



2022

Методические рекомендации

по ведению пациентов с гемофилией А,
получающих эмицизумаб

Андреева Т.А., Жарков П.А., Зозуля Н.И., Зоренко В.Ю.,
Константинова В.Н., Лебедев В.В., Мамаев А.Н.,
Маркова И.В., Петров В.Ю., Полянская Т.Ю., Шиллер Е.Э.

Авторы

Андреева Татьяна Андреевна, кандидат медицинских наук, заведующая центром ГБУЗ «Городская поликлиника № 37», городской центр по лечению гемофилии, г. Санкт-Петербург

Жарков Павел Александрович, доктор медицинских наук, врач-гематолог консультативного отделения, руководитель группы исследования гемостаза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Зозуля Надежда Ивановна, доктор медицинских наук, заведующая клинико-диагностическим отделением гематологии и нарушений гемостаза «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Зоренко Владимир Юрьевич, доктор медицинских наук, заведующий травматолого-ортопедическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Константинова Валерия Николаевна, кандидат медицинских наук, врач-гематолог высшей категории ГБУЗ «Городская поликлиника № 37», городской центр по лечению гемофилии, г. Санкт-Петербург

Лебедев Владимир Вениаминович, кандидат медицинских наук, главный внештатный детский онкогематолог Министерства здравоохранения Краснодарского края, заведующий отделением онкологии и гематологии с химиотерапией ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края

Мамаев Андрей Николаевич, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник Алтайского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул

Маркова Инна Викторовна, кандидат медицинских наук, врач-гематолог, главный внештатный детский гематолог Ленинградской области, заместитель директора по связям с общественностью НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой

Петров Виктор Юрьевич, доктор медицинских наук, врач-гематолог отделения гематологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», г. Москва

Полянская Татьяна Юрьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник травматолого-ортопедического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Шиллер Екатерина Эдуардовна, врач-гематолог высшей квалификационной категории, главный внештатный гематолог Министерства здравоохранения Московской области, заведующая отделением детской гематологии ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница»

Оглавление

Введение	4
Общие аспекты терапии	4
Список сокращений	4
Обучение больных перед терапией	5
Начало терапии эмицизумабом	8
Режим введения эмицизумаба, пропуск дозы препарата	9
Режим введения и дозировка эмицизумаба	9
Пропуск дозы эмицизумаба	9
Применение эмицизумаба у детей первого года жизни	10
Применение эмицизумаба при острой респираторной инфекции (ОРВИ) у пациента с ГА	10
Купирование кровотечений у пациентов, получающих эмицизумаб	10
Купирование кровотечений у пациентов с ГА без ингибиторов	11
Купирование кровотечений у пациентов с иГА [1,2]	12
Вакцинация пациентов, получающих эмицизумаб	14
Лабораторный мониторинг	15
Влияние эмицизумаба на результаты рутинных исследований гемостаза	15
Мониторинг концентрации эмицизумаба, оценка эффективности и развитие антител к эмицизумабу	16
Возможные нежелательные явления у пациентов, получающих эмицизумаб	17
Эмицизумаб и терапия индукции иммунной толерантности (ИИТ)	18
Литература	19

Введение

Эмицизумаб одобрен для профилактики кровотечений у пациентов с гемофилией А (ГА) с ингибиторами к фактору VIII (FVIII) и тяжёлой формой ГА без ингибиторов к FVIII [1, 2].

Рекомендации в этом справочнике аккумулируют имеющуюся на настоящий момент информацию и мировой опыт ведения пациентов, получающих эмицизумаб.

Общие аспекты терапии

- Медицинский персонал должен иметь опыт диагностики и лечения пациентов с ГА.
- Медицинский персонал должен иметь полную информацию о механизме действия, технике введения и возможных нежелательных явлениях эмицизумаба.
- Так как эмицизумаб применяется только для профилактики кровотечений и не применяется для их купирования, пациенту необходимо иметь запас препаратов, необходимых для остановки кровотечения.

Список сокращений

АИКК — антиингибиторный коагулянтный комплекс

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время

ГА — гемофилия А

иГА — ингибиторная форма гемофилии А

ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свёртывание

ИИТ — индукция иммунной толерантности

ПШД — препарат шунтирующего действия

ТМА — тромботическая микроангиопатия

Обучение больных перед терапией

Перед началом терапии эмицизумабом необходимо провести обучение пациентов и лиц, осуществляющих уход, об особенностях новой терапии.

Пациенты и/или лица, осуществляющие уход, должны:

- быть обучены технике подкожных инъекций
- владеть техникой внутривенных инфузий для введения препаратов FVIII или препаратов шунтирующего действия (ПШД) в случае развития кровотечений

Пациенты с ингибиторной формой ГА (иГА) должны:

- быть проинформированы о повышении риска развития тромботических явлений, в том числе тромботической микроангиопатии (ТМА), при использовании антиингибиторного коагулянтного комплекса (АИКК) в дозе выше 100 ЕД/кг/сут при применении эмицизумаба и в течение 6 месяцев после его отмены [2]

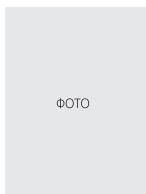
Пациенты должны:

- быть проинформированы о том, как вести себя в случае кровотечения или травмы
- связаться с лечащим врачом или гематологом в случае кровотечения

Каждому пациенту, получающему эмицизумаб, рекомендуется постоянно иметь при себе **информационную карту** на случай экстренных ситуаций и неотложных хирургических вмешательств.

Информационная карта пациента с гемофилией А, получающего эмицизумаб

Карточка пациента с гемофилией А, получающего эмицизумаб



Фамилия _____
Имя _____
Отчество _____
Дата рождения _____
Тел. для экстренного случая _____

Владелец этого документа страдает пониженной свертываемостью крови и получает эмицизумаб в постоянном режиме.

Уровень FVIII % _____ Титр ингибитора _____

Врач _____

Контакты медицинской организации, тел. _____

Карточка пациента с гемофилией А, получающего эмицизумаб

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ, ОКАЗЫВАЮЩИХ ПОМОЩЬ ПАЦИЕНТУ С ГЕМОФИЛИЕЙ А

Дата выдачи _____

Информационная карта пациента с гемофилией А, получающего эмицизумаб

Информация для пациента с гемофилией А **без ингибиторов к FVIII** получающего эмицизумаб

При кровотечении/хирургическом вмешательстве необходимо ввести

- Концентрат FVIII в дозе, согласно инструкции
- При кровотечении дополнительную дозу эмицизумаба вводить НЕЛЬЗЯ

На фоне применения эмицизумаба НЕ используйте одностадийные методы диагностики:

- АЧТВ: будет ложно укороченным
- Анализ ингибитора FVIII: будет ложно отрицательным
- Активность FVIII: будет ложно высоким

Используйте хромогенный метод у пациентов, получающих эмицизумаб

Информация для пациента с гемофилией А **с ингибиторами к FVIII** получающего эмицизумаб

В экстренных ситуациях:

- **Вести:**
Эптаког альфа активированный 90 мг/кг АИКК* 25-50 МЕ/кг *(нужное подчеркнуть)*
- Позвонить лечащему врачу
- При кровотечении дополнительную дозу эмицизумаба вводить НЕЛЬЗЯ

Суточная доза АИКК* не должна превышать 100 ЕД/кг

На фоне применения эмицизумаба НЕ используйте одностадийные методы диагностики:

- АЧТВ: будет ложно укороченным
- Анализ ингибитора FVIII: будет ложно отрицательным
- Активность FVIII: будет ложно высоким

Используйте хромогенный метод у пациентов, получающих эмицизумаб

*АИКК – антиингибиторный коагулянтный комплекс

Начало терапии эмицизумабом

Терапию эмицизумабом следует начинать под наблюдением врача, имеющего опыт лечения ГА и/или нарушений свёртываемости крови.

- Первые 2–4 инъекции препарата рекомендуется проводить под контролем медицинского персонала для обучения больного/лица, осуществляющего уход, технике проведения инъекции.
- Системы долгосрочного венозного доступа (порт-системы, центральные венозные катетеры) рекомендуется удалять не позднее чем через 1 месяц после начала терапии эмицизумабом при условии эффективного контроля гемофилии.

Переход на терапию эмицизумабом у больных ГА без ингибиторов [1,2]

Пациентам с ГА без ингибиторов можно начать терапию эмицизумабом без предварительной подготовки.

Первую инъекцию эмицизумаба можно выполнить на следующий день после инфузии препарата FVIII.

Переход на терапию эмицизумабом у больных иГА [1,2]

Введение ПШД следует прекратить за 24 часа до начала терапии эмицизумабом.

Режим введения эмицизумаба, пропуск дозы препарата

Режим введения и дозировка эмицизумаба

- Терапию эмицизумабом начинают с введения нагрузочной дозы 3 мг/кг подкожно 1 раз в неделю в течение первых 4 недель.
- С 5-й недели препарат вводят в поддерживающей дозе в одном из следующих режимов:

1,5 мг/кг 1 раз
в неделю

или

3 мг/кг 1 раз
в 2 недели

или

6 мг/кг 1 раз
в 4 недели

Доза эмицизумаба на 1 введение рассчитывается на действительную массу тела. Поэтому рекомендуется контролировать массу тела 1 раз в 3 месяца у детей и 1 раз в 6 месяцев у взрослых пациентов.

Пропуск дозы эмицизумаба

В случае пропуска дозы её следует ввести как можно скорее, до дня очередной запланированной инъекции. Следующая доза вводится в обычный запланированный день введения без смещения графика инъекций.

- Если пропуск дозы был обнаружен только в день очередного планового введения, вводится только 1 доза, без восполнения пропущенной. 2 дозы в 1 день вводить нельзя.
- В случае если пациент пропустил последовательно несколько доз и общая продолжительность перерыва терапии составила 20 и более недель, рекомендуется повторное проведение нагрузочного режима в дозировке 3 мг/кг 1 раз в неделю в течение 4 недель с дальнейшим переходом на любой из утверждённых инструкцией поддерживающих режимов.

- Если продолжительность пропуска нескольких доз менее 20 недель, то терапию рекомендуется продолжить в прежнем поддерживающем режиме.

Применение эмицизумаба у детей первого года жизни

У детей первого года жизни в качестве одной из терапевтических опций возможно назначение эмицизумаба с целью первичной профилактики кровотечений.

Применение эмицизумаба при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) у пациента с ГА

Механизм действия эмицизумаба не предполагает его способность воздействовать на какое-либо звено иммунитета и изменять реакцию организма человека на инфекцию [3,4].

- Терапия ОРВИ не требует отмены или прерывания терапии эмицизумабом.
- Гипертермия не является противопоказанием для введения эмицизумаба. Однако в случае повышения температуры тела до фебрильных цифр рекомендуется отсрочить введение эмицизумаба до момента купирования лихорадки. Это поможет дифференцировать нежелательные явления в случае их возникновения.
- Коррекция терапии острых респираторных заболеваний на фоне применения эмицизумаба не требуется.

Купирование кровотечений у пациентов, получающих эмицизумаб

Эмицизумаб показан для профилактики кровотечений у пациентов с тяжёлой формой ГА и иГА [2]. При возникновении кровотечения у больного, получающего эмицизумаб, необходимо применять дополнительную терапию.

Период полувыведения эмицизумаба составляет 26,9 дня [2,5]. Поэтому рекомендации, указанные в этом разделе, **применимы как для пациентов, получающих препарат, так и для тех, кому препарат был отменен менее 6 месяцев назад.**

- Рекомендуется оценить тяжесть кровотечения или травмы перед введением дополнительной гемостатической терапии. Терапия необходима при значительных кровотечениях и травмах: гемартрозе с болью, отёком или нарушением движения, мышечных гематомах, жизнеугрожающих кровотечениях.
- При незначительных кровотечениях и травмах (экхимозах, носовых кровотечениях, небольших ранах) рекомендуется наблюдение. Возможно назначение антифибринолитических средств (транексамовая/аминокапроновая кислота) системно или местно.
- Если кровотечение не купируется более 24 часов, рекомендуется продолжить терапию в условиях стационара.

Купирование кровотечений у пациентов с ГА без ингибиторов

- У пациентов с ГА без ингибиторов рекомендуется применять стандартные дозы препаратов FVIII в зависимости от типа кровотечения.
- На фоне применения эмицизумаба сокращается продолжительность терапии кровотечения препаратами FVIII. Рекомендуется принимать решение об остановке терапии препаратом FVIII на основании клинической картины или купирования кровотечения.
- В случае кровотечений, потребовавших интенсивной терапии препаратами FVIII, рекомендуется определить титр ингибитора через 4 недели хромогенным методом Бетезда.

Алгоритм купирования кровотечений у больных ГА без ингибиторов, получающих эмицизумаб



Купирование кровотечений у пациентов с иГА [1,2]

Первая линия терапии для купирования кровотечения

У пациентов с иГА препарат rFVIIa является терапией первой линии при кровотечениях, требующих терапии. В случае анамнестической неэффективности rFVIIa или аллергических реакций на него препаратом первой линии является АИКК.

→ При кровотечении, требующем терапии, рекомендуется ввести 90–120 мкг/кг rFVIIa, при необходимости повторить через 2–4 часа.

- В случае развития жизнеугрожающего кровотечения пациент должен быть незамедлительно госпитализирован для оказания помощи.
- При кровотечении средней интенсивности частота введения гFVIIa может быть снижена до 90–120 мкг/кг каждые 6 часов.

Совместно с гFVIIa возможно назначение антифибринолитических препаратов.

Вторая линия терапии для купирования кровотечения

В случае невозможности использовать первую линию терапии или отсутствия клинического ответа на введение гFVIIa рекомендовано назначение АИКК.

- Начальная доза АИКК не должна превышать 50 ед/кг, суточная доза не должна превышать 100 ед/кг.
- Применение АИКК более 24 часов рекомендовано в условиях стационара для своевременной диагностики диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС) и ТМА.

При подозрении на ДВС и ТМА необходимо определять число эритроцитов и тромбоцитов в общем анализе крови.

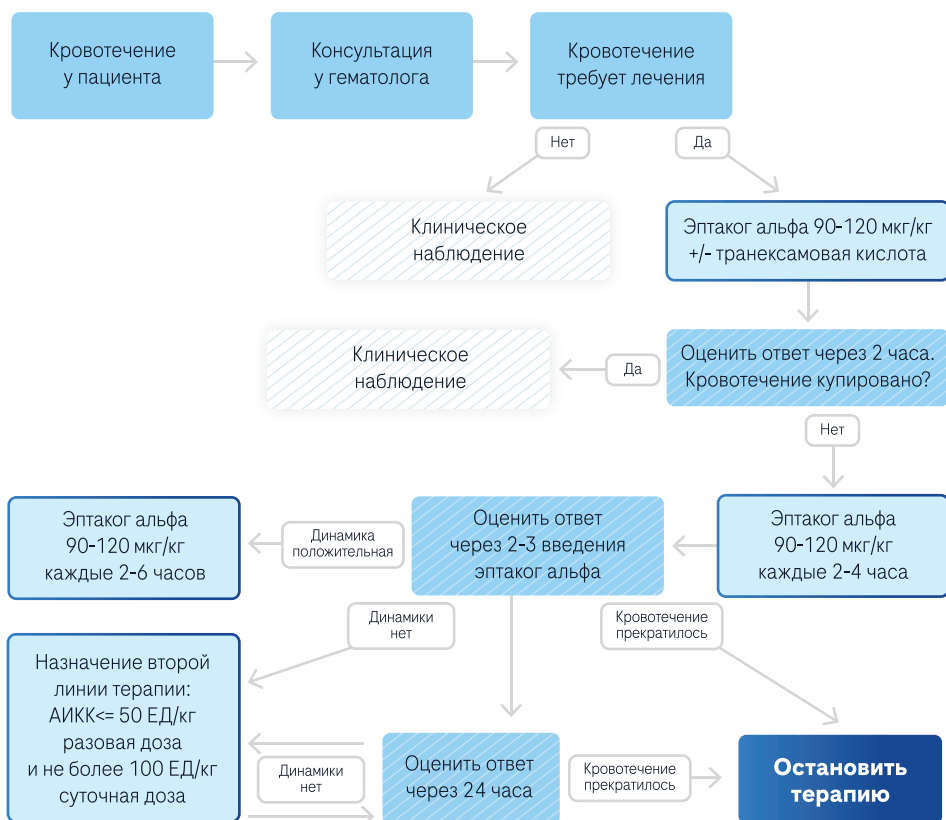
При снижении этих показателей необходимо определить:

- сывороточные концентрации билирубина
- концентрацию лактатдегидрогеназы
- гаптоглобин
- плазменную концентрацию D-димера
- содержание в периферической крови ретикулоцитов, шизоцитов
- показатели функции почек

- Мониторинг следует проводить ежедневно, пока больной получает АИКК, и продолжать в течение 48 часов после введения последней дозы АИКК.

Применение транексамовой кислоты во время применения АИКК и в течение 12 часов после строго не рекомендуется.

Алгоритм купирования кровотечений у пациентов иГА, получающих эмицизумаб



Вакцинация пациентов, получающих эмицизумаб

Всемирная федерация гемофилии рекомендует больным гемофилией проводить вакцинацию согласно национальному календарю прививок [6].

→ Вакцинацию рекомендуется проводить в период отсутствия кровотечений у пациентов с ГА.

- Для дифференцировки нежелательных явлений, которые могут возникнуть при применении вакцины или эмицизумаба, вакцинацию не следует проводить в один день с введением эмицизумаба. Рекомендуется проводить накануне или спустя как минимум 48 часов после введения эмицизумаба.
- Дополнительное введение препаратов FVIII или ПШД перед введением вакцины не требуется.

Рекомендуется осуществлять клиническое наблюдение за пациентами после вакцинации с целью выявления любых нежелательных реакций.

Лабораторный мониторинг

Влияние эмицизумаба на результаты рутинных исследований

Рекомендуется информировать лабораторию о том, что пациент получает препарат, оказывающий влияние на результаты некоторых тестов коагуляции.

У этих тестов результаты будут искажены

АЧТВ и все одностадийные анализы свёртывания крови на основе АЧТВ:

- активность FVIII – XII
- клоттинговый метод Неймегена-Бетезда
- активность протеина С / протеина S

При применении эмицизумаба и в течение 6 месяцев после его отмены.

На эти тесты эмицизумаб не влияет

- тромбиновое время
- одноэтапные тесты на основе протромбинового времени (кроме FVIII)
- иммуноферментный анализ
- хромогенный анализ активности FVIII с бычьими реагентами
- хромогенный анализ Бетезда с бычьими реагентами

- При необходимости определения активности FVIII у пациентов, получающих эмицизумаб, например при хирургическом вмешательстве, травме и т.д., рекомендуется использовать хромогенный тест с бычьими реагентами.*
- Определение титра ингибитора должно проводиться также хромогенным методом Бетезда с бычьими реагентами.*

* В России определение активности FVIII и титра ингибиторов к FVIII хромогенным методом не является рутинным и доступно в рамках лабораторного проекта при поддержке АО «Рош-Москва».

Мониторинг концентрации эмицизумаба, оценка эффективности и развитие антител к эмицизумабу

Концентрация

- Мониторинг концентрации эмицизумаба для контроля эффективности препарата или решения о тактике купирования кровотечений не требуется.

Эффективность

- Эффективность терапии эмицизумабом оценивается на основании клинической картины.
- Снижение концентрации эмицизумаба может наблюдаться при нарушении режима введения в течение нескольких недель или при развитии антилекарственных антител к эмицизумабу.

Развитие антител

- Нейтрализующие антитела развиваются в < 1% случаев.
- При развитии нейтрализующих антител к эмицизумабу клинически отмечается нарастание частоты спонтанных кровотечений.

- При нарастании частоты спонтанных кровотечений рекомендуется измерить АЧТВ одностадийным методом. При удлинении АЧТВ до показателей, характерных для пациентов с гемофилией, необходимо обратиться в экспертные центры по лечению гемофилии для принятия дальнейшей тактики терапии.

Возможные нежелательные явления у пациентов, получающих эмицизумаб

Наиболее частые нежелательные явления при применении эмицизумаба – это реакция в месте введения, головная боль и артралгия.

Тромботические явления и ТМА являются не частыми нежелательными явлениями: ТМА и серьёзные тромботические явления зарегистрированы менее чем у 1% пациентов [2, 7].

- Развитие тромбозов или ТМА может быть опасным для жизни пациента и требует незамедлительной госпитализации [8].
- Реакция в месте введения наиболее часто возникает в первые 2 недели лечения, является лёгкой и не требует отмены препарата [7].
- При необходимости можно назначить в день введения эмицизумаба однократный приём антигистаминных препаратов.
- Совместное применение эмицизумаба и АИКК повышает риски развития тромботических событий. Если при совместном применении эмицизумаба и АИКК возникло подозрение на развитие тромбоза или ТМА, рекомендуется незамедлительно прекратить введение АИКК и обратиться за консультацией в экспертный центр по лечению гемофилии.
- Если тромботические события развиваются при монотерапии эмицизумабом или при совместном применении препаратов FVIII/rFVIIa и эмицизумаба, терапия тромбозов проводится согласно стандартным протоколам.

Эмицизумаб и терапия индукции иммунной толерантности (ИИТ)

Согласно текущим клиническим рекомендациям «Гемофилия» и ряду международных рекомендаций терапия индукции иммунной толерантности является и остаётся терапией первой линии для пациентов с иГА, несмотря на появление новых терапевтических опций, в том числе эмицизумаба [9].

Эрадикация ингибитора остаётся приоритетной целью терапии больных иГА

- С целью профилактики развития кровотечения при проведении ИИТ возможно применение эмицизумаба в стандартных режимах дозирования препарата.
- Для купирования кровотечений у пациентов, получающих ИИТ и эмицизумаб, рекомендуется избегать применения АИКК и предпочесть введение препаратов rFVIIa.
- При назначении эмицизумаба рекомендовано исключить иммуносупрессивные препараты из схемы ИИТ.
- При отсутствии ответа, частичном ответе или частичном успехе ИИТ рекомендуется продолжить терапию эмицизумабом.

Источник

Андреева Т. А., Жарков П. А., Зозуля Н. И., Зоренко В. Ю., Константинова В. Н., Лебедев В. В., Мамаев А. Н., Маркова И. В., Петров В. Ю., Полянская Т. Ю., Шиллер Е. Э. РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ «МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ А, ПОЛУЧАЮЩИХ ЭМИЦИЗУМАБ» // Гематология и трансфузиология 2022; 67(2): 267-280

Литература

1. MASAC Document 258 – Recommendation on the Use and Management of Emicizumab-kxwh (Hemlibra®) for Hemophilia A with and without Inhibitors [Электронный ресурс] // National Hemophilia Foundation. URL: <https://www.hemophilia.org/healthcare-professionals/guidelines-on-care/masac-documents/masac-document-258-recommendation-on-the-use-and-management-of-emicizumab-kxwh-hemlibra-for-hemophilia-a-with-and-without-inhibitors> (дата обращения: 15.03.2022).
2. Инструкция по медицинскому применению препарата эмицизумаб [Электронный ресурс] // Регистр лекарственных средств России. URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_96727.htm#farmakokinetika (дата обращения: 15.03.2022).
3. Kitazawa T, Igawa T, Sampei Z, et al. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. *Nat Med* 2012 Oct;18(10):1570–1574. DOI: 10.1038/nm.2942.
4. Kitazawa T, Esaki K, Tachibana T, et al. Factor VIIIa-mimetic cofactor activity of a bispecific antibody to factors IX/IXa and X/Xa, emicizumab, depends on its ability to bridge the antigens. *Thromb Haemost* 2017 Jun 28;117(7):1348–1357. DOI: 10.1160/TH17-01-0030.
5. Hartmann R., Feenstra T., Valentino L., et al. In vitro studies show synergistic effects of a procoagulant bispecific antibody and bypassing agents. *J ThrombHaemost* 2018 Jun 11. DOI: 10.1111/jth.14203.
6. Srivastava, A., Santagostino, E., Dougall, A., et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2020 Aug;26 Suppl 6:1–158. DOI: 10.1111/hae.14046.
7. Callaghan M. U., Negrier C., Paz-Priel I., et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. *Blood*, 2021 Apr 22; 37(16):2231–2242. DOI: 10.1182/blood.2020009217.
8. Windyga, J., Chojnowski, K., Klukowska, A., et al. Emicizumab (Hemlibra®) in hemophilia A patients with inhibitors against factor VIII – guidelines of the Group for Haemostasis of the Polish Society of Haematology and Transfusion Medicine. *J Transf Med* 2020; 13: 165–175. DOI:10.5603/JTM.2020.0006.
9. Клинические рекомендации «Гемофилия» – 2018 [Электронный ресурс] // Законы, кодексы и нормативно-правовые акты Российской Федерации. URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-gemofilija-utv-minzdravom-rossii/> (дата обращения: 15.03.2022).



Чтобы ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата эмицизумаб, отсканируйте QR-код или перейдите по ссылке: <https://www.roche.ru/ru/produkty/katalog/Hemlibra.html>

Если Вам требуется распечатанная актуальная инструкция, свяжитесь с нами по телефону +7 (495) 229-29-99, и мы пришлём инструкцию по указанному Вами адресу.

АО «Рош-Москва»

**107031, Россия, г. Москва,
Трубная площадь, дом 2**

**Помещение I, этаж 1, комната 42,
МФК «Галерея Неглинная»**

Тел.: +7 (495) 229-29-99

www.roche.ru

Для специалистов здравоохранения

M-RU-00007978 июнь 2022
