

# Практичні аспекти досягнення ефективності інсулінотерапії

23-25 квітня, за підтримки ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка» (м. Київ) і разом з Асоціацією ендокринологів України та Міністерством охорони здоров'я України, відбулося чергове засідання науково-освітнього проекту «Школа ендокринолога» (далі – Школа). У зв'язку з протиепідемічною ситуацією через COVID-19 захід було вирішено провести в режимі онлайн. Попри незвичний формат, ця подія, як завжди, привернула до себе величезну увагу вітчизняних фахівців цієї галузі практичної медицини. Адже Школа дає можливість поповнити знання, підвищити рівень умінь в області новітніх методів лікування, діагностики й профілактики патології ендокринної системи та супутніх захворювань.

Увазі аудиторії, яку склали лікарі з різних куточків України, було представлено низку доповідей щодо ведення пацієнтів із різноманітними ендокринологічними розладами. Левова частка виступів стосувалася діабетології. Практичним аспектам досягнення ефективності терапії в пацієнтів, які отримують інсулін, присвятила свою доповідь старша наукова співробітниця відділу діагностики та лікування метаболічних захворювань Державної наукової установи «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», кандидат медичних наук Яніна Андріївна Саєнко.



Я.А. Саєнко

Основою доповіді став реальний клінічний випадок за участю пацієнта з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. Інтерактивна методологія оцінки ефективності та розробки плану інтенсифікації лікування дала слухачам можливість глибше зрозуміти, як правильно застосувати міжнародні настанови, рекомендації та результати контрольованих клінічних досліджень на практиці.

## Клінічний випадок

Чоловік, 55 років, зріст – 184 см, вага – 90 кг. Хворіє на ЦД 2 типу протягом 12 років. Супутні захворювання включають діабетичну ретинопатію, непроліферативну стадію, геморагічну форму ОУ; хронічну хворобу нирок (ХХН) II ст. (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) – 66 мл/хв); діабетичну периферичну полінейропатію; гіпертонічну хворобу II стадії.

На момент госпіталізації пацієнт отримував НПХ-інсулін: 18 Од уранці та 16 Од увечері. Пероральна цукрознижувальна терапія включала метформін 2000 мг/добу, емпагліфлозин 10 мг/добу та вілдаглітин 100 мг/добу.

Глікемічний профіль на момент поступлення в стаціонар: глюкоза плазми натще (ГПН) – 8,4 ммоль/л; постпрандіальна глюкоза плазми (ППГ) – 9-11 ммоль/л; глікований гемоглобін (HbA<sub>1c</sub>) – 8,5%. Через скарги пацієнта на посилену пітливість уночі був оцінений рівень глікемії о 3-й год ночі, який становив 2,2-3,4 ммоль/л. Отримані цифри відображають, з одного боку, недостатній контроль глікемії, а з іншого – схильність до гіпоглікемії, переважно вночі.

Беручи до уваги характеристики та анамнез пацієнта, були обрані наступні глікемічні цілі: HbA<sub>1c</sub> <7%; ГПН 4,4-7,2 ммоль/л, ППГ <10 ммоль/л.

## 2. Урахування можливих ризиків терапії

Ніхто не ставить під сумнів той факт, що правильно підібрана та відгитрована доза інсуліну достовірно знижує рівень глікемії та показники HbA<sub>1c</sub>. Доведено, що зниження рівня HbA<sub>1c</sub> на кожен 1% супроводжується зниженням ризику макросудинних ускладнень на 14%, а мікросудинних – на 37%. При цьому покращується якість життя пацієнта та зменшується вартість лікування, оскільки кошти не витрачаються на корекцію ускладнень [2].

Водночас занадто жорсткий глікемічний контроль підвищує ризик частих гіпоглікемії, симптоми включають тремтіння, пітливість, дратівливість, тахікардію і сплутаність свідомості та супроводжуються неабияким страхом, що напрями впливає на прихильність пацієнтів до лікування. Хворі перестають дотримуватися рекомендацій, що призводить до виникнення гострих і хронічних ускладнень ЦД.

Ще одна категорія короткострокових ускладнень гіпоглікемії, про яку лікарі часто забувають у своїй рутинній практиці, пов'язана з впливом гіпоглікемії на стан свідомості та здатність керувати транспортом. Гіпоглікемія підвищує ризик ДТП, наслідком якої можуть бути інвалідазації та навіть смерті.

Довгострокові ускладнення гіпоглікемії включають рецидивуючу та приховану гіпоглікемію, розвиток рефрактерного діабету та збільшення частоти серцево-судинних подій, зокрема серцевої автономної нейропатії, ішемії міокарда, смертельної аритмії та стенокардії. Дослідження ADVANCE та ORIGIN показали, що тяжка гіпоглікемія була асоційована з підвищеним ризиком серйозних серцево-судинних катастроф: основних макросудинних і крупних мікросудинних подій, смертності від усіх причин, серцево-судинної та аритмічної смерті (всі р<0,001). Ці дані відображені на рисунку 1 [3, 4].

На тлі тривалих і частих гіпоглікемії розвивається ще одне ускладнення, яке хоч і не несе прямої загрози життю пацієнтів, але неабияк впливає на якість їхнього життя. Йдеться про деменцію та когнітивні розлади, що ускладнюють соціальну адаптацію хворих на ЦД та впливають не лише на їхній стан і комплаєнс, але й на життя їхніх родин.

Таким чином, ефективність інсулінотерапії (ІТ) оцінюється не стільки досягненням глікемічних цілей, скільки балансом між контролем глікемії та пов'язаним із цим ризиком гіпоглікемії (рис. 2).

## 3. Вибір виду інсуліну з оптимальним співвідношенням ефективності та безпеки

Оскільки лікування НПХ-інсуліном не забезпечило належного глікемічного контролю та викликало епізоди

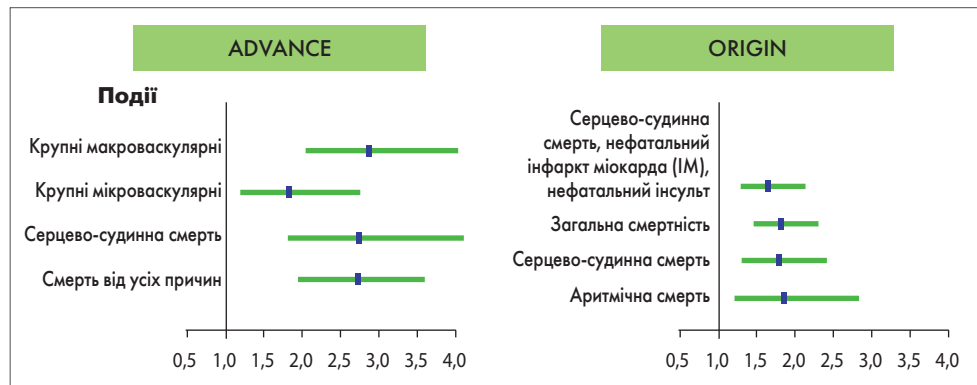


Рис. 1. Вплив тяжкої гіпоглікемії на частоту серйозних подій та смерті пацієнтів із ЦД (дослідження ADVANCE та ORIGIN [3,4])

Цільовий рівень HbA <sub>1c</sub> , %	Категорія пацієнтів
<7	Для більшості не вагітних дорослих пацієнтів
<6,5	Вибірково для окремої категорії пацієнтів: <ul style="list-style-type: none"> <li>нетривалий перебіг ЦД;</li> <li>ЦД 2 типу тільки на метформіні і корекції способу життя;</li> <li>довга очікувана тривалість життя;</li> <li>відсутність ССЗ</li> <li>якщо є можливість досягти без значних гіпоглікемії або інших побічних ефектів терапії</li> </ul>
<8	Для пацієнтів із: <ul style="list-style-type: none"> <li>тяжкими гіпоглікеміями в анамнезі;</li> <li>короткою очікуваною тривалістю життя;</li> <li>наявністю мікро- та макросудинних ускладнень;</li> <li>тяжкими супутніми захворюваннями;</li> <li>якщо цілі досягти важко, незважаючи на навчання самоконтролю діабету, відповідний моніторинг рівня глюкози та ефективні дози цукрознижувальних препаратів включно з інсуліном</li> </ul>

Показник	Критерій
HbA <sub>1c</sub>	<7%
ГПН	4,4-7,2 ммоль/л
ППГ	<10 ммоль/л

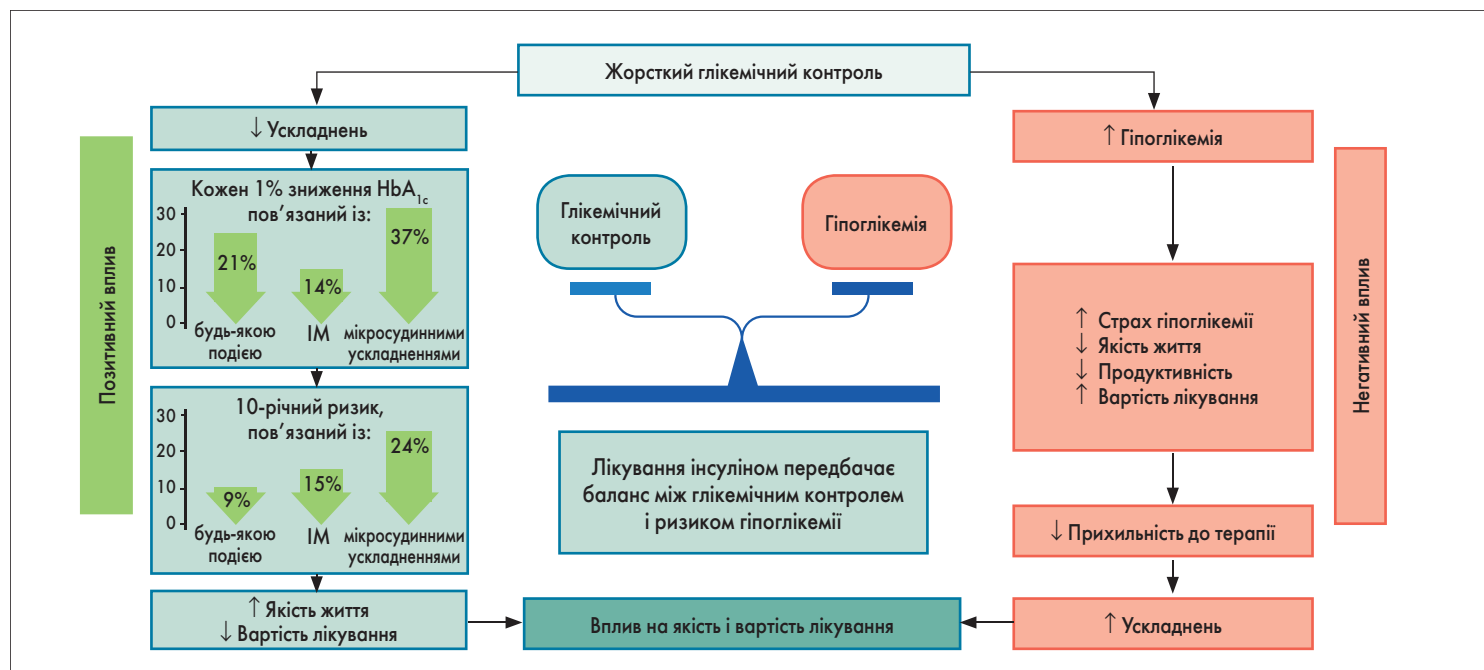


Рис. 2. Вплив жорсткого глікемічного контролю на перебіг та наслідки ЦД

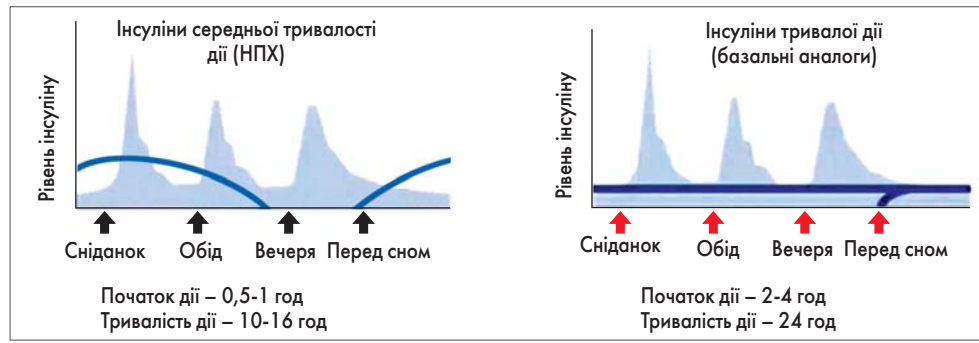


Рис. 3. Фармакокінетичні властивості інсулінів

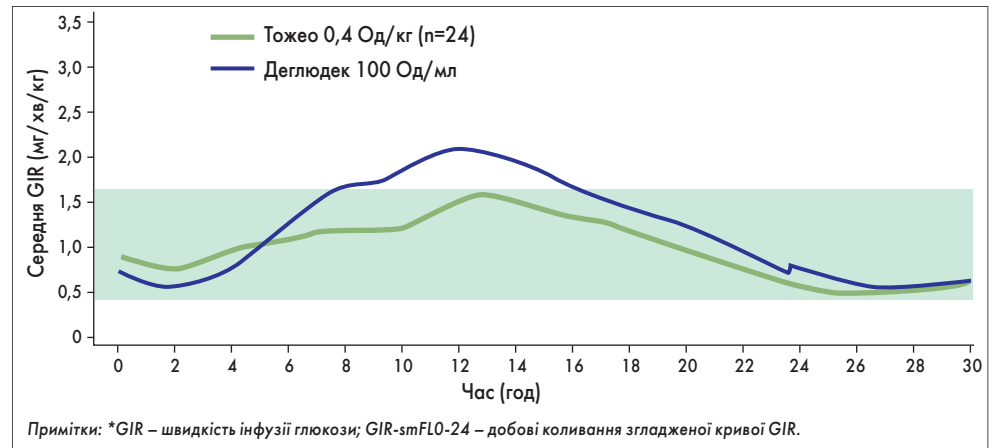


Рис. 6. Профілі GIR\* за рівня дози 0,4 Од/кг/добу в стаціонарному стані в пацієнтів із ЦД [7]

Досліджувана група	Кількість пацієнтів, які досягли рівня	
	HbA <sub>1c</sub> ≤7,5%	ГПН ≤5,5-7,0 ммоль/л
Інсулін гларгін	49,5%	47,2%
НПХ-інсулін	21,8%	26,4%
p	<0,05	<0,05

гіпоглікемії, необхідно підібрати базальний інсулін, який допоміг би досягти цільових показників глікемії, мав зручний режим введення та зменшував ризик гіпоглікемії.

Звичайно, йдеться про базальні аналоги інсуліну, перевагою яких є стабільна дія протягом доби, що забезпечується їхніми фармакокінетичними властивостями (рис. 3).

Переваги інсулінів тривалої дії підтверджено в низці досліджень. Так, у 2011 р. в Україні було проведено 6-місячне порівняльне клініко-економічне оцінювання (IDEAL) застосування інсуліну гларгіну та інсуліну НПХ у 349 пацієнтів із ЦД 2 типу в умовах реальної клінічної практики на базі 30 медичних центрів. Результати роботи показали, що інсулін гларгін сприяє достовірно кращій компенсації в пацієнтів із ЦД 2 типу проти НПХ-інсуліну: інсулін гларгін дав можливість 47,2% пацієнтів досягнути цільових рівнів HbA<sub>1c</sub> 49,5% та ГПН. У той час як у пацієнтів, які отримували інсулін НПХ, ті самі показники становили лише 21,8 та 26,4% відповідно. Загальні показники контролю глікемії, отримані в ході спостережного оцінювання IDEAL, відображені в таблиці 3 [5].

Ще однією перевагою інсуліну гларгіну над інсуліном НПХ у пацієнтів із ЦД 2 типу, яку було виявлено в дослідженні IDEAL, є менший ризик виникнення

гіпоглікемії усіх видів, зокрема нічну та тяжку гіпоглікемію, від якої найчастіше помирають пацієнти на ІТ. Більш детально статистичні дані представлені на рисунку 4 [5].

Отже, стає очевидним, що доцільно надати перевагу аналоговим інсулінам. Результати дослідження DELIVER, в якому оцінювали безпеку базальних аналогів інсуліну, показали, що застосування аналогів інсуліну II покоління супроводжувалося достовірно нижчим ризиком гіпоглікемії, пов'язаною з госпіталізацією та відвідуванням відділень невідкладної допомоги, якщо порівняти з препаратами I покоління [6].

Необхідно взяти до уваги, що ці результати стосуються пацієнтів із помірною та тяжкою ХХН, атеросклеротичними ССЗ та літніх осіб (рис. 5). Усі згадані стани ускладнюють перебіг ЦД та потребують особливого підходу до лікування, тому застосування аналогів інсуліну II покоління в подібних клінічних ситуаціях є більш ніж обґрунтованим [6].

#### 4. Вибір оптимального аналогового інсуліну II покоління

Передусім треба оцінити фармакокінетичні особливості потенційних препаратів інсуліну. У ході дослідження було виявлено, що гларгін-300 (Тожео СолоСтар) характеризується більш стабільним профілем дії та меншою варіабельністю глікемії протягом дня порівняно з деглюдеком 100 Од/мл. Профілі обох препаратів відображені на рисунку 6 [7].

GIR-smFL0-24 (первинна кінцева точка) були достовірно нижчими на тлі застосування Тожео СолоСтар проти деглюдеку 100 Од/мл через 8 днів. Таким чином, як порівняти з деглюдеком 100 Од/мл, Тожео СолоСтар має на 20% меншу варіабельність протягом доби (p=0,047) [7].

Усі практикуючі лікарі мають пам'ятати, що перші 12 тиж ІТ, протягом яких

відбувається основне нарощування дози, у хворих на ЦД 2 типу є критичними. Цей період супроводжується не лише найбільшим зниженням HbA<sub>1c</sub>, але й найвищим ризиком виникнення гіпоглікемії, які в період старту та титрації терапії зменшують безпеку та прихильність пацієнта до лікування і перешкоджають досягненню цільового рівня HbA<sub>1c</sub>.

Згідно з результатами дослідження BRIGT виникнення гіпоглікемії протягом періоду титрації подвоює ризик гіпоглікемії в майбутньому, тому зниження цього ризику на першому етапі ІТ має вирішальне значення. Гларгін-300 Од/мл, проти деглюдеку-100 Од/мл, ефективно й достовірно знижує HbA<sub>1c</sub> з меншим ризиком гіпоглікемії під час періоду титрації. При цьому частота всіх гіпоглікемії, у тому числі тяжких та нічних, знижується практично вдвічі (43%; p=0,0381) [7].

Щодо порівняльної ефективності цих двох аналогових інсулінів, то на 24% більше пацієнтів на Тожео СолоСтар досягли цільового HbA<sub>1c</sub> <7% без гіпоглікемії порівняно з інсуліном деглюдек-100 у період титрації (рис. 7) [7].

Таким чином, було прийняте рішення перевести пацієнта на інсулін гларгін-300 (Тожео СолоСтар).

#### 5. Старт та титрація дози інсуліну

Пацієнту було призначено таке лікування: Тожео СолоСтар (виробник «Санofi-Авентіс Дойчланд ГмбХ», Німеччина) – 27 Од/добу, метформін – 2000 мг/добу, емпагліфлозин – 10 мг/добу та відлагліптин – 100 мг/добу. Початкова доза Тожео СолоСтар має бути на 20% меншою від загальної добової попереднього інсуліну, тому терапія починалася з 27 Од 1 раз на добу.

Була обрана проста, ефективна та безпечна схема титрації Тожео СолоСтар, яка полягала в контролі рівня ГПН 1 раз на день та додаванні або відніманні 1 Од інсуліну до досягнення цілі ГПН. Тобто якщо:

- ГПН >7,2 ммоль/л – додаємо 1 Од;
- ГПН 4,4-7,2 ммоль/л – дозу не змінюємо;
- ГПН <4,4 ммоль/л – дозу зменшуємо на 1 Од.

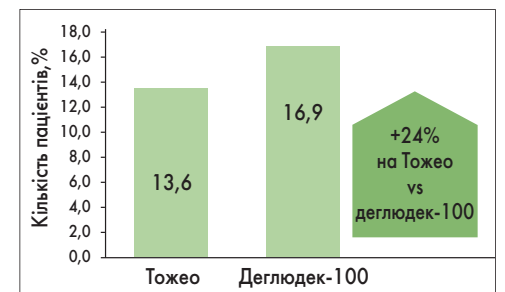
#### 6. Оцінка результатів лікування

За період титрації, який тривав 8 тиж, доза інсуліну була збільшена до 32 Од/добу. Глікемічний профіль відповідав глікемічним цілям, зокрема: ГПН – 5,8 ммоль/л, ППГ – до 8,7 ммоль/л, HbA<sub>1c</sub> – 6,9%, гіпоглікемії не спостерігалося.

Пацієнт був переведений на амбулаторне лікування з наступними рекомендаціями:

- Дотримання дієти.
- Регулярні фізичні навантаження.
- Продовження терапії.
- Самоконтроль ГПН.
- Самоконтроль ППГ.
- Контроль HbA<sub>1c</sub> через 3 місяці.

На етапі підтримувального лікування, яке відбувалося в умовах епідемії COVID-19, дозу Тожео СолоСтар було підвищено до 34 Од/добу. Корекція відбувалася

Рис. 7. Пацієнти, які досягли цільового HbA<sub>1c</sub> без гіпоглікемії на 12-й тиж дослідження

в режимі віддаленої консультації, на основі самостійних вимірів ГПН та ППГ.

Отже, безпечна та ефективна ІТ є абсолютно реальною. З одного боку, перешкодами з боку пацієнта є недостатній рівень навчання, самоконтролю та прихильності до лікування. Останні статистичні дані показали, що в Україні 1 пацієнт із ЦД використовує в середньому на добу лише 0,4 тест-смужки. З іншого боку, неповне розуміння алгоритмів лікування та страх лікарів перед гіпоглікеміями призводять до неналежної титрації та, як наслідок, недостатньої дози інсуліну. Це підтверджується різницею в середньодобових дозах інсуліну між Україною (40 Од) та країнами Європи (65 Од).

Вирішенням усіх цих проблем може стати інсулін Тожео СолоСтар, зручність застосування якого 1 раз на добу забезпечує належний комплаєнс у пацієнтів, а ефективно досягнення глікемічних цілей і низький ризик виникнення гіпоглікемії нівелюють тривогу лікаря щодо питань безпеки.

#### Література

1. The American Diabetes Association's (ADA's) Standards of Medical Care in Diabetes, 2018. Diabetes Care 2018 Jan; 41(Supplement 1): S1-S2. Режим доступу: <https://doi.org/10.2337/dc18-Sint01>
2. Lee L.J., Li Q., Reynolds M.W., Pawaskar M.D., Corrigan S.M. Comparison of utilization, cost, adherence, and hypoglycemia in patients with type 2 diabetes initiating rapid-acting insulin analog with prefilled pen versus vial/syringe. J Med Econ. 2011;14(1):75-86. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/212318633>
3. Simon R. Heller, DM, FRCP and on behalf of the ADVANCE Collaborative Group. A Summary of the ADVANCE Trial. Diabetes Care 2009 Nov; 32(suppl 2): S357-S361. Режим доступу: [https://care.diabetesjournals.org/content/41/Supplement\\_1/S1](https://care.diabetesjournals.org/content/41/Supplement_1/S1)
4. The ORIGIN Trial Investigators. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. N Engl J Med 2012; 367:319-328. Режим доступу: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1203858>
5. Бездетко Н.В., Кириченко О.Н. Фармако-економічний аналіз застосування інсуліну гларгін при сахарному діабеті 2 типу в умовах реальної клінічної практики в Україні // Міжнародний ендокринологічний журнал 3 (59) 2014. Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/38674>
6. Sean D. Sullivan, Charlie J. Nicholls, Rishab A. Gupta et al. Comparable glycaemic control and hypoglycaemia in adults with type 2 diabetes after initiating insulin glargine 300 units/mL or insulin degludec: The DELIVER Naive D real-world study. Diabetes Obes Metab. 2019 Sep; 21(9): 2123-2132. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6771831/>
7. Bailey TS, et al. Morning administration of 0.4 U/kg/day insulin glargine 300 U/mL provides less fluctuating 24-hour pharmacodynamics and more even pharmacokinetic profiles compared with insulin degludec 100 U/mL in type 1 diabetes. Diabetes Metab. 2018;44:15-21

Підготувала Ганна Кирпач

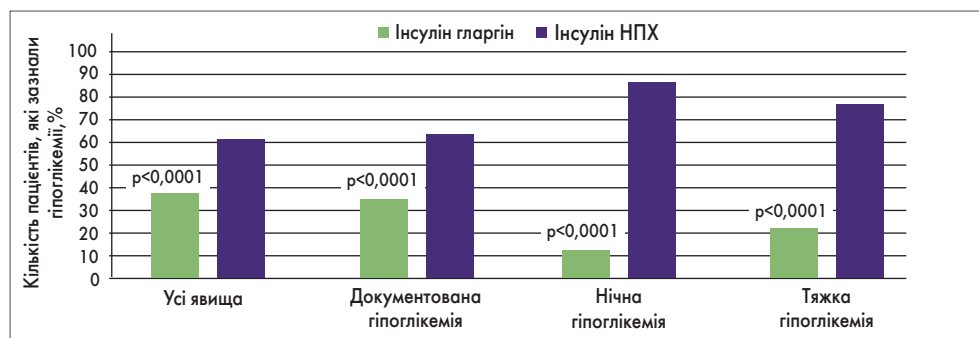


Рис. 4. Порівняльна частота виникнення гіпоглікемії у пацієнтів, які отримували інсулін НПХ та гларгін (IDEAL) [5]

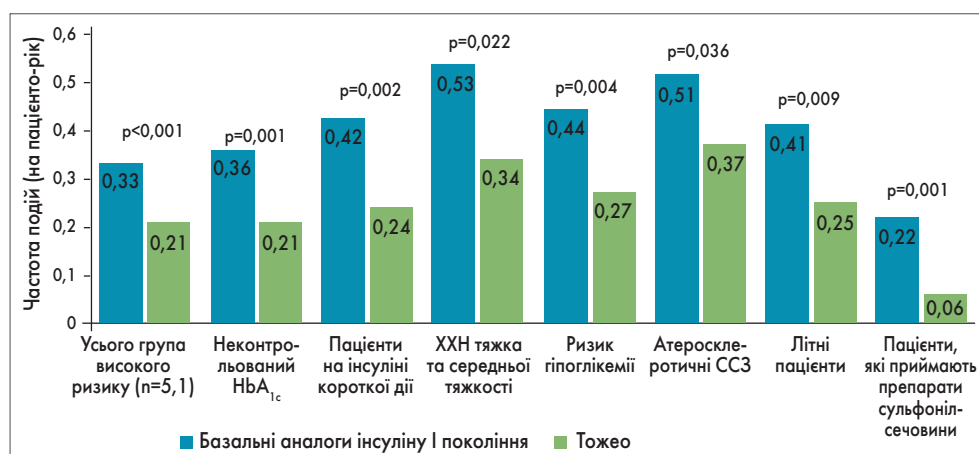


Рис. 5. Частота виникнення гіпоглікемії, пов'язаної з госпіталізацією / візитом до лікаря через 12 міс [6]

## Діабетологія

## Тиреоїдологія

## Метаболічні розлади



№ 2 (50) 2020 р.

15 000 примірників\*  
Передплатний індекс 37632



Академік НАМН України,  
професор  
**Микола Тронько**

**Школа ендокринолога:  
новий формат, сучасні дані  
та практичні рекомендації**

Читайте на сторінці **15**



Доктор медичних наук

**Олеся Зінич**

**Агоністи рецепторів  
глюканоподібного  
пептиду-1 та інгібітори  
натрійзалежного  
котранспортера глюкози  
2 типу: конкуренти чи  
союзники?**

Читайте на сторінці **3**



Доктор медичних наук

**Наталія Спринчук**

**Застосування гормону  
росту у віковому аспекті**

Читайте на сторінці **24**



Доктор медичних наук,  
професор

**Геннадій Леженко**

**Мукополісахаридоз I типу –  
рідкісна причина  
затримки росту в дітей**

Читайте на сторінці **26**



Кандидат медичних наук

**Яніна Саєнко**

**Практичні аспекти  
досягнення ефективності  
інсулінотерапії**

Читайте на сторінці **20**

**Тожео СолоСтар знижує  
ризик гіпоглікемій порівняно  
з інсуліном деглюдек 100 Од/мл  
в період титрації\*\*1**

за даними дослідження Bright

**Тожео<sup>®</sup>**  
інсулін гларгін 300 Од/мл



**Частота випадків гіпоглікемії  
Період титрації**

У будь-який час доби  
**24 ГОДИНИ**



У нічний час  
**0:00 – 6:00**



Дослідження BRIGHT. Багатоцентрове пряме порівняльне дослідження ефективності та безпеки інсуліну гларгін 300 Од/мл та інсуліну деглюдек 100 Од/мл в інсулін-наївних пацієнтах із неконтрольованим цукровим діабетом 2 типу.

**Інформація про препарат Тожео СолоСтар (Toujeo<sup>®</sup> SoloStar<sup>®</sup>)\*\*\***

Р. П. № UA/14720/01/01 (Тожео СолоСтар), наказ МОЗ України № 724 від 04.11.2015 із внесеними змінами від 08.10.2018, наказ МОЗ України № 1828.

**Склад.** Діюча речовина: інсулін гларгін; 1 мл розчину містить інсулін гларгін 10,91 мг, що еквівалентно 300 Од. інсуліну гларгін; 1 шприц-ручка містить 1,5 мл розчину для ін'єкцій, що еквівалентно 450 Од. інсуліну гларгін. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні препарати. Інсуліни та аналогі тривалої дії для ін'єкцій. Код АТС А10АЕ04. **Фармакологічні властивості.** Інсулін гларгін розроблений як аналог інсуліну людини, який має низьку розчинність у нейтральному середовищі. Інсулін гларгін повністю розчинний у кислому середовищі (рН=4) розчину препарату. Після введення в підшкірні тканини кислий розчин нейтралізується, що призводить до виникнення преципітату, з якого поступово вивільняється невелика кількість інсуліну гларгін. Найважливішою дією інсуліну в тому числі інсуліну гларгін, є регуляція метаболізму глюкози. Інсулін та його аналоги знижують рівень глюкози в крові за рахунок стимуляції його споживання периферичними тканинами, зокрема скелетними м'язами та жировою тканиною, а також притуплення утворення глюкози в печінці. Інсулін пригнічує ліполіз в адипоцитах та протейоліз, одночасно посилюючи синтез білка. **Показання.** Лікування цукрового діабету в дорослості. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. **Спосіб застосування та дози.** Препарат Тожео СолоСтар є базальним препаратом інсуліну для введення один раз на добу в будь-який час доби, але бажано кожен день в один і той самий час. Схему введення препарату (дозу та час введення) слід підбирати згідно з індивідуальною відповіддю хворого на лікування. За необхідності пацієнти можуть вводити препарат Тожео СолоСтар в інтервалі до 3 годин до або після їхнього звичайного часу введення препарату. **Побічні реакції.** Гіпоглікемія, як правило, є найчастішою побічною реакцією, що спостерігається під час інсулінотерапії. Вона виникає тоді, коли доза введеного інсуліну перевищує потребу в ньому. Метаболічні та аліментарні розлади – дуже часто ( $\geq 1/10$ ): гіпоглікемія. Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини – часто ( $\geq 1/100$  –  $< 1/1000$ ): аліоперітрофія; нечасто ( $\geq 1/1000$  –  $< 1/100$ ): аліопатрія. Порушення загального стану та реакції в місці введення – часто ( $\geq 1/100$  –  $< 1/10$ ): реакції в місці ін'єкційного введення препарату; рідко ( $\geq 1/10000$  –  $< 1/1000$ ): набряк. **Упаковка.** № 1, № 3, № 5: по 1,5 мл у картриджі, вмонтованому в одноразову шприц-ручку; по 1, 3 або 5 шприц-ручок в картонній коробці. Голи в упаковку не включені. **Категорія відпуску.** За рецептом.

\* В Україні зареєстрований як Тожео СолоСтар (Toujeo<sup>®</sup> SoloStar<sup>®</sup>).

\*\* Період титрації: тиждень 0-12.

\*\*\* Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в Інструкції з медичного застосування препарату, затвердженій наказом МОЗ України № 724 від 04.11.2015 із внесеними змінами від 08.10.2018, наказом МОЗ України № 1828, Р. П. № UA/14720/01/01.

1. Rosenstock J. et al. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. Diabetes Care. 2018 Oct; 41 (10): 2147-2154.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в Інструкції для медичного застосування препарату Тожео СолоСтар.

ТОВ «Санofi-Авентис Україна», 01033, м. Київ, вул. Жиланська, 48-50А.

Тел.: +38 044 354 20 00, факс: +38 044 354 20 01.

SAUA.T.JO.20.02.0125  
Feb.2020

SANOFI

BRIGHT