час експериментів на тваринах зі збільшення тривалості їхнього життя. Блокування оксидативного стресу в старих піщанок (віком 15-18 міс) дозволило відновити певні функції до їхнього рівня на молодших стадіях життя, а саме 3-місячних тварин (було оцінено за допомогою лабіринтного тесту для оцінки тимчасової та просторової пам'яті).

Еволюційна теорія старіння передбачає пряму кореляцію збільшення числа мутацій від часу. У той час як спочатку механізми клітинної множинності дають можливість уникнути старіння й смерті, переповнення системи цими мутаціями провокує неефективну трансляцію білків, що знаходить своє відображення в старінні. Починаючи з клітинного рівня, все це веде до порушення функції цілого органу та проявляється в зниженні еластичності шкіри, схильності до новоутворень, зменшенні сили й витривалості, остеопорозі та багатьма іншими станами. Це, у свою чергу, може призвести до розвитку геріатричних синдромів, що супроводжуються збільшенням випадків старечої астенії, делірію та падінь.

Вплив метформіну на механізми старіння

Як відомо на сьогодні, механізми, через які метформін впливає на глікемічний контроль, включають неконкурентне інгібування мітохондріального ферменту гліцерофосфату дегідрогенази, який змінює гепатоцелюлярний окисно-відновний стан, пригнічуючи таким чином перетворення лактату і гліцерину в глюкозу та зменшуючи глюконеогенез у печінці. Як вже зазначалося вище, окрім впливу метформіну на глікемічний контроль цей препарат може впливати на механізми, пов'язані зі старінням (рис. 1). Наприклад, маркери запалення, такі як інтерлейкіни (ІЛ) і фактор некрозу пухлини, активують низку клітинних процесів, що призводять до пошкодження клітин і тканин. ІЛ-6 індукуює проліферацію фібробластів і синтез колагену, що веде до ремоделювання міокарду. Це також сприяє розвитку гіпертрофії міоцитів, зниженню скоротливої здатності та запуску апоптозу. Було продемонстровано, що шляхом супресії NF-κB через АМФ-активовані протеїнкінази наз-залежні шляхи метформін здатен змінювати перебіг запальних реакцій. Крім того, метформін зменшує утворення РФК завдяки впливу на зворотний потік електронів і мішень рапаміцину (mTOR), результатом чого є зменшення продукції супероксиду, що може індукувати пошкодження та мутації ДНК.

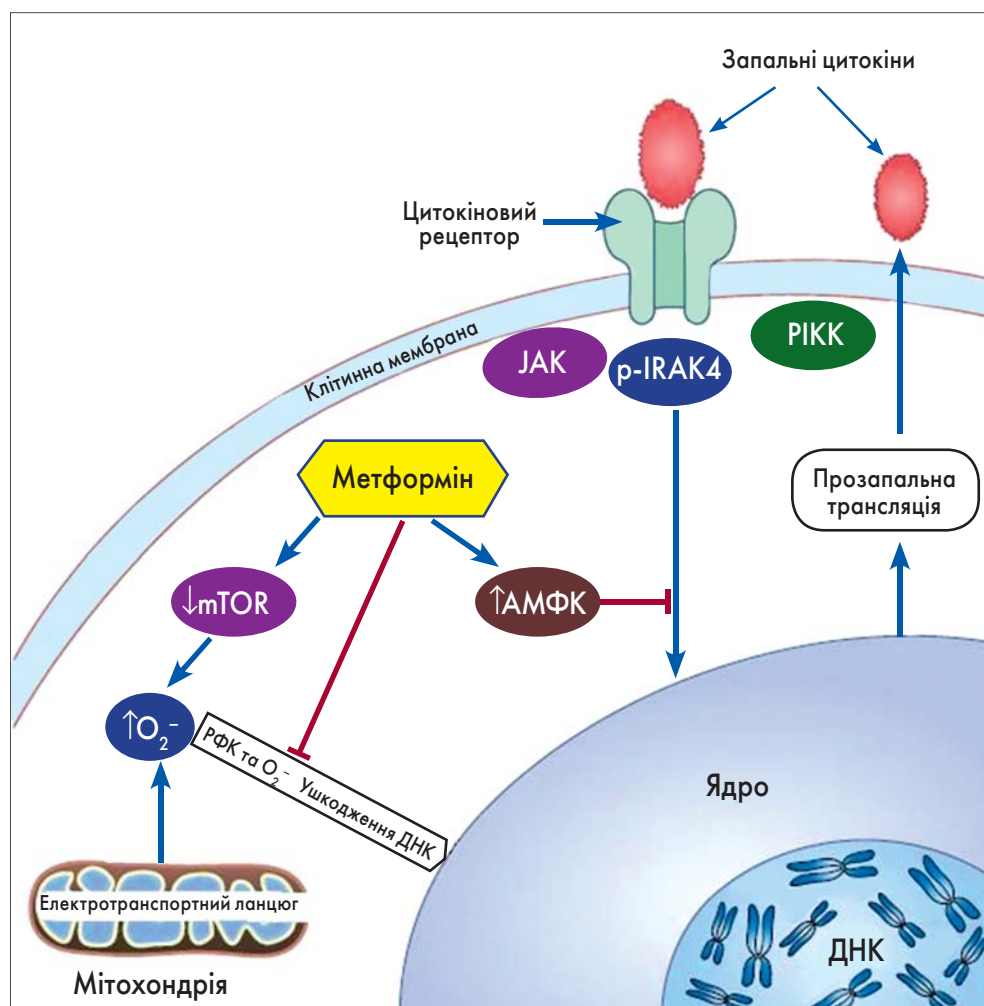


Рис. 1. Антивікові механізми метформіну: запобігання пошкодженню ДНК і запалення; активування АМФ-активованого протеїнкіназного сигнального шляху (АМФК), блокування трансляції ДНК, опосередкованої запальними цитокінами; запобігання пошкодженню ДНК гіперпродукцією супероксиду через прямий вплив на зменшення синтезу РФК, зворотний потік електронів та інгібування сигнальних шляхів mTOR

Примітки: IRAK4 – ІЛ-1-рецептор-асоційована кіназа 4; JAK – сигнальний шлях Янус кінази; O₂⁻ – супероксид; PI3K – фосфоінзитид-3-кіназа.

Вважається, що на процеси старіння також впливають високі концентрації керамідів у скелетних м'язах, призводячи до зниження проліферації міобластів, аберантної регуляції клітинного циклу й виникнення старіючого фенотипу міобласту. Дослідження на клітинах продемонстрували, що лікування метформіном стримує негативний вплив керамідів, таким чином запобігаючи старінню міобластів. Покращання стану тканин та їхніх функцій має особливе значення для людей похилого віку із саркопенічним ожирінням, кількість яких зростає.

Інші експериментальні моделі також вказують на те, що метформін здатен збільшувати тривалість життя, затримувати старіння, а також сприяти захисту певних тканин. Є дані на користь кардіопротекторних властивостей метформіну, які реалізуються завдяки стимуляції процесів ревазуляризації, зумовленої ішемією, через вплив на ендотеліальну синтазу оксиду азоту.

Нейропротекторна функція метформіну, як було продемонстровано на клітинних моделях, забезпечується завдяки зменшенню пошкодження нейронів і усуненню недостатності кисню та глюкози, що в подальшому збільшує термін існування нейронів і запобігає апоптозу. На моделі нейробластоми мишей метформін дав можливість нормалізувати клітинну проліферацію, зменшену в результаті прогресування ЦД, та диференціювання нейробластів у гіпокампі. Крім того, використовуючи модель інсулінорезистентності *in vitro*, було показано, що метформін здатен запобігати молекулярним і патологічним змінам, характерним для хвороби Альцгеймера.

Дослідження клінічних ефектів метформіну поза межами контролю глікемії розпочалися після виявлення його властивості зменшувати серцево-судинні ризики у хворих на ЦД. Відтоді зростає кількість досліджень, що свідчать про клінічні переваги метформіну, та цікавість до них. На рисунку 2 схематично зображено потенційні клінічні переваги метформіну при старінні.

Здоров'я серцево-судинної системи

Нещодавно проведено когортне дослідження за участю американських ветеранів старшої вікової групи, що страждали на ЦД 2 типу, показало, що метформін знижує в них ризик розвитку ССЗ. Так, ймовірність ССЗ зменшилася на 6% у порівнянні зі здоровими особами, на 18% — у тих, хто мав ризик старечої астениї, а також на 48% — у хворих із високим серцево-судинним ризиком. В іншому масштабному подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні було оцінено кардіометаболічні властивості метформіну в дорослих із ЦД 1 типу (протягом ≥ 5 років) і високим ризиком ССЗ. Середній вік учасників

дослідження склав $55,2 \pm 8,5$ року, 88% мали надмірну вагу або ожиріння. При оцінці товщини комплексу інтима-медіа сонної артерії (сурогатний маркер ССЗ) через 3 роки не спостерігалось відмінностей від отриманих первинних результатів. Проте на основі проведеного аналізу максимальної товщини комплексу інтима-медіа сонної артерії було виявлено зниження маси тіла, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, а також зменшення прогресування атеросклерозу. Ці результати свідчать про здатність метформіну зменшувати ризик ССЗ.

Зниження ваги

Деякі дослідження виявили невелику, але потенційно сприятливу для здоров'я втрату ваги на тлі лікування метформіном у хворих на ЦД, в осіб без ЦД, а також у тих, у кого спостерігалися фактори ризику. Метформін не визначений препаратом для боротьби з ожирінням, проте на практиці лікарі часто призначають його за показаннями, не зафіксованими в офіційній інструкції, пацієнтам з ожирінням та високим ризиком розвитку ЦД.

Запалення, ендотеліальна функція та ангіогенез

Метформін помірно знижує рівень С-реактивного білка, що визначається високочутливим методом, та покращує ендотеліальну функцію. І хоча ці зміни можуть бути частково зумовлені втратою ваги, метформін чинить додатковий вплив на перебіг запалення, ендотеліальну функцію та ангіогенез, що обґрунтовує переваги даного препарату в боротьбі проти процесів старіння. Показові дані було отримано під час пілотного плацебо-контрольованого дослідження (ПКД) за участю жінок без ЦД, в якому метформін, крім поліпшення показників судинної функції, покращив толерантність до фізичних навантажень: зменшив максимальну депресію сегмента ST, показник шкали Дюка й виникнення за грудиного болю. Ці знахідки додатково підкреслюють здатність метформіну знижувати ССЗ та його користь при застосуванні в якості додаткової терапії для зменшення факторів ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, у тому числі смерті. Проте, зважаючи на те, що такі ефекти найчастіше спостерігалися у хворих на ЦД, необхідні подальші дослідження щодо встановлення впливу метформіну на ризик ССЗ в осіб без ЦД.

Психологічне здоров'я

Депресія

В одному з ПКД, проведених у Китаї за участю хворих на ЦД 2 типу та депресію легкого чи середнього ступеня, метформін сприяв покращанню симптомів депресії, що, можливо, було пов'язано з хорошим глікемічним

контролем. Враховуючи велику поширеність депресії в літніх людей, ці результати вважаються доволі вагомими.

Когнітивна функція

Також є свідчення щодо впливу метформіну на когнітивні процеси. Обсерваційні дослідження вказують на регресію легких когнітивних розладів (ЛКР) і проявів деменції серед хворих на ЦД, що приймають метформін, у порівнянні з тими, хто використовує інші лікарські засоби або зовсім не вживає гіпоглікемічні препарати. Наприклад, дослідження, проведене в Тайвані за участю осіб віком ≥ 50 років, виявило, що призначення метформіну значуще знижує ризик розвитку деменції порівняно з тими, хто його не приймав. В іншій роботі вчені оцінювали результати 365 учасників у віці ≥ 55 років, отриманих в довготривалому Сінгапурському дослідженні з вивчення процесів старіння. Було показано, що використання метформіну пов'язано з меншим ризиком виникнення ЛКР.

Ще в одному дослідженні на Тайвані було проаналізовано інформацію бази даних щодо страхування 67 731 особи; виявлено, що ризик деменції на тлі прийому метформіну був нижче за такий при використанні інших гіпоглікемічних препаратів. Однак необхідно зазначити, що через обсерваційний характер дизайну наукової роботи і незважаючи на спроби адаптації моделей по відношенню до таких характеристик, як вік, освіта, тривалість ЦД, ССЗ та інших факторів ризику, їхній вплив на неточність результатів досліджень залишається ймовірним.

Разом із тим, незважаючи на певні обмеження, нещодавнє пілотне клінічне дослідження підтвердило отримані раніше результати щодо здатності метформіну поліпшувати когнітивні процеси в осіб і без ЦД. 80 хворих віком 55-90 років із мнесичними ЛКР, яким не проводилося лікування ЦД, були рандомізовані для прийому метформіну або плацебо й обстежені протягом 12 місяців. Пацієнти, яким було призначено метформін, продемонстрували клінічне покращання в ході тесту вибіркового нагадування (Selective Reminding Test) навіть після їх розподілу за вихідними даними шкали оцінки хвороби Альцгеймера — когнітивної субшкали (ADAS-cog).

З іншого боку, висловлюються занепокоєння щодо можливого несприятливого впливу метформіну на пізнавальну функцію в осіб похилого віку. Дослідники повідомили про погіршення агрегації білка тау в поєднанні з патологічною поведінкою або порушенням просторової пам'яті та гостроти зору на моделях мишей літнього віку. Нещодавно було опубліковано результати аналізу когнітивної функції у хворих, які лікувалися метформіном протягом 8-10 років. І хоча думку про переваги тривалої терапії метформіном не було підтверджено, не встановлено й її негативного впливу.

Фізична функція

Як уже зазначалося, на підтримку використання метформіну для корекції функціональних порушень виступає потенційно ефективне призначення його хворим із саркопенічним ожирінням завдяки здатності метформіну впливати на скелетні м'язи. На сьогодні під питанням залишається властивість метформіну підсилювати фізичні функції та мобільність літніх

людей чи запобігати їх зниженню. Однак в обсерваційному дослідженні метформін продемонстрував схильність до зменшення розвитку старечої астениї та інших супутніх захворювань, асоційованих із віком.

Метформін є безпечним препаратом для застосування в пацієнтів старшої вікової групи

Метформін успішно застосовується для тривалого лікування літніх людей і є препаратом першої лінії терапії ЦД 2 типу. Він також може призначатися довготривалими курсами для запобігання розвитку ЦД. Для пацієнтів, які раніше ніколи не отримували метформін, безпечним вважається його початкове призначення в дозі 500 мг на добу з подальшим повільним титруванням до цільової дози 1000 мг 2 р./день (щоби впевнитись у толерантності хворого до нього) за умови, що швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) дорівнюється >45 мл/хв⁻¹ [1,73 м]⁻². У цих пацієнтів важливо проводити контроль функції нирок, а за умови появи ознак захворювання нирок (наприклад, якщо в сироватці крові виявляється раптове підвищення креатиніну) необхідно відмінити метформін. Після корекції стану прийом препарату може бути відновлений доти, доки ШКФ залишається >30 мл/хв⁻¹ [1,73 м]⁻².

Тривають дискусії щодо побічної дії метформіну, зокрема такої, як розвиток лактоацидозу. Проте частота виникнення небажаних реакцій настільки мала, що в більшості клінічних випадків профілактичний підхід полягає в тимчасовому утриманні від призначення метформіну в стаціонарних умовах, на тлі гострого пошкодження нирок, за необхідності проведення досліджень із використанням йодовмістних контрастних речовин, або в разі розвитку гострих тяжких захворювань, що супроводжуються гіпоксією (усі вони збільшують ризик лактоацидозу), після чого терапію метформіном відновлюють.

Отже, крім впливу на глікемічний профіль та запобігання наслідкам ЦД, метформін має плейотропні ефекти щодо впливу на деякі механізми старіння. Дослідження на культурах клітин і тваринах виявили, що метформін пригнічує процеси старіння завдяки впливу на запальні маркери, NF- κ B, РФК і mTOR, таким чином зменшуючи пошкодження ДНК. Крім того, метформін знижує церамід-залежне ураження міобластів. Обсерваційні дослідження показали, що метформін знижує в пацієнтів ризик розвитку ССЗ, раку, депресії і старечої астениї, а пілотні виявили потенційну дію метформіну щодо зменшення ЛКР. У майбутніх дослідженнях слід оцінити здатність метформіну знижувати рівень загальної смертності, смертності від ССЗ, інсульту, а також — запобігти розвитку залежних від віку захворювань або уповільнити їх розвиток та поліпшити фізичні або когнітивні функції. З огляду на високий профіль безпеки та тривалий досвід використання метформіну, він може стати фармакологічною зброєю в боротьбі проти поліморбідності та старіння як у хворих на ЦД, так і в осіб без нього.

Valencia W.M., Palacio A., Tamariz L., Florez H.
Metformin and ageing: improving ageing outcomes beyond glycaemic control. Diabetologia. 2017 Sep; 60(9):1630-1638.

Реферативний переклад з англ.
Тетяни Радіонової

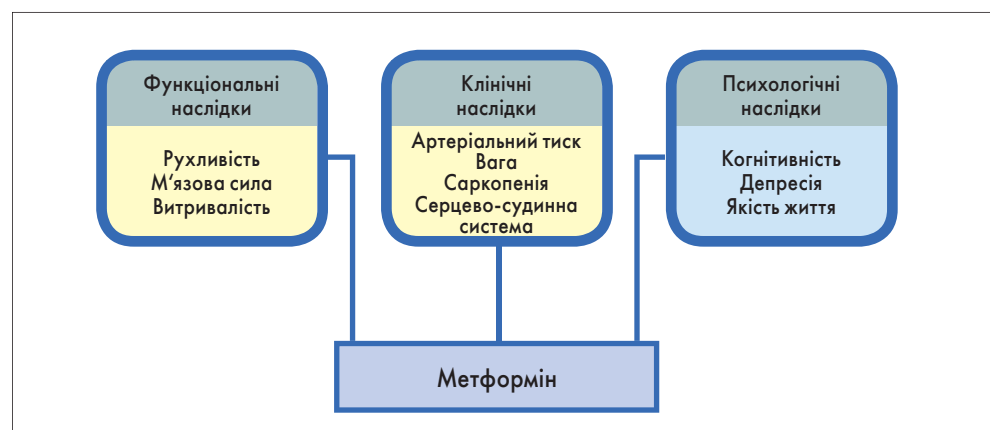


Рис. 2. Потенційні клінічні точки прикладення дії метформіну, крім забезпечення глікемічного контролю

Сіофор®

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

МЕТФОРМІН... – ОПТИМАЛЬНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПОЧАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ ЦД 2 ТИПУ¹

Зменшує продукцію глюкози печінкою²

**Сповільнює всмоктування глюкози
в кишечнику²**

**Покращує утилізацію глюкози
тканинами²**

**Понижує рівень загального
холестерину, ХС ЛПНЩ
та тригліцеридів²**

**Покращує активність
усіх відомих
транспортерів глюкози²**



Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить метформіну гідрохлориду 500 мг або 850 мг або 1000 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Антидіабетичні препарати. Гіпоглікемізуючі препарати за винятком інсулінів. Бігуаніди. Метформін. Код АТХ А10В А02.

Механізм дії. Для метформіну зумовлена трьома механізмами:

1) зменшення продукції глюкози у печінці за рахунок пригнічення глюконеогенезу та гліколізу;
2) підвищення чутливості м'язів до інсуліну, покращення захоплення глюкози периферичними тканинами та її утилізації;
3) уповільнення всмоктування глюкози в кишечнику.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену за рахунок впливу на глікогенсинтазу. Метформін покращує функціональну активність усіх відомих на даний час видів транспортерів глюкози (GLUT).

Метформін належить до групи бігуанідів, що володіють антигіперглікемічною активністю та сприяють зниженню рівня глюкози у крові як натще, так і після вживання їжі. Препарат не стимулює продукцію інсуліну, тому не сприяє гіперглікемію.

Метформін чинить сприятливий дію на обмін жирів, а саме – його застосування у терапевтичних дозах знижує рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів.

Показання для Сіофору® 500 та 850: Лікування цукрового діабету II типу у дорослих та дітей віком старше 10 років, особливо при наявності надлишкової маси тіла, при неефективності дієтої та фізичного навантаження.

Для дітей віком старше 10 років Сіофор® 500 можна застосовувати у якості монотерапії або у комбінації з інсуліном.

Показання для Сіофору® 1000. Цукровий діабет II типу при неефективності дієтої та режиму фізичного навантаження, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла;

- як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами, або сумісно з інсуліном для лікування дорослих.

- як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років та підлітків.

Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом II типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтої.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (лактацидоз, діабетичний кетоацидоз), діабетична прекома. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв). Гострі стани, здатні негативно вплинути на функцію нирок, наприклад, дегідратація, тяжке інфекційне захворювання, шок. Гострі або хронічні захворювання, здатні спричинити гіпоглікемію, наприклад, декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок. Печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм.

Побічні реакції. Порушення з боку травного тракту. Дуже часто: нудота, блювання, діарея, біль у животі, втрата апетиту, металевий присмак у роті, метеоризм. Ці явища найчастіше виникають на початку лікування та у більшості випадків минають самовільно. З метою їх профілактики дозу метформіну слід розподіляти на 2-3 прийоми і застосовувати під час або після їди. Повільне збільшення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту.

Виробник. Сіофор® 1000 – Берлін-Хемі АГ/Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінікер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина/Лейпцигер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

Виробник. Сіофор® 500 та Сіофор® 850 – Берлін-Хемі АГ. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінікер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

За детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Сіофор, затвердженої наказом МОЗ України №853 від 14.12.15, зі змінами, затвердженими Наказом МОЗ України 11.05.2018 №907 П.п. №UA/3734/01/03, П.п. №UA/3734/01/02, П.п. №UA/3734/01/01

1. Адаптовано з: Standards of Medical Care in Diabetes—2017, Diabetes Care Volume 40, Supplement 1, January 2017, S1-S135.

2. Інструкція для медичного застосування препарату Сіофор зі змінами від 11.05.2018.

Інформація про рецептурний лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

Представництво в Україні – Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»

Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**