

Застосування левотироксину в лікуванні гіпотиреозу: історичний ракурс

Гомеостаз щитоподібної залози (ЩЗ) регулюється складною системою негативного зворотного зв'язку [1]. Секреція тиреотропного гормону (ТТГ) гіпофізом стимулює вироблення ЩЗ двох основних гормонів: трийодтироніну (Т3) і тироксину (Т4), причому на частку Т4 припадає майже 80% від загальної кількості. Ці гормони впливають практично на кожну систему органів людини. Т3 є активним гормоном, а Т4 перетворюється на Т3 дейодиназами в тканинах-мішенях (рис. 1) [2]. Рівні Т3 і Т4 в крові, своєю чергою, регулюють вироблення ТТГ. Таким чином, загальний вплив ЩЗ на організм визначається не лише принципом зворотного зв'язку між ЩЗ та центральною нервовою системою, але й активністю дейодинази в тканинах-мішенях серед інших систем органів [1].

Ключові слова: левотироксин, тироксин, гіпотиреодизм, щитоподібна залоза, історія медицини.

Гіпотиреоз – стан дефіциту гормонів ЩЗ, його діагностують переважно за рівнем циркулювального ТТГ в сироватці крові [3-5]. У разі аномального зниження рівня гормонів ЩЗ гіпофіз стимулює вироблення ТТГ, і його вміст у крові збільшується. Важливо зазначити, що ця залежність не є лінійною і зниження рівня циркулювального вільного Т4 (FT4) наполовину стимулювало би збільшення секреції ТТГ аж у 100 разів [6]. З цієї причини діагностика гіпотиреозу ґрунтується переважно на визначенні сироваткового рівня ТТГ, при цьому рівні інших гормонів ЩЗ використовують для підтвердження діагнозу [3-5].

Підвищення рівня ТТГ у сироватці крові вище певного референтного значення (зазвичай приблизно 0,4-4 мМО/л), визначеного в популяції, яка, як вважають, не страждає на дисфункцію ЩЗ, свідчить про наявність гіпотиреозу. «Субклінічний гіпотиреоз» – це стан, за якого рівень ТТГ у сироватці крові підвищений, але рівні гормонів ЩЗ нормальні [7].

Сучасне лікування гіпотиреозу засноване на замісній гормональній терапії левотироксином (LT4) – синтетичною формою Т4 [3-5]. Ретельне титрування дози LT4 з часом нормалізує рівень ТТГ і забезпечує достатнє відновлення функції ЩЗ у більшості пацієнтів із гіпотиреозом. Питання терапевтичного застосування Т3 в цій групі хворих залишається дискусійним. Дану клінічну проблему досліджують вже понад два століття. В рамках цієї статті представлено стислий огляд історії розробки LT4 для лікування гіпотиреозу.

Визначення ролі щитоподібної залози

Ранні спостереження

Згідно з історичними записами проблема клінічних наслідків гіпотиреозу виникла давно. Однією

з найпоширеніших причин, що призводять до недостатньої активності ЩЗ та розвитку зобу, є дефіцит йоду, найбільш характерний для гірських і горбистих регіонів через низький уміст цього мікроелементу у воді [9-11]. Зв'язок між ризиком розвитку зобу і споживанням води з гірських джерел було описано у Стародавньому Китаї ще в 1600 р. до н. е., як і спроби обробки води паленою губкою або морськими водоростями. Своє відображення проблема зобу отримала в європейському образотворчому мистецтві; це можна побачити на картинах епохи Відродження, таких як «Гротескна голова» Леонардо да Вінчі та «Поклоніння пастухів» Моретто да Брешия [13-15].

Ендемічний характер зобу в деяких регіонах пояснює поширеність цієї хвороби та її місце в античному мистецтві [16]. Записи про цю хворобу можна знайти в близькосхідних та аюрведичних текстах перших століть до н. е. [17]. Були зроблені спостереження за високою поширеністю зобу в багатьох інших гірських регіонах [9-11], що в 1966 р. стало темою дослідження, опублікованого в журналі The Lancet щодо поширеності так званої «Дербіширської шиї» в регіоні, розташованому на південній частині Пеннінських пагорбів у Мідлендсі в Англії [18]. Однак настільки ранні спостереження за людьми із зобом, у тому числі опис лікування цих пацієнтів препаратами, отриманими з йодовмісної губки або морських водоростей, не були засновані на розумінні фізіологічної ролі ЩЗ.

Перші цеглинки в основу фундаменту розуміння важливості ЩЗ для підтримання здоров'я загалом, було закладено лише в другій половині XIX століття. З'явилися описи поодиноких випадків кретинізму – клінічних наслідків нелікованого вродженого гіпотиреозу. Так, у 1849 р. було описано два випадки пухлин шиї в дітей із кретинізмом. Одного з пацієнтів помістили в «Притулок для ідіотів», другого віднесли до категорії немовлят із серйозною затримкою росту [19]. Невдовзі після цього обидва померли.

Обмежений прогрес у XIX ст.

У 1871 р. доктор Фагг описав «спорадичний кретинізм» – ендемічний стан у селі на південному заході Англії, який був «подібним до кретинізму альпійських країн і, як і він, часто асоціювався із зобом та глухонімотою» [20]. Заходи громадської охорони здоров'я, у тому числі поліпшення харчування і зниження числа кровноспоріднених шлюбів, виправили ситуацію. Сер Вільям Уїзі Галл у 1874 р., описуючи погіршення психічного та фізичного статусу жінки, в якій розвинувся кретинізм у зрілому віці, повідомив, що це, мабуть, перші поздовжні дані про клінічні наслідки дефіциту ЩЗ (узагальнено Пірсом [21]).

Вільям Орд у 1878 р. представив детальніші дані, описуючи випадок, коли психічний і медичний стан жінки серйозно погіршився протягом семирічного періоду через неліковану хворобу ЩЗ, що призвело до смерті пацієнтки [22]. Цікаво, що доктор Орд порівняв зовнішні патологічні зміни в пацієнта з тими, що їх було описано згаданим вище сером Вільямом Галлом. Тоді ж доктор Орд увів відомий донині термін «мікседема» для опису слизового набряку. Незабаром, у 1885 р., Гірш описав випадки зоба та кретинізму в Німеччині, найбільш поширені в гірських районах, ніж у багатих на йод прибережних регіонах [23].

Проте не було реального розуміння зв'язку між кретинізмом і функцією ЩЗ, незважаючи на результати, отримані в ході експериментів над тваринами після тиреоїдектомії (і в одному випадку – повторної пересадки ЩЗ в інші частини тіла) [24, 25]. Це нерозуміння не завадило деяким лікарям видаляти зоб, щоб зменшити тиск на шию: один із хірургів у 1883 р. відмовився від виконання повної тиреоїдектомії з цією метою, оскільки це призводило до небажаного розвитку «спорадичного кретинізму» [26]. Доктор Орд обговорив, але значною мірою проігнорував можливий взаємозв'язок між описаними ним симптомами і можливою дисфункцією ЩЗ, зазначивши, що (посилаючися на вищезгадану роботу Фагге), «хоча зоб був більш-менш пов'язаний з ендемічним кретинізмом, ЩЗ насправді була відсутня або атрофована при спорадичному кретинізмі, що спостерігається в цій країні» [22]. Поняття набутого і вродженого гіпотиреозу з'явилися багато років потому.

На шляху до розуміння функції щитоподібної залози

Розуміння ймовірної важливості йоду в патогенезі зобу зростало з 1820 по 1870 рік, у тому числі треба згадати обмежені випробування з цією метою препаратів йоду [27-29]. Одна така спроба у Франції провалилася через проблеми з ятрогенним тиреотоксикозом на тлі надмірного лікування, а також опір із боку авторитетних медичних спільнот і бажання деякого з потенційних пацієнтів зберегти зоб, що забезпечувало звільнення від примусового призову до французької армії [27].

У Франції в 1851 р. вперше була опублікована гіпотеза про важливість застосування йоду, а потім опис спостереження в Лондоні, який демонстрував розвиток мікседеми після тиреоїдектомії [30]. З 1890 р. відбулися успішні випробування ін'єкцій екстрактів ЩЗ овець людям із мікседемою [3]. В одному звіті було показано, що пацієнт із прогресуючою мікседемою чудово реагував на лікування екстрактом ЩЗ овець і прожив ще 28 років до своєї смерті у віці 74 роки [31]. У подальшому перегляді в 1893 р. 100 історій пацієнтів із мікседемою та кретинізмом використовували такі фрази, як «повна трансформація» та «пацієнт перестав бути пацієнтом», щоб описати вражаючу ефективність екстракту ЩЗ овець для цих пацієнтів [32]. Нарешті сформувались уявлення не лише про чіткий зв'язок між мікседемою та дисфункцією ЩЗ, але й про те, як її лікувати. Однак подальший прогрес потребував подальших досліджень.

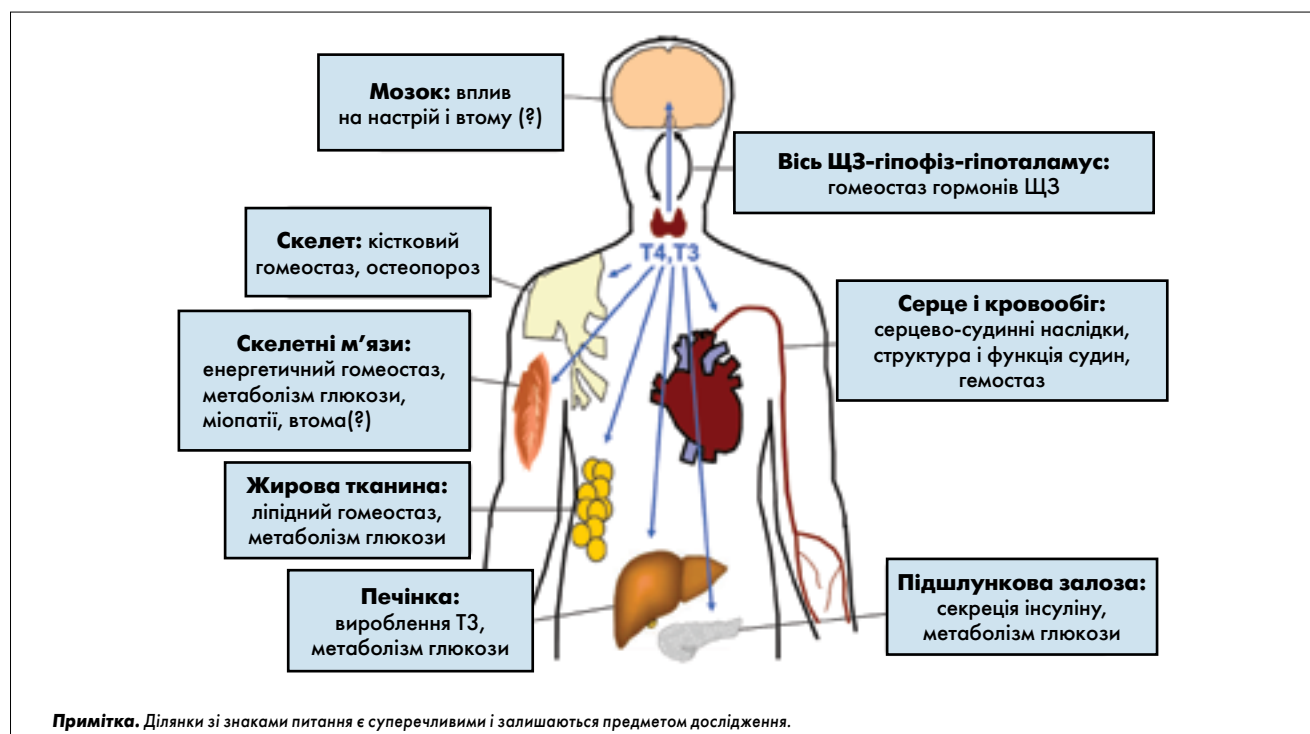


Рис. 1. Огляд основних тканин-мішеней для гормонів ЩЗ

Поворотним моментом в історії досліджень ЩЗ стало відкриття «тиреойдину» – йодовмісної речовини, яка міститься в ЩЗ, що її було виявлено Бауманном у 1895 р. [33]. Це спостереження допомогло об'єднати в єдину схему більш ранні спостереження за йодом і функцією ЩЗ, описані вище. Інші дослідники підтвердили та розширили цю роботу, виявивши інші йодовмісні речовини в ЩЗ до того, як Кендалл у 1914 р. виділив Т4 з екстракту ЩЗ [35]. Глибокі метаболічні ефекти від введення цієї сполуки тваринам заклали основу для сучасного розуміння ЩЗ як залози внутрішньої секреції.

Встановлення LT4 як стандарту лікування гіпотиреозу

У попередні десятиліття було проведено велику корисну роботу, пов'язану з необхідністю ретельного підбору дози екстракту ЩЗ для збереження прийняттого балансу між ефективністю і безпекою, а також принципів, яких ми дотримуємося і сьогодні [36], хоча прогрес у створенні терапії на основі LT4 на початку ХХ ст. був повільним. Т4 не синтезували *de novo* до 1927 року (із демонстрацією того, що клінічну дію виявляє левоізмер тироксину) [37].

Синтезувати LT4, придатний для комерційного використання з фармацевтичною метою, почали лише в 1946 р. [38]. Цей препарат було синтезовано у вигляді кислоти, що зумовлювало низьку біодоступність. Ситуація поліпшилася завдяки виробництву в 1949 р. більш розчинної натрієвої солі [39]. Тим часом для лікування мікседеми або гіпотиреозу продовжували використовувати екстракти ЩЗ, оскільки спроби отримати Т4 з ЩЗ тварин призводили до утворення дуже малої кількості продукту.

Наявність із 1940-х років LT4 фармацевтичної якості не завадила широкому використанню екстрактів ЩЗ тварин, які панували аж до другої половини ХХ ст., незважаючи на такі проблеми, як широкий уміст гормонів ЩЗ (або їх відсутність) та обмежений термін зберігання [10, 11].

Відкриття в 1970 р. периферичного перетворення Т4 на Т3 незалежно від ЩЗ [40] (нині відомо, що воно опосередковується родиною специфічних ферментів дейодиназ [41]) допомогло розв'язати побоювання лікарів, що монотерапія LT4 може призвести до виснаження фізіологічних запасів Т3 [10]. Важливим проривом також стала розробка практичних тестів для визначення функції ЩЗ.

Тест на загальний рівень Т4 було уперше розроблено в 1960 р., а комерційні тести на ТТГ і Т3 (відкриті в 1952 р. [42]) – у середині 1970-х. Зараз доступні чутливі та специфічні аналізи для визначення рівнів Т4 або Т3 (вільного або зв'язаного з білком), ТТГ та інших біомаркерів за допомогою радіоімуннологічного аналізу або технології рідинної

хроматографії з тандемною мас-спектрометриєю (LC-MS/MS) [43]. Зокрема, тести на ТТГ III покоління сьогодні доволі чутливі щодо визначення рівня ТТГ <0,01 мМО/л, що дає можливість використовувати їх для діагностики субклінічного гіпо- або гіпертиреозу [44]. Наявність точних тестів на гормони ЩЗ полегшило діагностику її дисфункції та керування титрування дози: дійсно, поява точних тестів визначення функції ЩЗ показала, що багато пацієнтів із гіпотиреозом отримували надмірне лікування, у результаті чого дозу LT4 зменшували наполовину або більше [10].

Терапія гіпотиреозу на основі LT4 продовжує вдосконалюватися. LT4 вважають препаратом із «вузьким терапевтичним індексом», що вказує на те, що навіть незначна зміна рівня LT4 може спричинити клінічно важливі біологічні наслідки. Це призвело до того, що останніми роками регуляторні органи встановлюють все жорсткіші критерії виробництва таблеток LT4 щодо точності та відтворюваності дози, а також стабільності активного компонента з часом [45-47]. Ці нові критерії потребували перегляду виробництва наявних таблеток LT4 відповідно до нових стандартів якості [48, 49], що мало сприяти точнішому підбору дози підтримувальної терапії в пацієнтів із гіпотиреозом. Ці розробки затвердили LT4 як стандарт медичної допомоги при лікуванні гіпотиреозу.

Гіпотиреоз – це поширене захворювання, яке вражає приблизно 3-11% місцевого населення. Повідомляють, що LT4 посідає друге місце серед найчастіше виписуваних препаратів амбулаторним пацієнтам у США: у 2020 р. понад 20 млн пацієнтів отримали майже 99 млн рецептів [50].

Дивлячись у майбутнє – що з приводу замісної терапії Т3?

Комбіноване лікування LT4 і Т3 (ліотиронін) пацієнтів із гіпотиреозом було поширеним приблизно до 1970 р., оскільки передбачали, що це максимально природно імітує природну функцію ЩЗ. Відкриття периферичних йодтироніндейодиназ нівелювало передбачувану потребу в цьому підході, поряд із результатами спостережень, які вказували на достатність монотерапії LT4 у більшості пацієнтів із гіпотиреозом. Крім цього були проведені порівняльні дослідження щодо комбінованого застосування LT4-Т3 і монотерапії LT4, без явної переваги комбінованого лікування. Однак під час повторної оцінки цих досліджень було виявлено методологічні недоліки, у тому числі набір пацієнтів без явного дефіциту Т3 (або поліморфізму дейодинази, що призводить до периферичного дефіциту Т3), відмінності в ступені залишкової функції ЩЗ на початку дослідження та відсутність відповідних

інструментів, специфічних для дисфункції ЩЗ, для реєстрації змін симптомів і результатів, про які повідомляють пацієнти [51-54]. Також широка варіабельність періодів напіврозпаду доступних препаратів Т4 у плазмі крові (дні) і Т3 (години) ускладнює їх одночасне застосування у вигляді одноразової добової дози (як у разі монотерапії LT4). Для вирішення цих питань будуть потрібні нові, належним чином сплановані дослідження, в ідеалі із застосуванням препарату Т3 з довшим періодом напіврозпаду [2, 55].

Більшість випадків гіпотиреозу можна адекватно контролювати за допомогою монотерапії LT4, як описано вище. Однак деяка частка пацієнтів, які отримували LT4, продовжують повідомляти про симптоми, притаманні гіпотиреозу, незважаючи на те що рівень ТТГ перебуває в межах референтних значень [56]. Ретельне обстеження може виявити причину збереження симптомів у більшості пацієнтів, але не в усіх. Зміна активності дейодиназ, частково зумовлена застосуванням LT4, може змінювати відносну доступність Т4 і Т3 у периферичних тканинах-мішенях, що, імовірно, лежить в основі збереження симптомів гіпотиреозу в деякого з пацієнтів [57, 58]. Такі спостереження підвищили інтерес до використання комбінацій LT4-Т3. Чинне європейське керівництво підтримує проведення випробувань у цьому напрямі для окремих пацієнтів із симптомами гіпотиреозу, які зберігаються, незважаючи на оптимальне лікування LT4. Знову ж таки, необхідні подальші клінічні дослідження для кількісної оцінки переваг такого підходу.

Ключові невідірені дослідницькі питання

Сьогодні на порядку денному для майбутніх досліджень ЩЗ стоять два питання: чи пов'язаний генетичний поліморфізм щодо дейодиназ із клінічно значущими змінами здатності терапії на основі LT4 відновлювати нормальну функцію ЩЗ у людини з гіпотиреозом; роль Т3 (якщо така є) в терапії гіпотиреозу. Зв'язок між дисфункцією ЩЗ та супутніми станами потребує подальшого дослідження: наприклад, низький рівень Т3 часто спостерігається в пацієнтів із серцевою недостатністю і може сприяти патофізіології цього розладу [59]. До того ж у кожного пацієнта може бути своя унікальна «задана точка» гомеостазу ЩЗ, і можливо, що рівень одного або кількох гормонів ЩЗ не відповідатиме референтним значенням, але це не супроводжуватиметься будь-якими клінічними проявами і порушенням гомеостазу ЩЗ у конкретного пацієнта [60]. Однак інші автори поставили під сумнів існування цих точок, продовжуючи наполягати на визначенні еутиреозу як маркера здоров'я ЩЗ. Зрештою, лікування субклінічного гіпотиреозу та міра, якою цей стан пов'язаний із тяжкими несприятливими клінічними результатами, є постійною проблемою досліджень [62]. Особливо це стосується людей похилого віку з помірним підвищенням рівня ТТГ, що, імовірно, є результатом природного вікового процесу, а не справжньої патології ЩЗ [63].

Висновок

Руйнівні наслідки нелікованої дисфункції ЩЗ були очевидні вже давно. Клінічні дослідження, проведені за останні два століття, спочатку пов'язували зоб і кретинізм із йодним статусом, а потім із дисфункцією ЩЗ (рис. 2). Дослідження, проведені в першій половині ХХ ст., заклали основу для сучасного розуміння ролі гормонів ЩЗ у здоров'ї та хворобах, з якими ми нині стикаємося, але лише у 1950-х роках з'явився синтетичний LT4 як основа лікування гіпотиреозу. Сьогодні монотерапія LT4 для нормалізації циркулювального рівня ТТГ є стандартом терапії гіпотиреозу. А майбутні дослідження, без сумніву, удосконалять цей метод лікування захворювань ЩЗ.

Реферативний огляд статті George J. Kahaly, Ulrike Gottwald-Hostalek Use of levothyroxine in the management of hypothyroidism: A historical perspective, *Front. Endocrinol.*, 02 November 2022.

Підготувала Ірина Чумак

Повну версію дивіться: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2022.1054983/full>

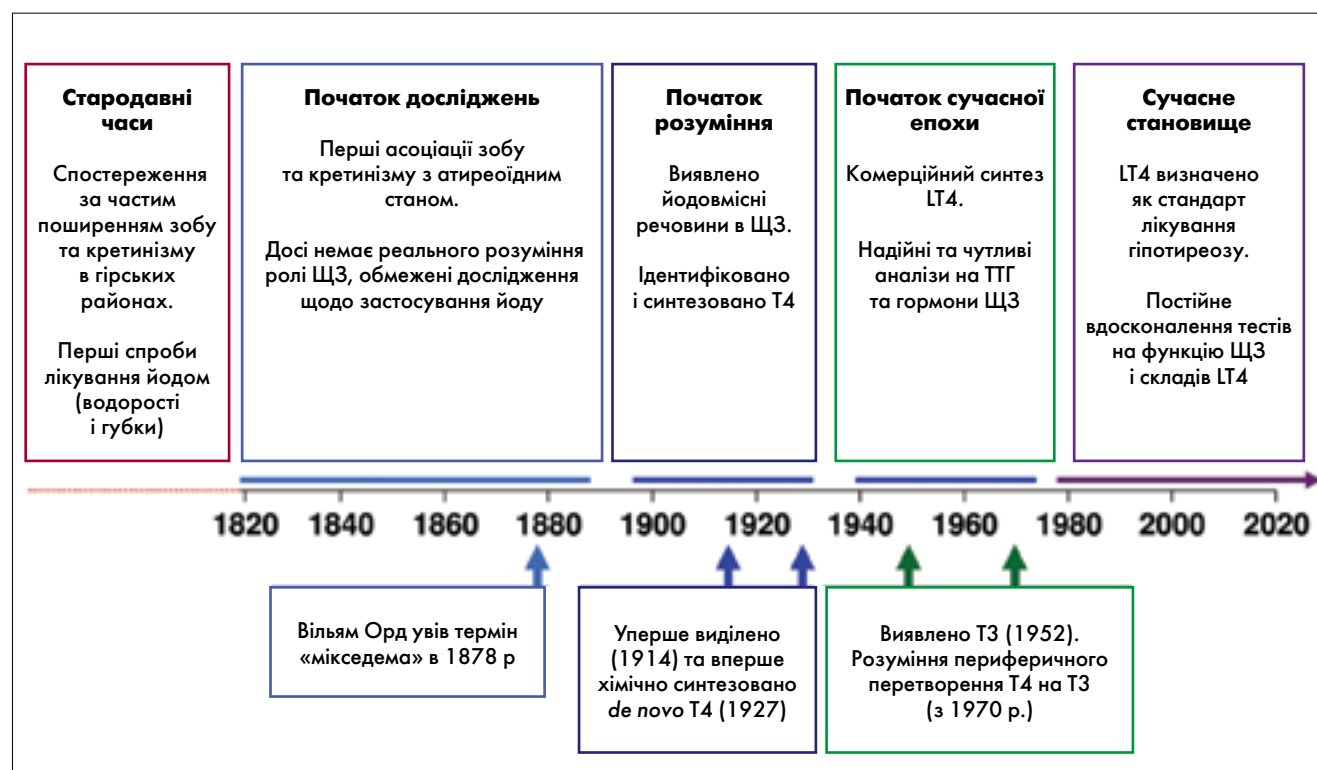


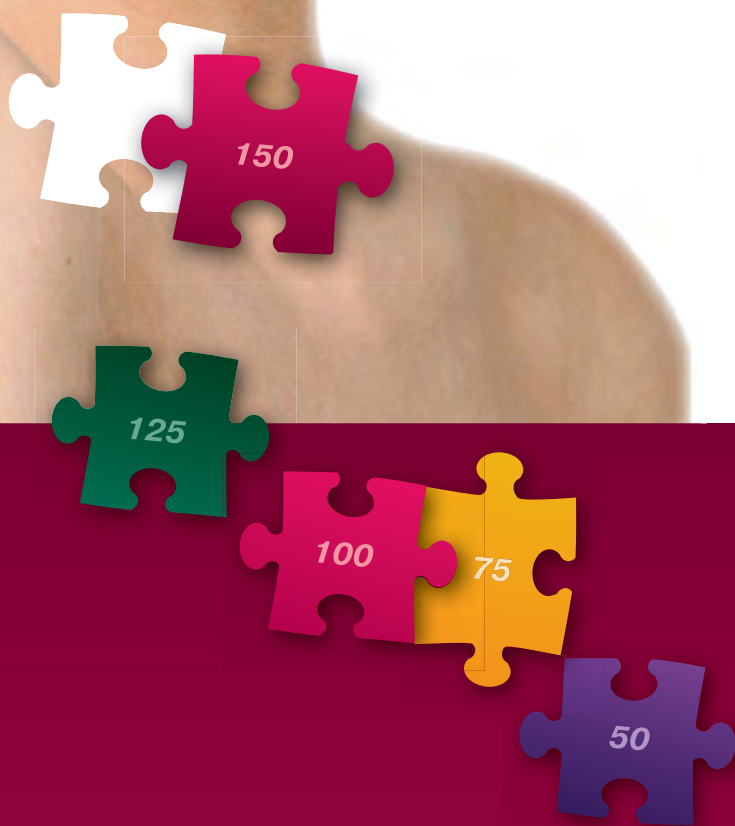
Рис. 2. Ключові події в історії вивчення левотироксину (LT4) Т3, трийодтиронін; Т4, тироксин; ТТГ, тиреотропін / тиреотропний гормон.

L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ



БЕЗ
лактози¹⁻⁴

**Стабільність дози⁵
проти гіпотиреозу¹⁻⁴**



СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ
(L-THYROXIN 50 BERLIN-CHEMIE/ L-THYROXIN 100 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ/(L-THYROXIN 75 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ/(L-THYROXIN 125 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ/(L-THYROXIN 150 BERLIN-CHEMIE)

Склад:

1 таблетка 50 мкг або 100 мкг містить відповідно левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг;
1 таблетка 75 мкг містить левотироксину натрію 75 мкг;
1 таблетка 125 мкг містить левотироксину натрію 125 мкг;
1 таблетка 150 мкг містить левотироксину натрію 150 мкг;
допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат дигідрат, целюлоза мікрокристалічна, декстрин, натрію крохмальгліколят (тип А), гліцериди довголанцюгові парціальні.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ Н03А А01.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Нелікований гіпертиреоз будь-якого походження. Нелікована недостатність кори надниркових залоз. Нелікована гіпофізарна недостатність (це призводить до недостатності кори надниркових залоз, що потребує лікування). Гострий інфаркт міокарда. Гострий міокардит. Гострий панкардит. Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу протипоказане.

Побічні реакції. Якщо дозу пацієнт не переносить, що буває дуже рідко, або у випадку передозування, особливо при занадто швидкому підвищенні дози на початку лікування, можливе виникнення типових симптомів гіпертиреозу. При гіперчутливості до левотироксину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату L-Тироксин 150 Берлін-Хемі можливі алергічні реакції з боку шкірних покривів (наприклад, шкірний висип, кропив'янка) і дихальних шляхів. Є окремі повідомлення про розвиток анафілактичного шоку та ін.. У цьому випадку застосування препарату треба відмінити. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування L-ТИРОКСИНУ.

Категорія відпуску. За рецептом.

Показання.

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ,
L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ:

доброякісний зоб з еутиреїдним станом функції щитовидної залози; профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреїдним станом функції щитовидної залози; замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології; допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреїдного функціонального стану; супресивна та замісна терапія раку щитовидної залози, головним чином після тиреоїдектомії. Для L-ТИРОКСИН 100/150 БЕРЛІН-ХЕМІ: як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії.

Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/01 та № UA/8133/01/02 від 12.10.2020 № 2313, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/05 від 12.10.2020 № 2313, а саме з повним переліком протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування.

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

1. Інструкції для медичного застосування препаратів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313,
2. L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313,
3. L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313,
4. L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313.
5. Patel H, Stalcup A, Dansereau R, Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. Int J Pharm. 2003 Oct 2;264(1-2):35-43. doi: 10.1016/s0378-5173(03)00387-9. PMID:12972334.

UA_THY_02-2022_V1_PRESS. Матеріал затверджено 04.02.2022.

Інформація про рецептурний лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників.

Інформація призначена для розповсюдження в спеціалізованих виданнях, на конференціях та симпозиумах для медичних та фармацевтичних працівників.

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

