

Лечение неалкогольной жировой болезни печени: сквозь призму рекомендаций WGO, AASLD и EASL

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) вот уже несколько десятилетий находится в центре внимания врачей различных специальностей. Прежние представления о ней как о достаточно безобидной патологии, связанной с переизбытком и избыточной массой тела, существенно изменились. В настоящее время НАЖБП считается хроническим прогрессирующим заболеванием, способным трансформироваться из стеатоза печени в неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), фиброз, цирроз и гепатоцеллюлярную карциному, а также негативно влиять на состояние сердечно-сосудистой системы, почек и костной ткани.

Перейдя в ранг актуальной междисциплинарной проблемы, НАЖБП стала предметом тщательного изучения – за последние несколько лет было проведено множество экспериментальных и клинических исследований, опубликованы результаты систематических обзоров и метаанализов, раскрывших нюансы возникновения заболевания и эффективные способы его лечения. Итогом накопившихся данных доказательной медицины явилась публикация трех международных практических руководств: сначала эксперты Всемирной гастроэнтерологической организации (World Gastroenterology Organisation, WGO) представили медицинской общественности глобальные рекомендации по лечению НАЖБП и НАСГ (2012), затем – специалисты Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD), а в 2016 г. свой взгляд на эту проблему обнародовала Европейская ассоциация по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL). Рассмотрение основных положений перечисленных руководств четко отражает эволюцию понимания особенностей развития заболевания и его лечения.

Первоначальные представления: рекомендации WGO

В 2012 г. эксперты WGO признали НАЖБП «печеночным проявлением» метаболического синдрома (МС) – патологией, связанной с сахарным диабетом (СД) 2 типа, инсулинорезистентностью (ИР), центральным ожирением, гиперлипидемией, гипертриглицеридемией и гипертензией. С момента публикации рекомендаций WGO НАЖБП утратила статус «безобидной» патологии: представители этой авторитетной организации охарактеризовали НАСГ как «потенциально фатальное состояние, приводящее к циррозу, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциноме». Наиболее значимыми факторами риска НАЖБП были признаны ИР и МС, а прогрессирование заболевания связывали с ожирением, увеличением индекса массы тела (ИМТ) и объема талии.

На момент публикации глобального руководства эксперты WGO не смогли предложить каких-либо рекомендаций по эффективному фармакологическому лечению заболевания в связи с отсутствием достаточной доказательной базы: «Не существует стандартной терапии и нет клинических рекомендаций, основанных на данных доказательной медицины». Золотым стандартом терапии НАЖБП/НАСГ признана модификация образа жизни.

Новые данные доказательной медицины: факторы риска

За последние несколько лет были опубликованы результаты многих систематических обзоров и метаанализов, подтвердивших первоначальные сведения и значительно расширивших представления о факторах, провоцирующих возникновение НАЖБП. Например, метаанализ 13 проспективных и 8 ретроспективных исследований (n=381 655) не только подтвердил известный факт о способности ожирения провоцировать появление НАЖБП (относительный риск (ОР) 3,53; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,48-5,03; p<0,001), но и доказал наличие выраженной взаимосвязи между значениями ИМТ и риском развития заболевания: оказывается, при каждом возрастании ИМТ на 1 единицу вероятность возникновения жирового гепатоза увеличивается на 1,20 (95% ДИ 1,14-1,26; p<0,001; Li L. et al., 2016).

По мнению М. Eliades и соавт. (2013), еще одним провоцирующим возникновение НАЖБП фактором является низкий уровень витамина D – ≤0,36 нг/мл (95% ДИ 0,32-0,40 нг/мл). Ученые подчеркивают, что у пациентов

с дефицитом этого жирорастворимого витамина вероятность развития НАЖБП в 1,26 раза выше (ОР 1,26; 95% ДИ 1,17-1,35), чем в общей популяции.

Чрезмерное употребление сладких газированных напитков (ОР 1,53; 95% ДИ 1,34-1,75) может пагубно сказаться на состоянии печени и вызвать ее жировое перерождение (Wijarnpreecha K. et al., 2015). Недостаток ночного сна также отрицательно влияет на состояние гепатоцитов: по данным К. Wijarnpreecha и соавт. (2016), вероятность развития жирового гепатоза значительно выше у недосыпающих пациентов, чем у любителей поспать подольше (ОР 1,19; 95% ДИ 1,04-1,36; данные 6 испытаний).

S. Gong и соавт. (2016) предлагают дополнить перечень факторов риска развития НАЖБП гиперурикемией. Статистический анализ результатов 13 когортных и срезовых исследований доказал, что вероятность возникновения НАЖБП у лиц с повышенным содержанием мочевой кислоты в сыворотке крови значительно превосходит таковую у пациентов без гиперурикемии (ОР 1,79; 95% ДИ 1,55-2,07; p<0,001).

Высказываются мнения, что желчнокаменная болезнь может быть признана независимым предиктором жирового перерождения гепатоцитов. Такой точки зрения придерживаются авторы метаанализа 12 обсервационных исследований (Jaguvongvanich V. et al., 2016), установившие тесную взаимосвязь между наличием конкрементов в желчевыводящих путях и развитием НАЖБП (ОР 1,33; 95% ДИ 1,14-1,55).

Современные сведения: внепеченочные проявления НАЖБП

НАЖБП отрицательно влияет не только на структуру и функциональную активность гепатоцитов, но и на состояние других органов и систем. По мнению Y. Fan и соавт. (2016), НАЖБП является независимым фактором риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. К такому выводу ученые пришли на основании результатов метаанализа 11 обсервационных исследований, дизайн которых предполагал выявление у больных НАЖБП эндотелиальной дисфункции. Сравнив значения такого показателя здоровья сосудов, как потокопосредованное расширение плечевой артерии, у больных НАЖБП и здоровых лиц, исследователи установили, что жировой гепатоз ассоциирован со значимым уменьшением этого показателя (взвешенная разность средних (ВРС) -4,82; 95% ДИ от -5,63 до -4,00). Следует отметить, что наиболее значимое снижение потокопосредованного расширения плечевой артерии имело место у больных НАСГ и у пациентов с ИМТ >30 кг/м².

Помимо ухудшения состояния плечевых артерий НАЖБП также провоцирует появление атеросклеротических бляшек в сонных артериях. Эти неутешительные данные приводятся в работе J. Cai и соавт. (2015). Выполнив метаанализ 9 исследований, ученые обнаружили, что у пациентов с жировым гепатозом толщина комплекса интима-медиа сонных артерий на 0,16 мм больше, а вероятность появления атеросклеротических бляшек в этих гемодинамически значимых сосудах в 3,73 раза выше, чем у представителей контрольной группы.

В отличие от других исследователей, осуществлявших анализ связи между НАЖБП и ожирением, МС, кардиоваскулярной патологией, S.A. Madan и коллеги (2016) обратили внимание на такой показатель, как средний объем тромбоцитов (один из маркеров активации тромбоцитов, ассоциированный с развитием острого инфаркта миокарда, инсульта, тромбоза). Проанализировав результаты 8 обсервационных исследований (n=1428), ученые установили, что у больных НАЖБП средний объем тромбоцитов значительно

увеличен ВРС 0,457; 95% ДИ 0,348-0,565; p<0,001) по сравнению с контролем.

НАЖБП может не только спровоцировать развитие сердечно-сосудистой патологии, но и приводить к появлению хронической болезни почек (ХБП). Авторы метаанализа 20 обсервационных исследований (n=29 282) выявили взаимосвязь между наличием НАЖБП и распространенностью (ОР 2,12; 95% ДИ 1,69-2,66), заболеваемостью (ОР 1,79; 95% ДИ 1,65-1,95) ХБП (Musso G. et al., 2014). Ученые отметили заслуживающий внимания факт: тяжелое и агрессивное течение НАЖБП ассоциировано с увеличением риска развития хронической патологии почек. Так, в когорте больных НАСГ распространенность (ОР 2,53; 95% ДИ 1,58-4,05) и заболеваемость (ОР 2,12; 95% ДИ 1,42-3,17) ХБП были выше, чем у пациентов с жировым гепатозом; наибольшие показатели распространенности (ОР 5,20; 95% ДИ 3,14-8,61) и заболеваемости (ОР 3,29; 95% ДИ 2,30-4,71) ХБП зафиксированы у больных с прогрессирующим фиброзом печени по сравнению с пациентами без такового.

Имеются данные о высоком риске развития у больных НАЖБП колоректального рака (Armstrong M. et al., 2014), СД 2 типа и МС (Ballestri S. et al., 2016), различных метаболических и эндокринных нарушений: дефицита витамина D, остеопороза, гипогонадизма, гипотиреоза (Hazlehurst J. et al., 2013).

Результаты последних метаанализов: эффективные виды терапии

В настоящее время представления о том, какую терапию НАЖБП следует считать эффективной, значительно изменились. С одной стороны, лидирующие позиции в лечении этой патологии по-прежнему занимает модификация образа жизни. Ведь, по данным L. Orgi и соавт. (2016), увеличение физической активности, даже независимо от соблюдения диетических рекомендаций, ассоциировано с уменьшением избыточного содержания внутрипеченочного жира (ВРС -0,69; 95% ДИ от -0,90 до -0,48), а также снижением уровня аланинаминотрансферазы – АЛТ (ВРС -3,30; 95% ДИ от -5,57 до -1,04) и аспаратаминотрансферазы – АСТ (ВРС -4,85 МЕ/л; 95% ДИ от -8,68 до -1,02).

Продолжают появляться доказательства эффективности введения кофе в рацион больных. Несмотря на то что многие считают употребление этого напитка вредной привычкой, относя кофе к сильным психостимуляторам, Н. Shen и соавт. (2016) рекомендуют больным НАЖБП не только не отказываться от этого напитка, а даже стать его активными приверженцами. Авторы систематического обзора и метаанализа 6 исследований (n=20 064) утверждают, что регулярное употребление кофе оказывает благотворное воздействие на больных НАЖБП, уменьшая выраженность фиброза печени ВРС -91,35; 95% ДИ от -139,42 до -43,27; данные 2 исследований). Подобные данные отмечены в метаанализе, выполненном под руководством S. Marventano (2016). Исследователи доказали, что у больных НАЖБП, употребляющих кофе в больших количествах, реже развивается МС (ОР 0,87; 95% ДИ 0,79-0,96; данные 7 испытаний).

С другой стороны, опубликованы данные доказательной медицины, подтверждающие эффективность фармакотерапии, в частности применения витамина Е. Например, в метаанализе, выполненном Н. Ji и соавт. (2014), доказано, что назначение токоферола больным НАЖБП способствует снижению уровня АСТ (ВРС 12,19; 95% ДИ от -4,08 до 28,46) и АЛТ (ВРС 6,84; 95% ДИ от -3,18 до 16,86), а введение этого витамина в схему лечения пациентов с НАСГ ассоциировано с оптимизацией значений АЛТ (ВРС 4,54; 95% ДИ 1,62-7,46) и АСТ (ВРС 3,55; 95% ДИ 1,39-5,71). По данным К. Sato и соавт. (2015), назначение витамина Е положительно влияет на концентрацию печеночных ферментов, а также сопровождается уменьшением выраженности стеатоза, баллонной дистрофии гепатоцитов, снижением активности воспалительного процесса по сравнению с контролем.

Рекомендации EASL

В 2016 г. EASL совместно с Европейской ассоциацией по изучению диабета (European Association for the Study

of Diabetes) и Европейской ассоциацией по изучению ожирения (European Association for the Study of Obesity) опубликовали практические рекомендации по лечению НАЖБП. В руководстве подчеркивается, что успешная терапия НАСГ позволит улучшить исходы заболевания, снизить уровень смертности, ассоциированный с НАСГ, уменьшить вероятность появления и прогрессирования фибротических изменений печени, развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы.

Европейские эксперты придают большое значение модификации образа жизни, рекомендуя начинать лечение НАЖБП с изменения физической активности и рационализации диеты.

Рекомендации EASL «Лечение НАЖБП» (2016): диета и модификация образа жизни

1. Структурированные программы, направленные на изменение образа жизни и предусматривающие нормализацию рациона и введение привычной физической активности, показаны при НАЖБП (C2)
2. Пациентам без НАСГ/фиброза следует давать рекомендации по оптимизации рациона и изменению физической активности; им не следует принимать фармакологические препараты для улучшения состояния печени (B2)
3. Целью большинства мероприятий, направленных на модификацию образа жизни у больных НАЖБП с избыточной массой тела/ожирением, является снижение веса на 7-10%, что позволяет улучшить показатели активности печеночных ферментов и гистологическую картину печени (B1)
4. Аэробная физическая нагрузка и силовые упражнения эффективно уменьшают содержание липидов в печени. Выбор упражнений должен основываться на предпочтениях пациентов с учетом долгосрочной перспективы (B2)

Следующим шагом в лечении НАЖБП является применение фармакотерапии, при этом эксперты EASL рекомендуют назначать лекарственные препараты только больным НАСГ или при прогрессирующем течении заболевания.

Рекомендации EASL «Лечение НАЖБП» (2016): фармакотерапия

1. Фармакотерапия должна быть предусмотрена для больных НАСГ, особенно для пациентов с выраженным фиброзом (стадия F2 и выше). Пациенты с менее тяжелым течением заболевания, но с высоким риском прогрессирования НАЖБП (сопутствующий СД, МС, персистирующее повышение АЛТ, высокая активность воспалительно-некротического процесса) также могут быть кандидатами для фармакологической профилактики прогрессирования заболевания (B1)
2. Несмотря на то что более четкие рекомендации пока не могут быть сформулированы, пиоглитазон (большое количество данных, подтверждающих эффективность препарата при его использовании вне зарегистрированных показаний – лечения СД), или витамин Е (лучший профиль безопасности и переносимости при кратковременном применении) либо их комбинация могут быть использованы в терапии НАСГ (B2)
3. Оптимальная длительность терапии пока не установлена; у больных с исходно высокими значениями АЛТ лечение должно быть прекращено, если через 6 мес терапии не удалось достичь снижения уровня аминотрансфераз; для больных с исходно нормальными значениями АЛТ не сформулированы какие-либо рекомендации (C2)
4. Статины могут использоваться для уменьшения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и снижения кардиоваскулярного риска без каких-либо преимуществ или вредных последствий для состояния печени.
 ω_3 -Полиненасыщенные жирные кислоты уменьшают концентрацию липидов как в плазме, так и в печени, но в настоящее время нет данных, поддерживающих их применение с целью лечения НАСГ (B1)

Рекомендации AASLD и EASL: дополняя и поддерживая друг друга

Рассматривая рекомендации EASL сквозь призму положений ранее опубликованного руководства AASLD (2012), также посвященного лечению НАЖБП, нельзя не отметить сходство мнений европейских и американских экспертов. Например, эти авторитетные организации единодушно настаивают на необходимости модификации образа жизни, снижения массы тела и интенсификации физической активности. Однако если эксперты AASLD считают достаточным снижение веса на 3-5%, то специалисты EASL рекомендуют стремиться к более значимым результатам – уменьшению массы тела не менее чем на 7-10%. Указанные руководства предусматривают ограничение калорийности пищи и модифицированный подбор макроэлементов, при этом европейские эксперты не ограничивают употребление кофе, подчеркивая его протекторные свойства, но рекомендуют воздержаться от продуктов и напитков, содержащих фруктозу.

Эксперты EASL и AASLD единогласно не рекомендуют использовать метформин в лечении НАЖБП из-за недостатка сведений о его эффективности, однако предусматривают возможность применения пиоглитазона для лечения НАСГ; при этом американские специалисты настаивают на использовании указанного препарата только у пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ, а европейские ученые такого ограничения не придерживаются.

Представители AASLD заняли двойственную позицию по отношению к витамину Е. С одной стороны, они считают токоферол препаратом первой линии терапии гистологически верифицированного НАСГ при условии отсутствия сопутствующего СД; с другой – рекомендуют воздержаться от его применения у пациентов с СД, гистологически неverified НАЖБП, криптогенным циррозом, а также циррозом, развившимся в исходе НАСГ, до появления убедительных данных доказательной медицины, подтверждающих эффективность и безопасность токоферола. Представители EASL более либерально подошли к назначению витамина Е, считая возможным назначение токоферола в дозе 800 мг/сут всем больным НАСГ.

В руководствах AASLD и EASL недостаточно внимания уделяется целесообразности применения гепатопротекторов при НАЖБП. Американские специалисты категорически не рекомендуют использовать урсодезоксиоловую кислоту (УДХК) для лечения НАЖБП/НАСГ. Эксперты EASL тоже не включают УДХК в перечень рекомендуемых препаратов, указывая, что назначение этого средства может способствовать улучшению биохимических показателей, но не повлияет на гистологическую картину печени.

Гепатопротекция при НАЖБП: зачем, когда и как?

Рекомендации EASL по лечению НАЖБП вызвали неоднозначную реакцию в медицинских кругах. Одни ученые с одобрением восприняли появление четких положений, лаконично описывающих действия врача, другие – категорически не согласны с некоторыми сформулированными положениями. Например, многие специалисты считают нелогичной рекомендацию европейских экспертов начинать фармакотерапию НАЖБП только на стадии развития НАСГ. Принимая во внимание прогрессирующее течение заболевания, можно ожидать, что жировой гепатоз у некоторых пациентов, не желающих или не способных в силу ряда причин изменить привычный уклад жизни, трансформируется в НАСГ, осложнится развитием МС, СД, кардиоваскулярной патологии или ХБП. Высказывается мнение, что в таких случаях применение препаратов, обладающих выраженными гепатопротекторными свойствами, будет обоснованным и целесообразным. Ярким приверженцем данного мнения является доктор А. Dajani. В недавно опубликованной обзорной статье этого ученого с интригующим названием «Лечение НАЖБП: где мы находимся?» (Dajani A. et al., 2016) рассматриваются нюансы фармакотерапии жирового гепатоза, а также уделяется большое внимание применению гепатопротекторов в лечении данного заболевания. Авторы утверждают, что среди множества средств, обладающих гепатопротекторными свойствами (N-ацетилцистеин, экстракт артишока, инулин, куркумин, УДХК, S-аденозилметионин, силимарин), следует отдавать предпочтение назначению эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ). Свой выбор ученые обосновывают тем, что фосфатидилхолин (основной компонент ЭФЛ) является одним из важных нутриентов, способным защищать гепатоциты и встраиваться в клеточные мембраны. Фосфатидилхолин помогает гепатоцитам быстро восстановиться после агрессивного воздействия повреждающих факторов, активирует фосфолипидзависимые ферменты и улучшает метаболизм липидов, ускоряя синтез липопротеинов в печени. ЭФЛ активируют синтез рибонуклеиновой кислоты, способствуя тем самым нормализации белкового обмена, оказывают благотворное влияние на гликогенез и улучшают детоксикационную функцию печени. Исследователи утверждают, что комбинация всех этих эффектов позволяет ЭФЛ уменьшать степень жировой инфильтрации печени и эффективно защищать гепатоциты. В рассматриваемой обзорной статье А. Dajani пишет: «Гепатопротекция должна быть важной частью лечения больных НАЖБП, ее следует использовать как дополнение к модификации образа жизни и приему других препаратов. В схему лечения больных НАЖБП может быть включен такой гепатопротектор, как ЭФЛ. В настоящее время нет убедительных доказательств, поддерживающих применение других гепатопротекторов (УДХК,

S-аденозилметионина) для лечения НАЖБП, к тому же существующие практические руководства не предусматривают возможность их применения в качестве стандартной терапии данного заболевания».

Следует подчеркнуть, что мнение ученых базируется не только на литературных данных, но и имеет собственное клиническое обоснование. В 2015 г. исследовательская группа, возглавляемая А. Dajani, представила результаты открытого рандомизированного исследования, посвященного изучению эффективности ЭФЛ в лечении первичной и вторичной НАЖБП. В испытании приняли участие пациенты с первичной НАЖБП (n=113), а также больные, у которых явления жирового гепатоза развились на фоне сопутствующего СД 2 типа (n=107) или смешанной гиперлипидемии (n=104). Всем больным советовали соблюдать диетические рекомендации и увеличить физическую активность, а также назначали ЭФЛ в дозе 1800 мг/сут в течение 24 нед, после чего следовало продолжить прием этого гепатопротектора в поддерживающей дозировке (900 мг/сут) курсом 48 нед. Оказалось, что прием ЭФЛ способствовал уменьшению выраженности клинических симптомов заболевания и содействовал достоверному снижению средних значений АЛТ и АСТ на 50,8 и 46,1 МЕ/пациент соответственно (p<0,01). Терапия ЭФЛ благотворно сказалась на результатах ультразвукового исследования печени: у 4,6% больных НАЖБП нормализовалась ультразвуковая картина, у 24% пациентов было отмечено уменьшение выраженности жирового гепатоза со II до I степени тяжести. Эффективность проведенного лечения ЭФЛ была подтверждена и результатами эластографии: у 21,1% больных средние значения жесткости печени снизились на 3,1 кПа/пациент. Длительная 6-месячная поддерживающая терапия ЭФЛ способствовала уменьшению частоты рецидивов заболевания у 43,8-63,2% участников как с первичной, так и с вторичной НАЖБП. Основываясь на полученных результатах, А. Dajani и соавт. сделали следующий вывод: «ЭФЛ способствуют достоверному улучшению клинических, биохимических параметров у больных НАЖБП; их применение сопровождается умеренными положительными изменениями показателей ультрасонографии и эластографии печени».

В настоящее время всемирно признанным брендом, который содержит ЭФЛ и обладает масштабной доказательной базой, является оригинальный препарат, известный под торговым названием Эссенциале® форте Н (Санофи). Этот гепатопротектор обладает обширной доказательной базой: профиль эффективности и безопасности Эссенциале® форте Н оценивался в 248 клинических исследованиях, из них 193 работы выполнены с учетом субъективных критериев, клинических и биохимических данных, дизайн 44 испытаний предполагал проведение гистологического исследования, а в пяти дополнительно анализировались результаты электронной микроскопии (Чернявский В. В., 2013). Рассматривались эффективность и безопасность как низких, так и высоких доз ЭФЛ – суточная дозировка колебалась в пределах 525-6000 мг при пероральном приеме (в большинстве РКИ использовалась доза 1800-2700 мг/сут) и 250-3000 мг при парентеральном введении. По мнению К. Gundermann (2012), Эссенциале® форте Н обладает многочисленными «техническими» преимуществами, обусловленными высоким уровнем производства, строгим контролем качества продукции, фиксированным содержанием фосфатидилхолина и других фосфолипидов, отсутствием генетически модифицированных организмов и веществ, загрязняющих окружающую среду (тяжелых металлов, пестицидов).

В настоящее время НАЖБП признана предиктором развития сердечно-сосудистых событий, СД и ХБП, поэтому своевременное выявление факторов риска, проведение мероприятий по модификации образа жизни и назначение эффективной фармакотерапии позволяют замедлить возникновение печеночных и внепеченочных проявлений заболевания, уменьшить вероятность развития фиброза и цирроза печени. Гепатопротекция с использованием ЭФЛ является эффективной вспомогательной терапией жирового гепатоза; применение оригинального препарата, содержащего эссенциальные фосфолипиды (Эссенциале® форте Н), обладающего доказанными противовоспалительными, гиполлипидемическими и цитопротекторными свойствами, имеет приоритетное значение в дополнительной терапии НАЖБП.

Ессенціалє® форте Н

є джерелом есенціальних фосфоліпідів
для відновлення клітин печінки*



по **2** капсули під час їди** **3** рази на добу **3** місяці¹



www.essentiale.ua

* Доведено в експериментальних дослідженнях.² ** Не розжовувати, запивати невеликою кількістю води. ¹ Інструкція для медичного застосування препарату Ессенціалє® форте Н. Наказ МОЗ України № 684 від 02.08.13. Р.П. № UA/8682/01/01. ² Gundermann KJ, Kuenker A, Kuntz E, Drozdziak M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. Pharmacol Rep 2011; 63: 643–659.

Реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів та для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Інформація подана скорочено. З повною інформацією можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату Ессенціалє® форте Н. Зберігати в недоступному для дітей місці. ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Жилианська, 48-50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

SAUA.PCH.15.11.0514

SANOFI 