

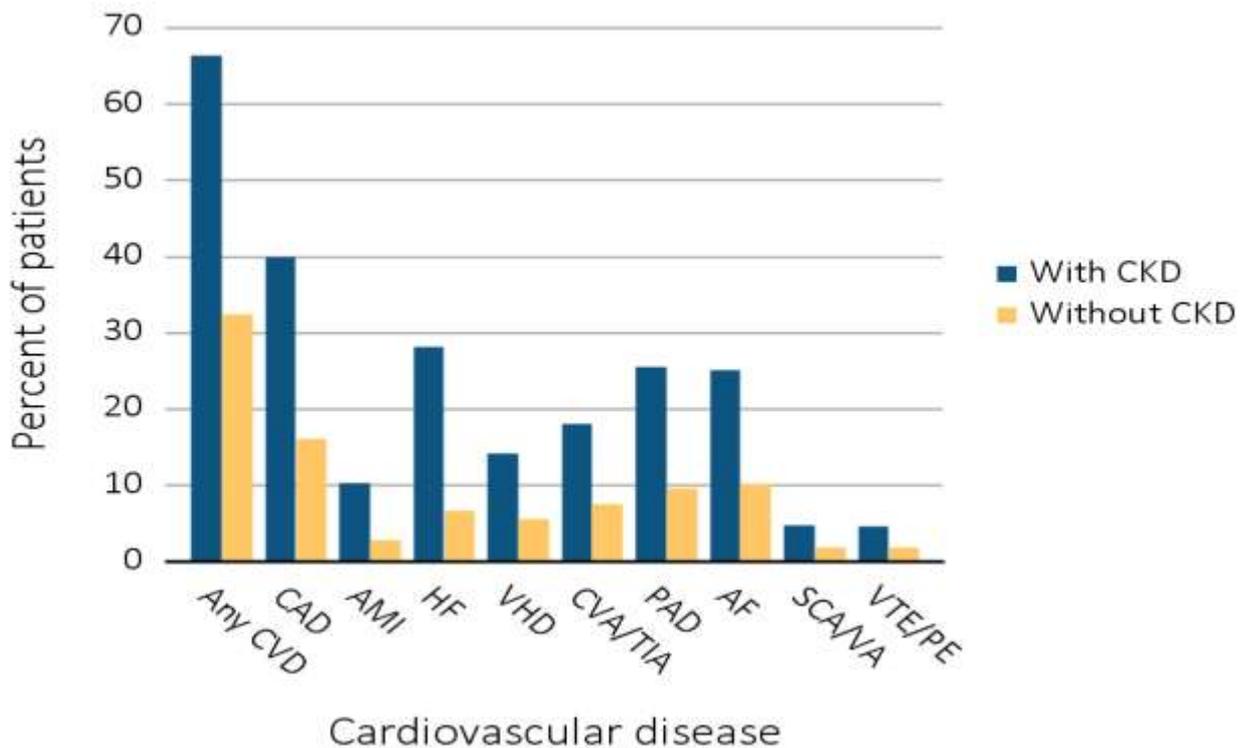
**Хирургическая
альтернатива терапии
антагонистами витамина К
у пациентов с
фибрилляцией предсердий
на ЗПТ.**

Бекоева А.Б.

Актуальность проблемы:

- По данным ВОЗ за 2016 год ФП выявлена более чем у 35.5 млн человек во всем мире(около 0,5 % населения).
- Распространенность в общей популяции составляет 1-2% населения и увеличивается с возрастом (<0.5% в возрасте 40-50 лет и 5-15% в возрасте 80 лет).
- В результате старения населения в ближайшие 50 лет ожидается увеличение заболеваемости ФП в 2 раза.
- Хроническая болезнь почек отмечается у 10-15% больных с ФП**

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний у больных с ХБП и без , 2015



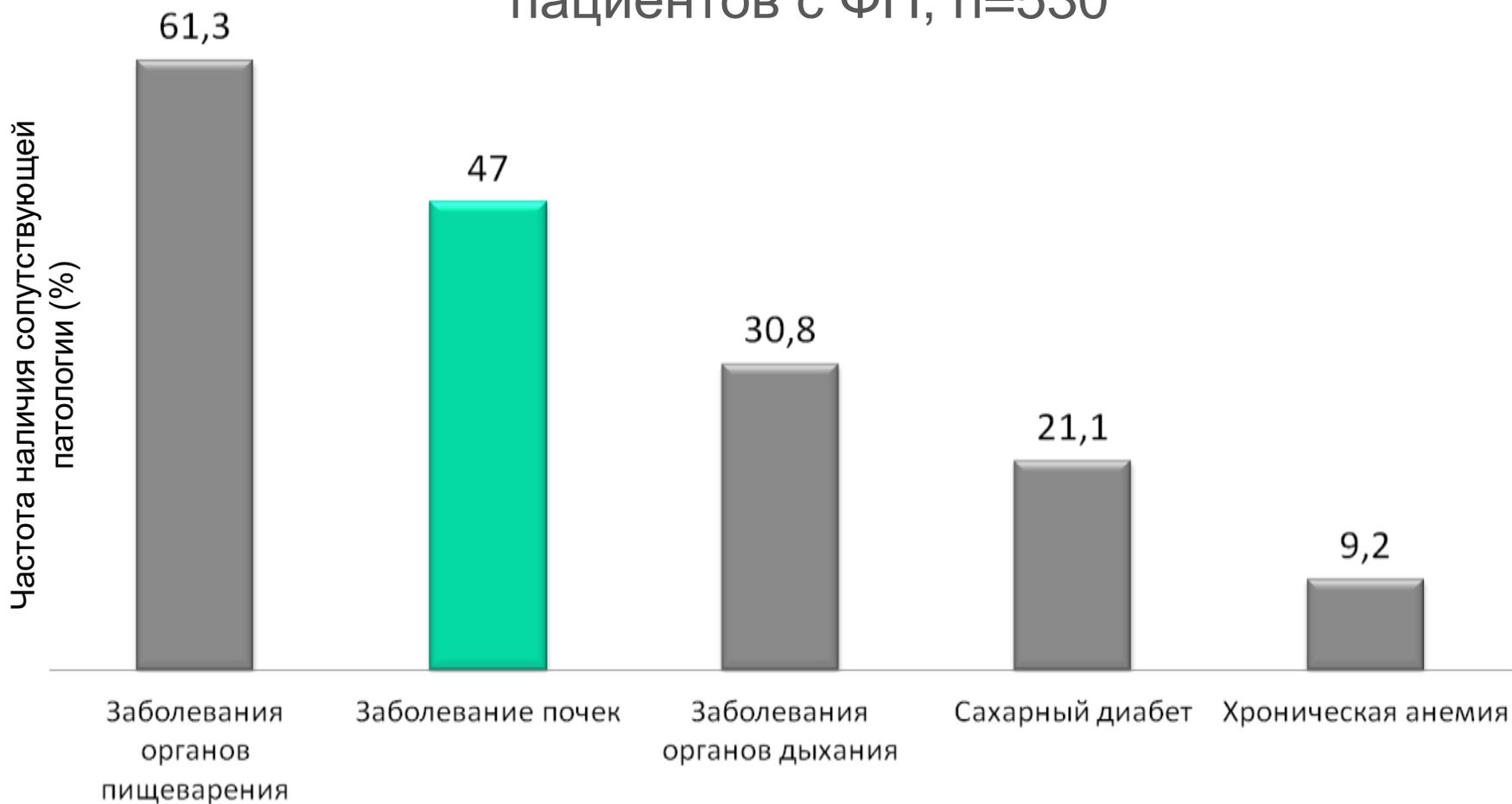
Источник данных: Специальный анализ, образец Medicare Сокращения:

Все ССЗ, ИБС, ОИМ, сердечная недостаточность, заболевания периферических артерий, ОНМК/ТИА, Внезапная сердечная смерть/желудочковые нарушения ритма, венозные тромбозы/ТЭЛА

ФП,

Примерно половина российских пациентов с ФП имеют сопутствующую патологию почек

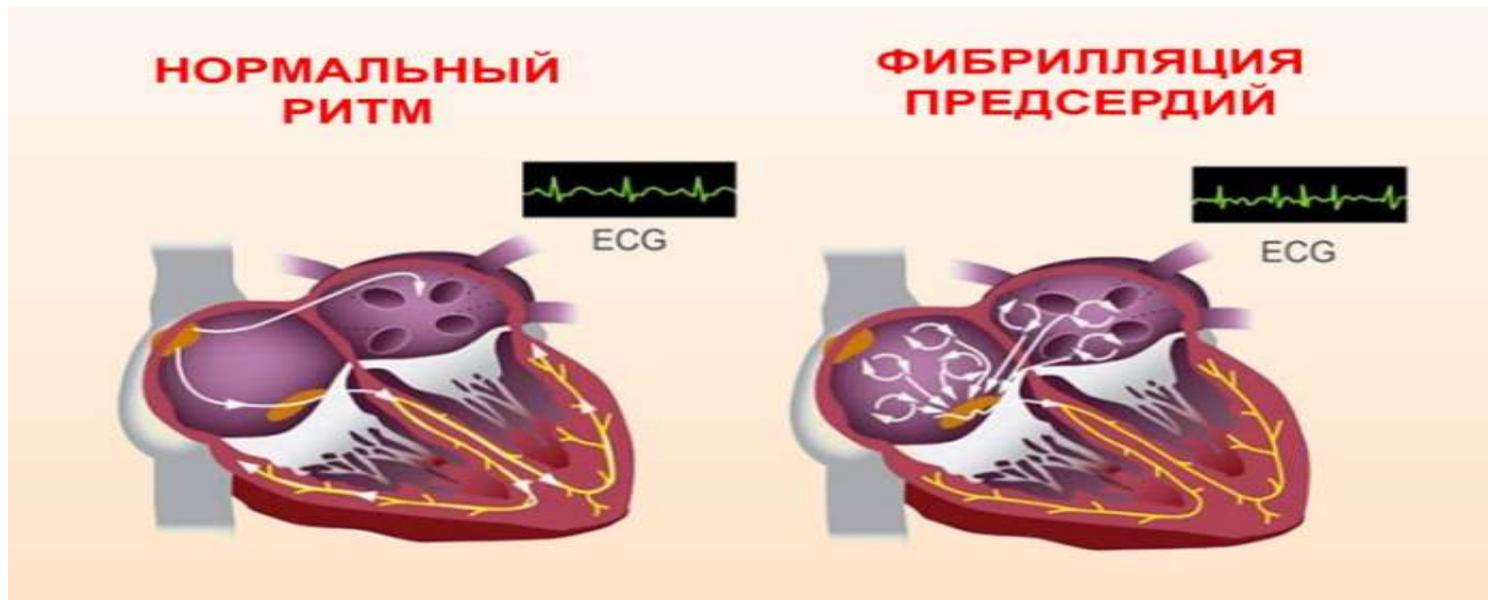
По данным российского регистра РЕКВАЗА пациентов с ФП, n=530



ФП – фибрилляция предсердий;

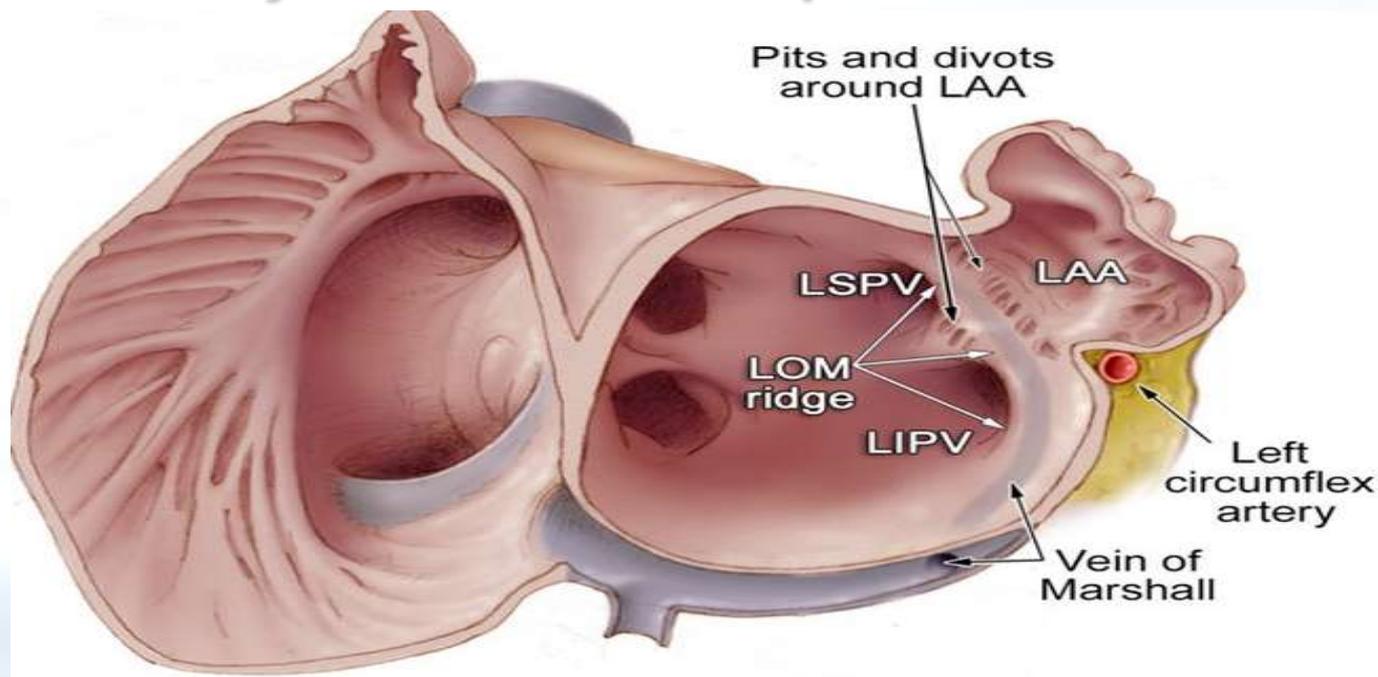
Лукиянов ММ., Больные с ФП и сочетанными СС заболеваниями в реальной медицинской практике: медикаментозное лечение, исходы, профилактика мозгового инсульта по данным регистров. Выступление Ярославль, 27 мая 2016 г.

Фибрилляция предсердий (ФП)



самое распространённое нарушение ритма сердца, представляющее собой хаотичное = асинхронное возбуждение предсердий, с нерегулярным проведением импульса на желудочки сердца.

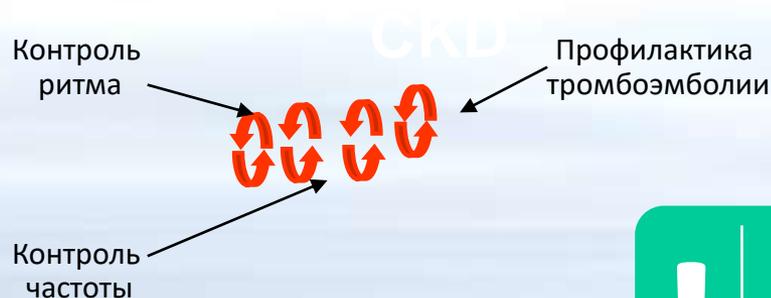
Актуальность проблемы:



"нарушение кровотока" проявляется в виде стаза крови в ЛП, за счет снижения скорости кровотока в ушке ЛП(ушко ЛП представляет собой слепой карман с выраженной трабекулярностью внутренней поверхности). Чем меньше скорость кровотока из ушка ЛП, тем выше риск формирования тромбов в его полости. Более 90% всех тромбов при ФП не клапанной этиологии образуются в ушке левого предсердия

Три ключевых подхода к терапии при фибрилляции предсердий

- 1) **Контроль ритма** Восстановление синусового ритма
- 2) **Контроль частоты**
 - Достижение ЧСС 60–80 /мин в покое
 - Снижение чрезмерного учащения ЧСС во время физической нагрузки
- 3) **Профилактика тромбоэмболии** Антитромботическая терапия (антикоагулянты)



! Вне зависимости от выбора тактики контроля ритма или частоты, всегда должна оцениваться необходимость в профилактике тромбоэмболических осложнений

Антикоагулянты при ФП назначают с учетом рисков инсульта и кровотечения

Риск инсульта Шкала CHA₂DS₂-VASc

Факторы риска	Баллы
Застойная сердечная недостаточность/дисфункция ЛЖ	1
Артериальная гипертензия	1
Возраст ≥ 75 лет	2
Сахарный диабет	1
Инсульт/ТИА/СЭ в анамнезе	2
Сосудистые заболевания	1
Возраст от 65 до 74 лет	1
Женский пол	1
Максимальное значение	9

- ▶ Назначение анти тромботической терапии для снижения риска тромбозных осложнений рекомендовано всем пациентам с ФП, за исключением пациентов (и женского и мужского пола) с низким риском ТЭ осложнений (возраст < 65 лет, ФП без сопутствующих заболеваний) или пациентов, которым назначение АТ терапии противопоказано.

Риск кровотечения Шкала HAS-BLED

Факторы риска	Баллы
Артериальная гипертензия	1
Нарушение функции почек или печени (по 1 баллу)	1 или 2
Инсульт в анамнезе	1
Кровотечение в анамнезе	1
Нестабильность значений МНО	1
Пожилой возраст (старше 65 лет)	1
Сопутствующая медикаментозная терапия/ злоупотребление алкоголем	1 или 2
Максимальное значение	9

- ▶ Балл по шкале HAS-BLED ≥ 3 указывает на высокий риск
- ▶ Требуется осторожность и тщательное наблюдение за пациентом после назначения анти тромботической терапии

Прямые пероральные антикоагулянты, применяемые в настоящее время в России

- Варфарин
- Дабигатран (Прадакса[®])
- Ривароксабан (Ксарелто[®])
- Апиксабан (Эликвис[®])

Терапия АВК имеет ряд ограничений

Узкий терапевтический диапазон (для поддержания МНО в пределах 2-3)¹



Риск инсульта
Риск кровотечения¹

Значительная вариабельность в соотношении доза-ответ (генетические обусловленные вариации)¹



Не оптимальное удобство приема:

- Необходимость в частом определении показателя МНО¹
- Необходимость в частой смене дозы¹

Лекарственные взаимодействия и взаимодействия с пищей¹

Длительный период полувыведения
Медленное начало эффекта и длительный период последствия^{1,2}



Проблемы с периоперационной антикоагуляцией (необходимость использования прямых АК)²

1. Weitz et al. *Eur J Haematol* 2010;85 (Suppl 72);1-28.

2. Camm et al. *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.

Достоинства НОАК

- ◆ Предсказуемая фармакодинамика
 - ◆ Небольшое количество взаимодействий с другими лекарственными средствами
 - ◆ Не взаимодействует с пищей
 - ◆ Точка приложения ограничена одним фактором свертывания
 - ◆ Широкий терапевтический диапазон
 - ◆ Рутинный контроль коагуляции требуется реже
 - ◆ Использование в фиксированных дозах
- Улучшенное соотношение риска и ожидаемой пользы

Характеристика оральных антикоагулянтов

	Варфарин	Дабигатран	Апиксабан	Ривароксабан
Обычная доза	Подбирается с учетом МНО	150 мг 2 раза в день	5 мг 2 раза в день	20 мг 1 раза в день
Подбор дозы в зависимости от СКФ	Подбирается с учетом МНО	Осторожно при КК 30-50 мл/мин, при клиренсе креатинина < 30 мл/мин – не применяют	2,5 мг 2 раза в день при наличии как минимум 2 факторов из 3: возраст ≥80 лет; вес ≤60 кг; креатинин сыворотки ≥1,5 мг/дл (133 мкмоль/л) Либо при КрКл 15-29 мл/мин	15 мг 1 раз в день если КрКл 15-50 мл/мин
Удаление при 4-часовом диализе	<1%	50%-60%	7%	<1%
Объем распределения	8	50-70	21	50
Выведение	Не почечное	50%-60% через почки	СУР3А4/5 (Р-гликопротеин фермент печени); 27% через почки	СУР3А4/5 и СУР2J2 (печеночные ферменты); 36% через почки
Одобрение FDA для применения при ХБП 5 ст.	Да	Нет	Да	Нет

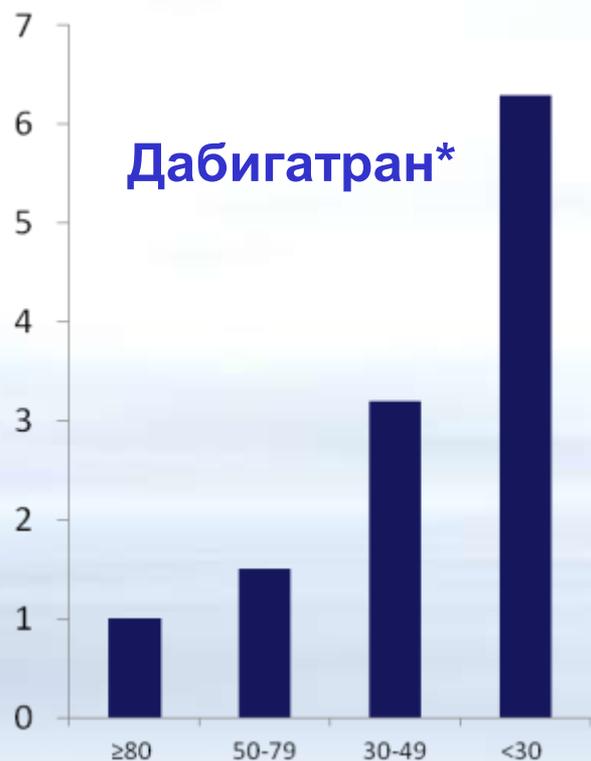
Периоды полувыведения и фармакокинетические AUC при различных стадиях ХБП по сравнению с пациентами без ХБП

	Дабигатран	Апиксабан	Эдоксабан	Ривароксабан
КрКл \geq 80 мл/мин	12–17 ч	12 ч	10–14 ч	5–9 ч (молодые) 11–13 ч (пожилые)
КрКл 50 – 80 мл/мин ХБП Стадии I и II	~ 17 ч (+50 %)	~ 14.6 ч (+16 %)	~ 8.6 ч (+32 %)	~ 8.7 ч (+44 %)
КрКл 30–50 мл/мин ХБП Стадия III	~ 19 ч (+320 %)	~ 17.6 ч (+29 %)	~ 9.4 ч (+74 %)	~ 9.0 ч (+52 %)
КрКл 15–30 мл/мин ХБП Стадия IV	~ 28 ч (+530 %)	~ 17,3 ч (+44 %)	~ 16,9 ч (+72 %)	~ 9,5 ч (+64 %)
КрКл \leq 15 мл/мин ХБП Стадия V; не на диализе	Нет данных	- (+36 %)	- (+93 %)	- (+70 %)

Характеристика новых антикоагулянтов при применении для профилактики инсульта при не клапанной фибрилляции предсердий на основании непрямого сравнения с варфарином

	Даби 150 мг	Даби 110	Ривароксабан	Эликвис
Сопоставимая с варфарином эффективность в снижении риска инсульта/системной эмболии	✓	✓	✓	✓
Эффективность, превосходящая варфарин в снижении риска инсульта/системной эмболии	✓			✓
↓ Внутрочерепных кровоизлияний	✓	✓	✓	✓
Снижение общей смертности				✓
↓ «больших кровотечений»		✓		✓
↓ «больших» и «малых» кровотечений	✓	✓		✓
Увеличение ЖКТ кровотечений	✓		✓	
Прекращение приема препарата	✓	✓	✓	
Эффективнее аспирина без увеличения риска кровотечений				✓

Изменение AUC прямых пероральных антикоагулянтов при различной степени нарушения функции почек

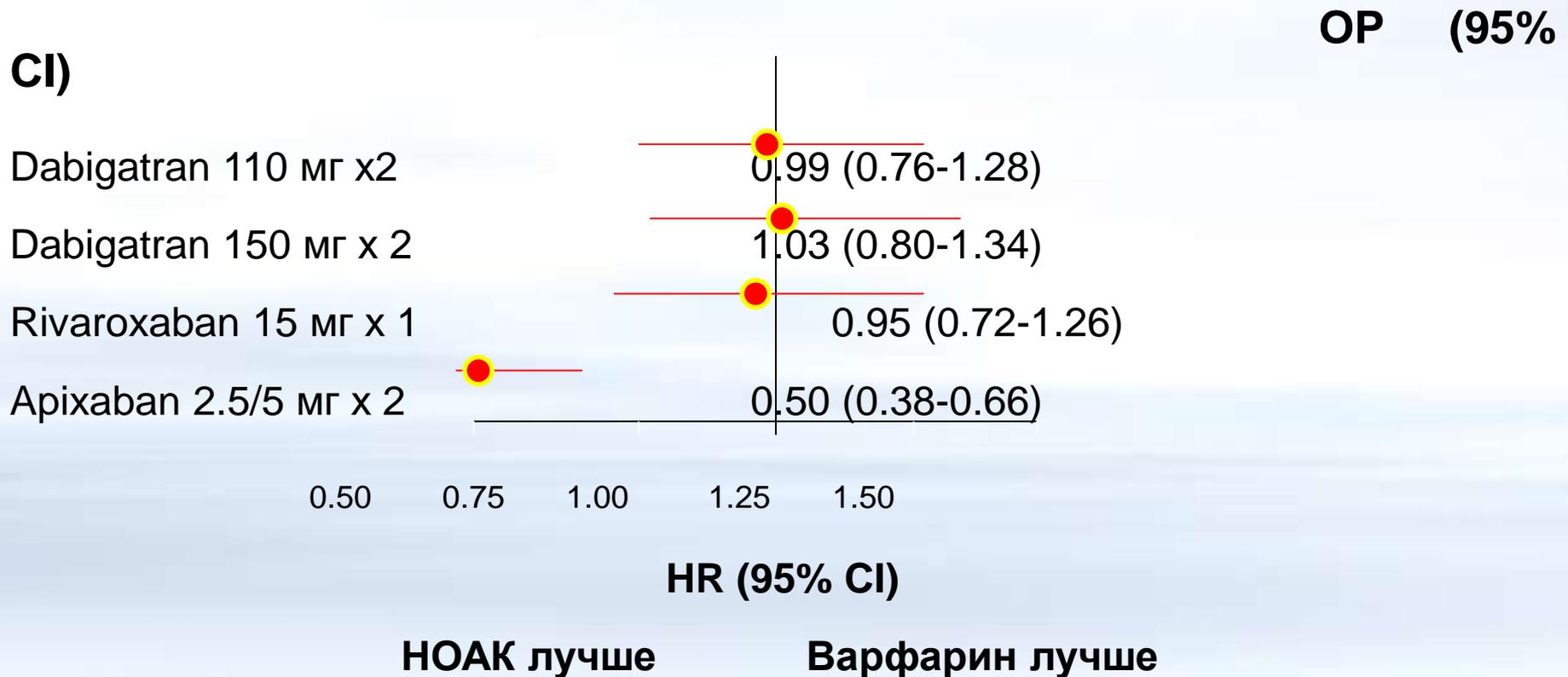


* Активное лекарство

Клиренс креатинина, мл/мин

НПОАК против варфарина при нарушениях функции почек (pCKФ <50 мл/мин)

Большие кровотечения



Hart RG, et al. Nat Rev Nephrol 2012; 8: 569-78.
Connolly SJ, et al. N Engl J Med. 2009; 361:1139.
Fox KAA et al. Euro Heart J 2011; 32: 2387.
Granger C, et al. N Engl J Med. 2011; 365: 981.

Варфарин и диализ

Узкий терапевтический диапазон варфарина подразумевает необходимость тщательного мониторинга уровня МНО для подтверждения того, что пациент находится в терапевтическом диапазоне: при значениях МНО ниже 2.0 риск инсульта начинает быстро возрастать, а при значениях МНО выше 3.0 возрастает риск внутримозгового кровоизлияния.

Пациенты с ХПН не нуждаются в каких либо специальных рекомендациях по подбору дозы варфарина!

Клинические Рекомендации:
«Диагностика и лечение
фибрилляции предсердий»
2017

Варфарин и диализ

Механизмы снижения функции почек могут быть запущены Варфарином, который ингибирует эпоксиdreдуктазу и Gla-протеин (белок который ингибирует кальцификацию) в результате происходит кальцификация сосудов, что приводит к повышению риска ишемических инсультов .

Канадское исследование «Случай – контроль» с 1998 – 2007 год – отобраны пациенты

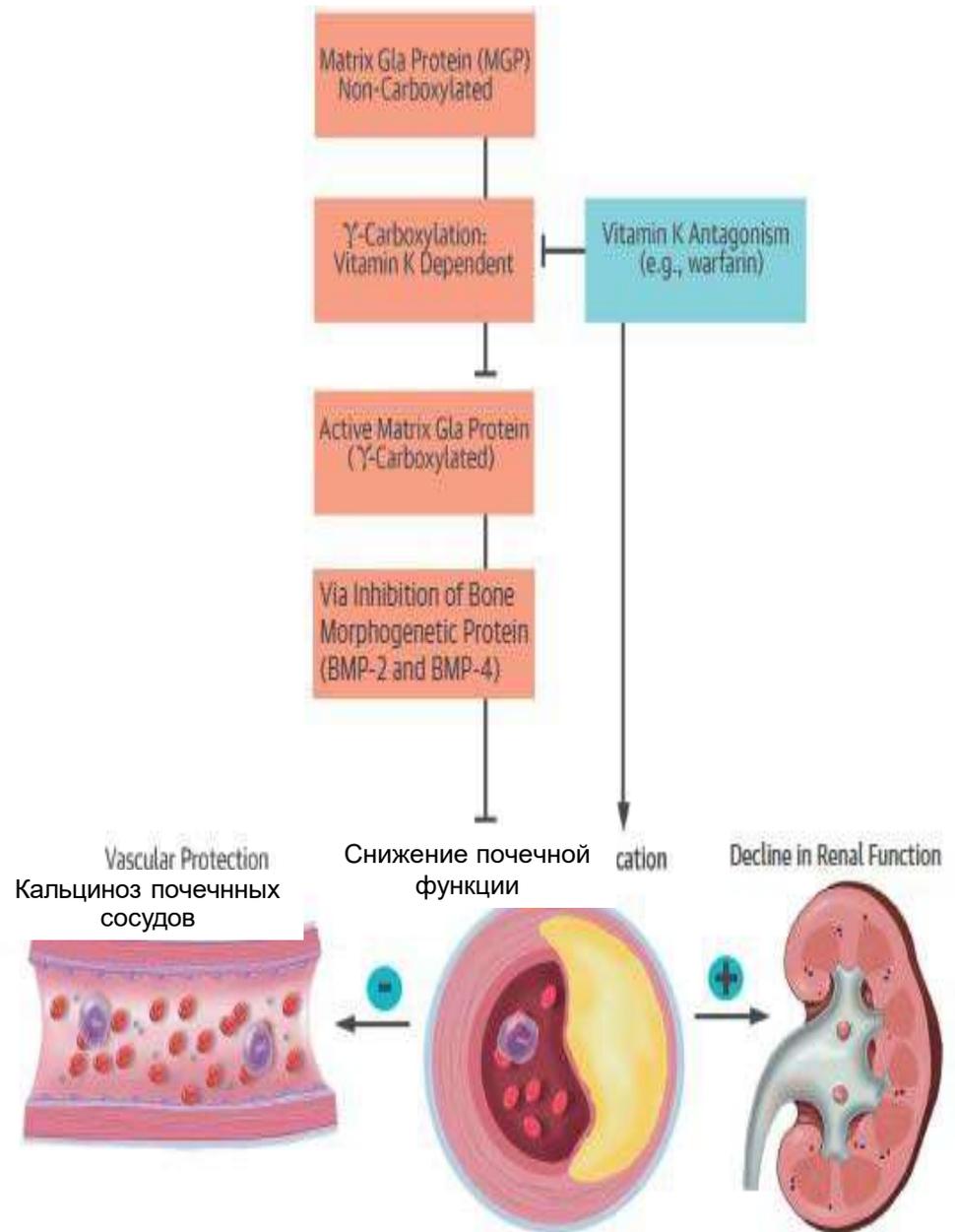
Сравнивались пациенты с ФП на диализе и без.

Результаты: У пациентов с ФП на диализе не снижал риск инсультов , выраженный рост числа геморрагических осложнений .При этом у пациентов с нормальной функцией почек риски инсульта были снижены.

[cirk.ahajournals/org](http://cirk.ahajournals.org)

Варфарин ассоциируется с метастатической кальцификацией и кальцинирующей уремической артериопатией (кальцифилаксия), особенно у пациентов находящихся на гемодиализе.

Варфарин ингибирует эпноксид редуктазу и Gla-протеин (который ингибирует кальцификацию), что приводит к нарушению процесса карбоксилирования.



Комитет по оценке рисков Европейского медицинского агентства (PRAC EMA) после проведенного анализа имеющихся данных базы нежелательных реакций Eudra Vigilance, литературных источников, информации, представленной компаниями Takeda и Bristol-Myers Squibb, а также с учетом существования биологического механизма развития кальцифилаксии пришел к выводу, что существует доказанная вероятность наличия причинно-следственной взаимосвязи между применением варфарина и развитием кальцифилаксии.

Уважаемые специалисты здравоохранения, КомпанЕЫ ООО «Такеда Фармасьютикалс» выражает вам свое почтение и информирует о получении новых данных по безопасности применения лекарственного препарата Варфарин Никомед, таблетки, 2,5 мг, владелец регистрационного удостоверения «Такеда Фарма А/С», Дания, РУ П N013469/01 от **29.05.2016 г.**

Резюме



Данные по эффективности и безопасности НОАК у больных с конечными стадиями ХБП и на гемодиализе представлены в небольших не рандомизированных клинических исследованиях.

Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов в США (FDA) зарегистрировало дабигатран (75 мг), ривароксабан и апиксабан для профилактики ТЭО в этой группе пациентов.

Незавершенные исследования оральных антикоагулянтов

Perspective Oral Anticoagulants to Prevent
Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation in Patients With CKD
Stage 5D: An NKF-KDOQI Controversies Report

- **RENAL-AF**

Рандомизированное открытое исследование 4 фазы со слепой конечной точкой, сравнивающее апиксабан 5 мг два раза в день и 2,5 мг два раза в день с варфарином с поддержанием МНО 2-3

- **AXADIA**

Открытое, рандомизированное, контролируемое исследование 3b стадии, включающее 22 пациента и оценивающее безопасность апиксабана 2,5 мг два раза в день в раснении с фенпрокумоном с поддержанием МНО 2-3 у пациентов с неклапанной ФП и ХБП 5 ст.

- **AVKDIAL**

Открытое рандомизированное исследование, сравнивающее геморрагические и тромботические риски пероральной антикоагуляции антагонистами витамина К с отсутствием антикоагулянтов у 855 пациентов с ФП и ХБП 5 ст. (диализ).

- **Effect on Vascular Calcification of Replacing Warfarin by Rivaroxaban With or Without VitK2 in Hemodialysis Patients**

Исследование, включающее 117 пациентов, целью которого является сравнение эффектов ривароксабана и варфарина на кальцификацию сосудов у пациентов на гемодиализе

Использование не АВК пероральных антикоагулянтов у пациентов с диализом: реально существует

Apixaban

top of article ▼

the 5-mg apixaban dose and whether dose affects these HR estimates.

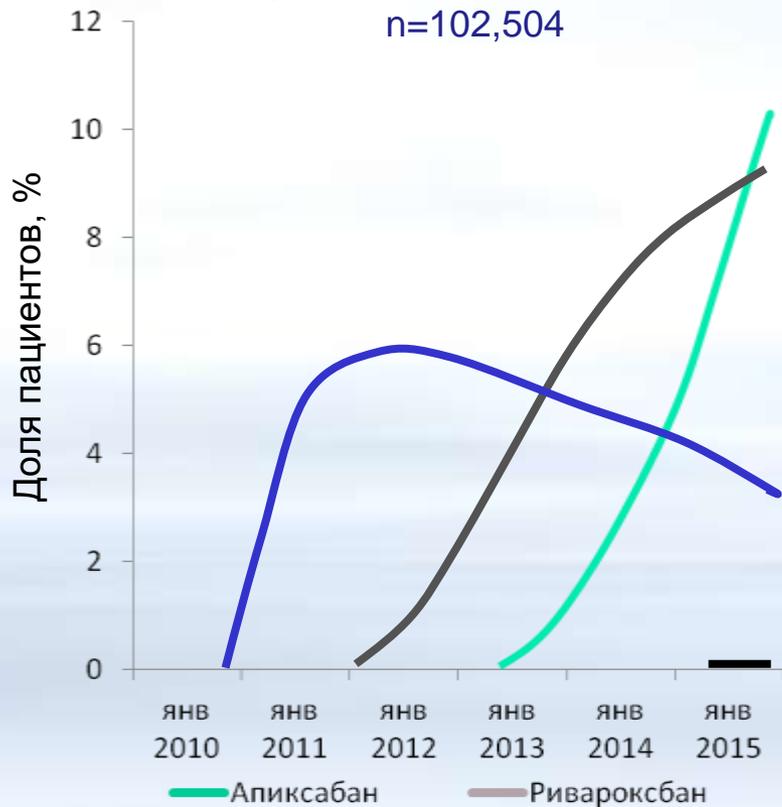
Apixaban was FDA approved in December 2012 for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular AF at a dose of 5 mg twice per day and with a 2.5-mg twice-daily dose in patients with 2 of the following: serum creatinine between 1.5 and 2.5 mg/dl, age \geq 80 years, and body weight \leq 60 kg. In the original labeling, the drug was not recommended for patients with CrCl $<$ 25 ml/min.

The drug label was amended in January 2014 for patients with renal impairment, including those with ESRD maintained on hemodialysis. For these patients, no dose reduction (5 mg twice daily) was suggested unless patients were also \geq 80 years of age or had body weight \leq 60 kg, in which case the reduced dose of 2.5 mg twice per day could be used. Patients with creatinine $>$ 2.5 mg/dl, with CrCl $<$ 25 ml/min, or on long-term dialysis were excluded from the ARISTOTLE trial; therefore, these dosing suggestions were based partially on a single-dose (not multidose) PK study in 8 hemodialysis subjects matched to 8 subjects with normal renal function (26). In this study, the post-hemodialysis administration of 5 mg apixaban resulted in 36% higher drug exposure compared with healthy subjects with normal renal function. In another 10-mg single-dose PK study of 24 subjects with mild and moderate CKD compared with 8 subjects with normal kidney

Использование не АВК пероральных антикоагулянтов у пациентов с выраженным степенями хронической болезни почек и диализом: реально существует и растет

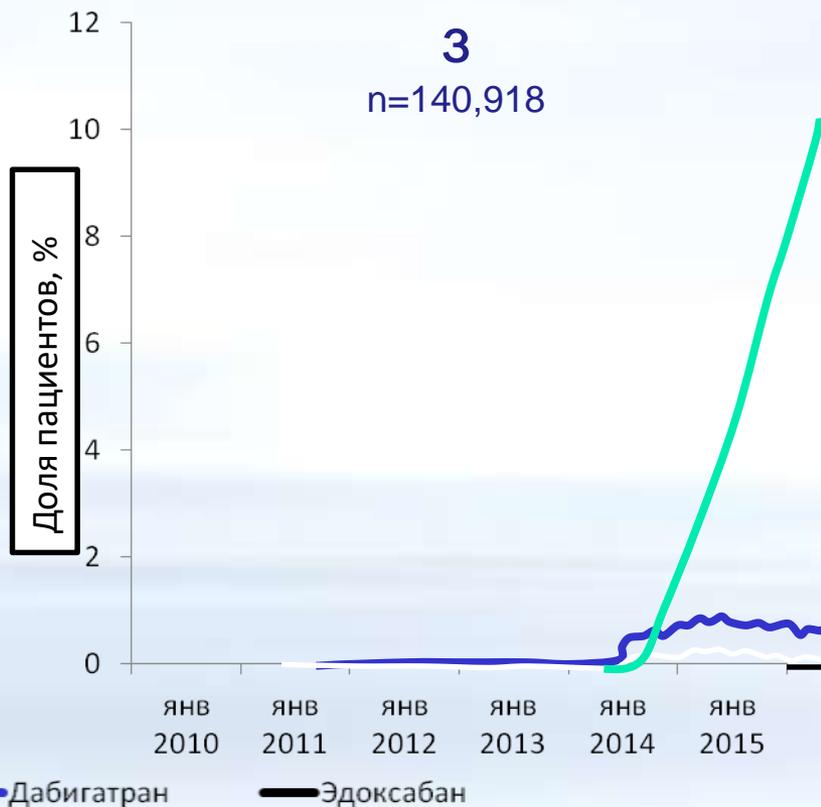
Выраженная степень ХБП

n=102,504



Диали

3
n=140,918



АВК – антагонисты витамина К

The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation



EHRA
European Heart
Rhythm Association

Данные исследований показали значительно более высокие темпы снижения функции почек у пациентов на варфарине (особенно на низких TTRs) по сравнению с пациентами на дабигатране. Можно предположить отложенное снижение функции почек по сравнению с варфарином.

Так же можно предположить, что прием warfarin усиливает васкулярное обызвествление and/or развитием острой warfarin-зависимой нефропатии с или без клинически явной гематурии

Jan Steffel Peter Verhamme Tatjana S Potpara Pierre Albaladejo Matthias AntzLien Desteghe Karl Georg Haeusler Jonas Oldgren Holger ReineckeVanessa Roldan-Schilling ... [Show more](#)

European Heart Journal, Volume 39, Issue 16, 21 April 2018, Pages 1330–1393, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136>

Published:

19 March 2018



EHRA

European Heart
Rhythm Association

В США (но не в Европе),
низкая доза дабигатрана 75 мг
BID режим был одобрен для
пациентов с тяжелой ХБП
(CrCl 15-29 мл/мин), на основе
фармакокинетического
моделирования.



EHRA
European Heart
Rhythm Association

Данные реестра показали более высокую частоту госпитализации или смерти от кровотечений у диализно - зависимых пациентов, начатых на дабигатране или ривароксабане по сравнению с VKA.²⁰⁹ В США (но не в Европе) **апиксабан 5 мг дважды в сутки в настоящее время одобрен у пациентов с хроническим диализом.**

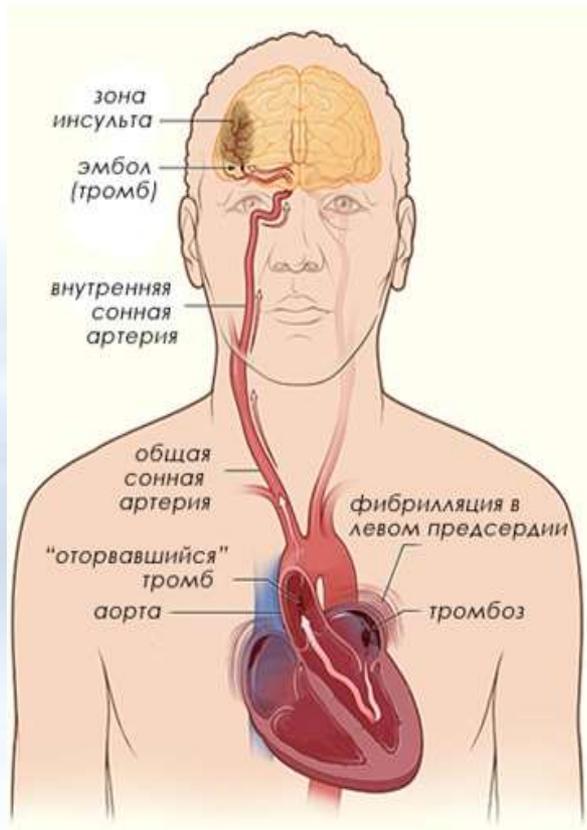
Однако, продолжается наблюдение за пациентами на апиксабане 2.5 мг дважды в сутки находящихся на диализе,²¹⁰ для edoxaban 15 мг ОД (у японских пациентов с тяжелой почечной недостаточностью)²¹¹ и ривароксабан 10 мг.

Jan Steffel Peter Verhamme Tatjana S Potpara Pierre Albaladejo Matthias AntzLien Desteghe Karl Georg Haeusler Jonas Oldgren Holger ReineckeVanessa Roldan-Schilling [... Show more](#)
European Heart Journal, Volume 39, Issue 16, 21 April 2018, Pages 1330–1393, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136>

Published:

19 March 2018

История с 2000 года



Основной генез – системная тромбоэмболия

Основной источник эмболов –
ушко левого предсердия

В России с 2000 г во время
АКШ пациентам стали
перевязывать ушко ЛП

ESC – Европейские рекомендации 2012г

Recommendations for LAA closure/occlusion/excision		
Recommendations	Class	Level
Interventional, percutaneous LAA closure may be considered in patients with a high stroke risk and contraindications for long-term oral anticoagulation.	IIb	B
Surgical excision of the LAA may be considered in patients undergoing open heart surgery.	IIb	C

в настоящее время, этот метод можно рекомендовать в качестве альтернативы терапии пероральными антикоагулянтами всем пациентам с ФП, кому противопоказана длительная терапия пероральными антикоагулянтами (Класс 2b, уровень B).

Клинические исследования и регистры по устройству – окклюдер (2005г - 2014г)

Исследование	Количество пациентов	Дизайн
Pilot	66	<ul style="list-style-type: none"> • 30 пациентов с периодом наблюдения более 5 лет
Protect AF	800	<ul style="list-style-type: none"> • средний период наблюдения 27 месяцев
Continued Access Registry (CAP)	566	<ul style="list-style-type: none"> • средний период наблюдения 5 лет
ASAP	150	<ul style="list-style-type: none"> • пациенты с противопоказаниями к варфарину • период наблюдения 5 лет
EVOLVE	69	<ul style="list-style-type: none"> • период наблюдения 1 год
PREVAIL	461	<ul style="list-style-type: none"> • критерии включения как Protect AF • период наблюдения 5 лет
Общее количество пациентов: 2112		

Выводы

А.! не хуже варфарина в отношении развития инсульта, системной эмболии и сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,71; 95% ДИ 0,44–1,30% в год

В.! Частота геморрагических инсультов была значительно ниже в группе инвазивного лечения (ОР 0,23; 95% ДИ 0,04–0,79)

С ! Частота нежелательных явлений была выше в группе вмешательства -8,7%. Однако, в основном, это были операционные осложнения (гемоперикард -4,8%) , которые не повлекли последствий у большинства пациентов.

Профилактика ОНМК

European Heart Journal Advance Access published August 27, 2016



European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehw210

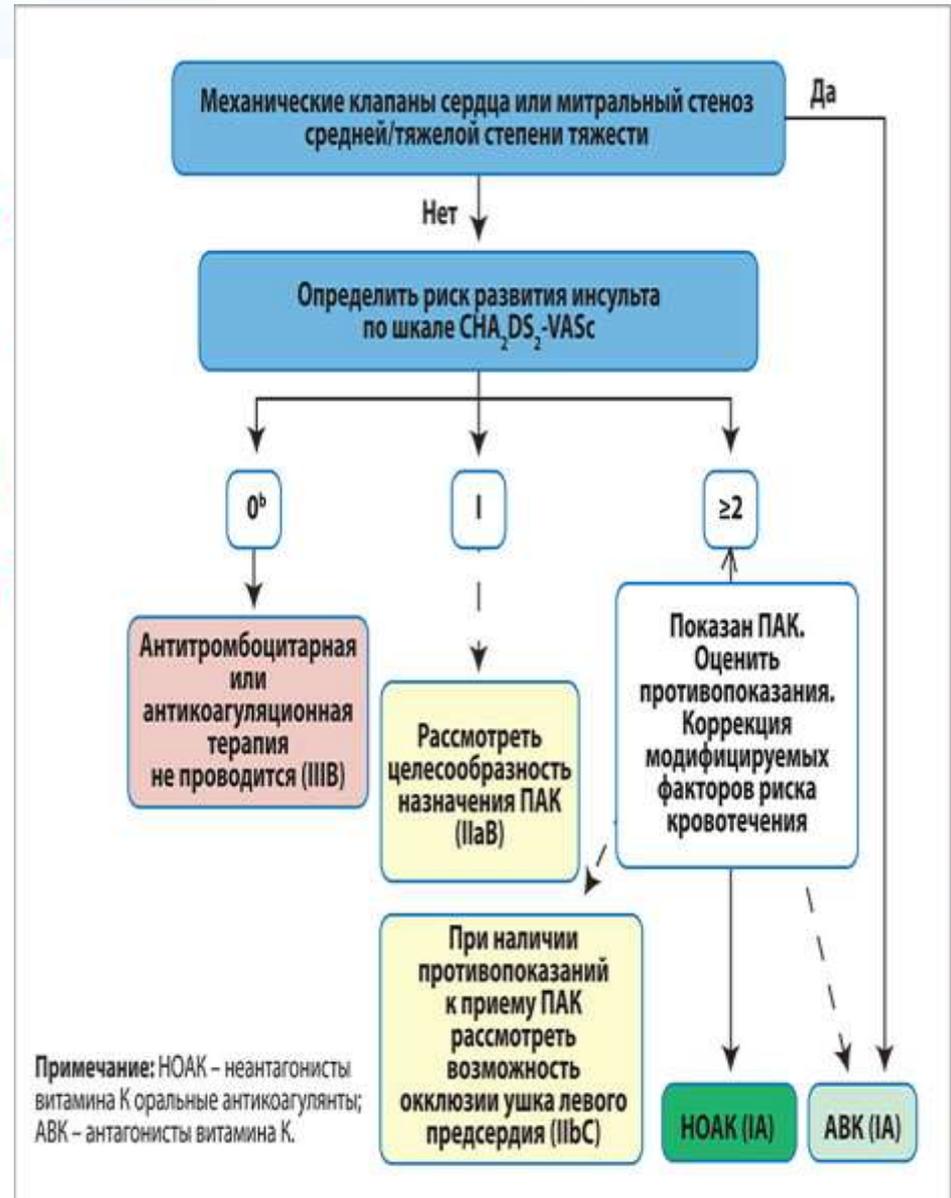
ESC GUIDELINES

2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS

The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)

Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC

Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO)



Мембрана с размером пор 160 микрон

Покрытие из полиэтилентерефталата (ПЭТФ) разработано для задержки эмболов и ускорения процесса заживления



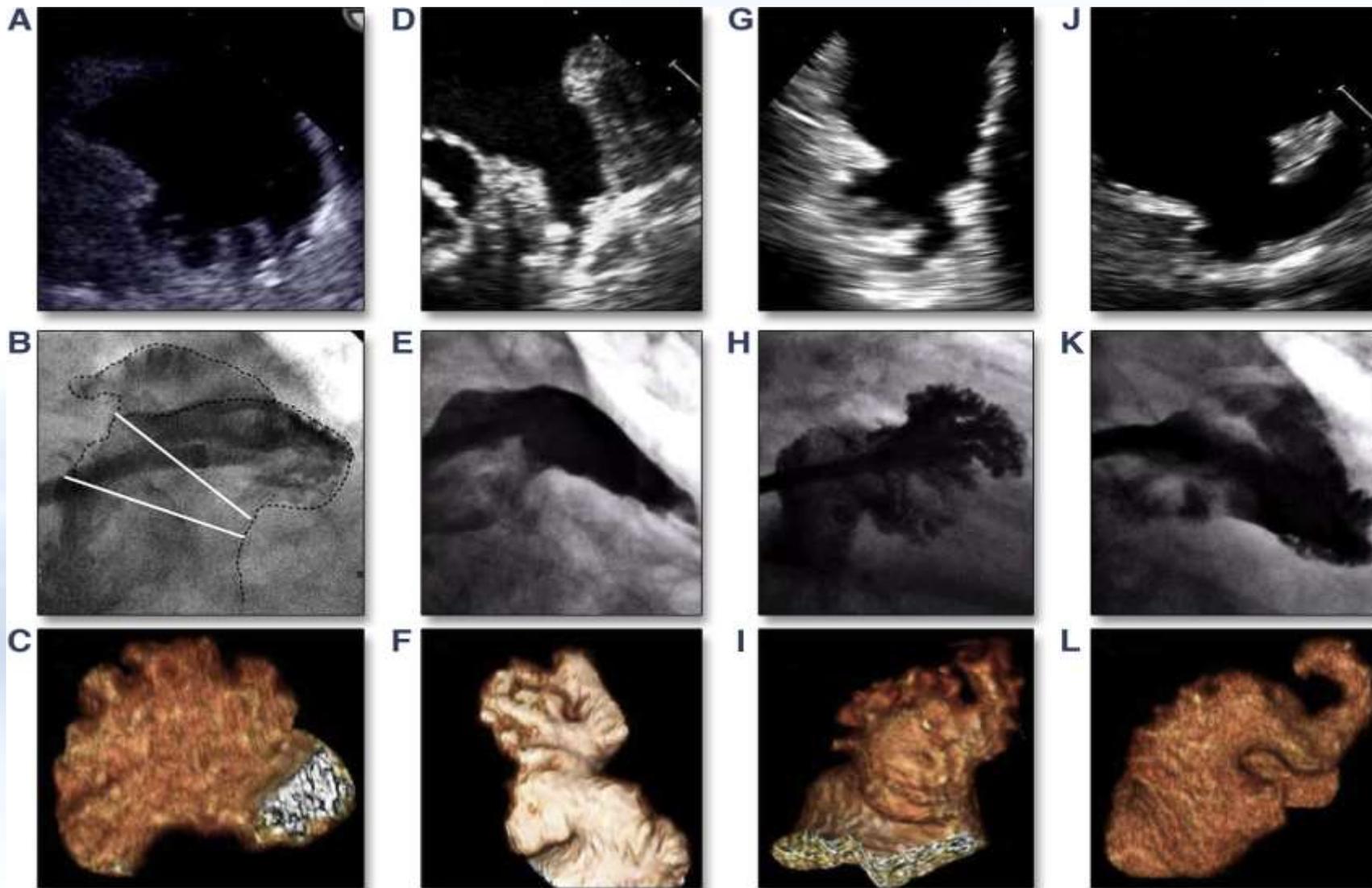
Десять крючков для активной фиксации
Лучшая стабильность

Устройство выпускается в 5 различных вариантах размеров (от 21 до 33 мм)

Оценивается, прежде всего, форма ушка, она может быть самой разной, может иметь форму мешка, кармана, змейки, и в ряде случаев форма ушка уже не позволяет установить окклюдер.

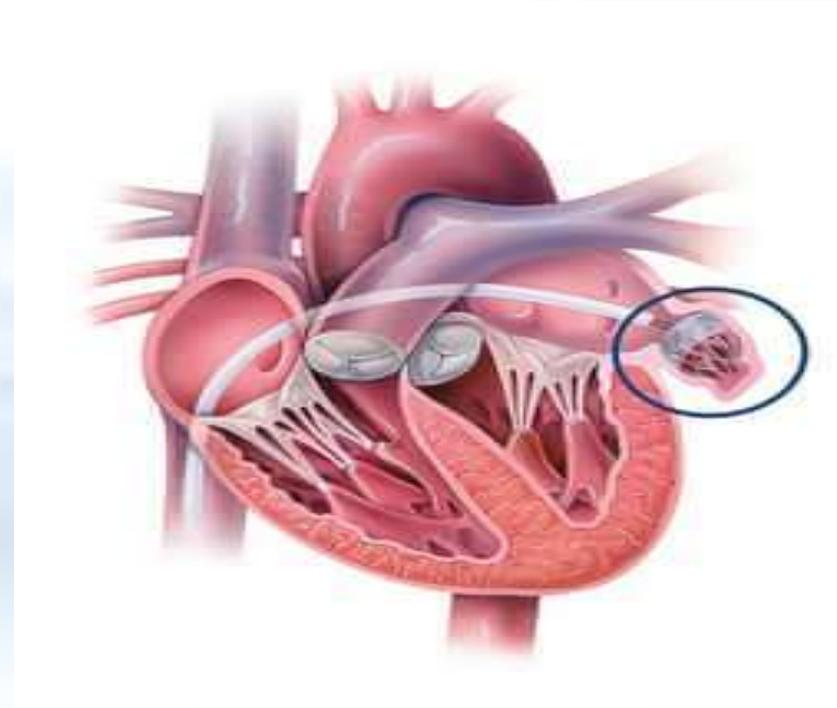
Затем оцениваются другие математические показатели, это размер устья ушка, его длина, отношение к огибающей артерии, к митральному клапану, к устью левой верхней легочной вены, тем самым подбирается размер окклюдера, который необходим. Оценивается наличие или отсутствие тромба.

Анатомия ушка ЛП

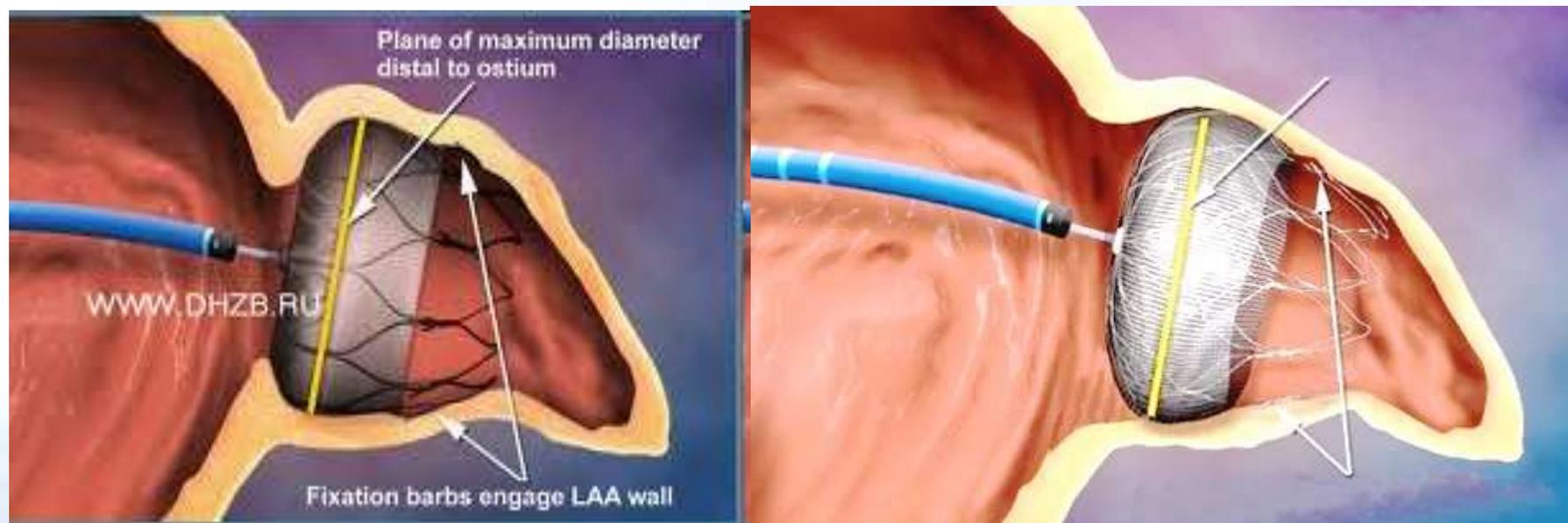


Окклюдер предназначен для предотвращения тромбоэмболии из ушка левого предсердия (УЛП)

- Альтернатива применению пероральных антикоагулянтов (ОАК)
- Показано для пациентов, которым возможно или противопоказано применение ОАК (таких как варфарин)



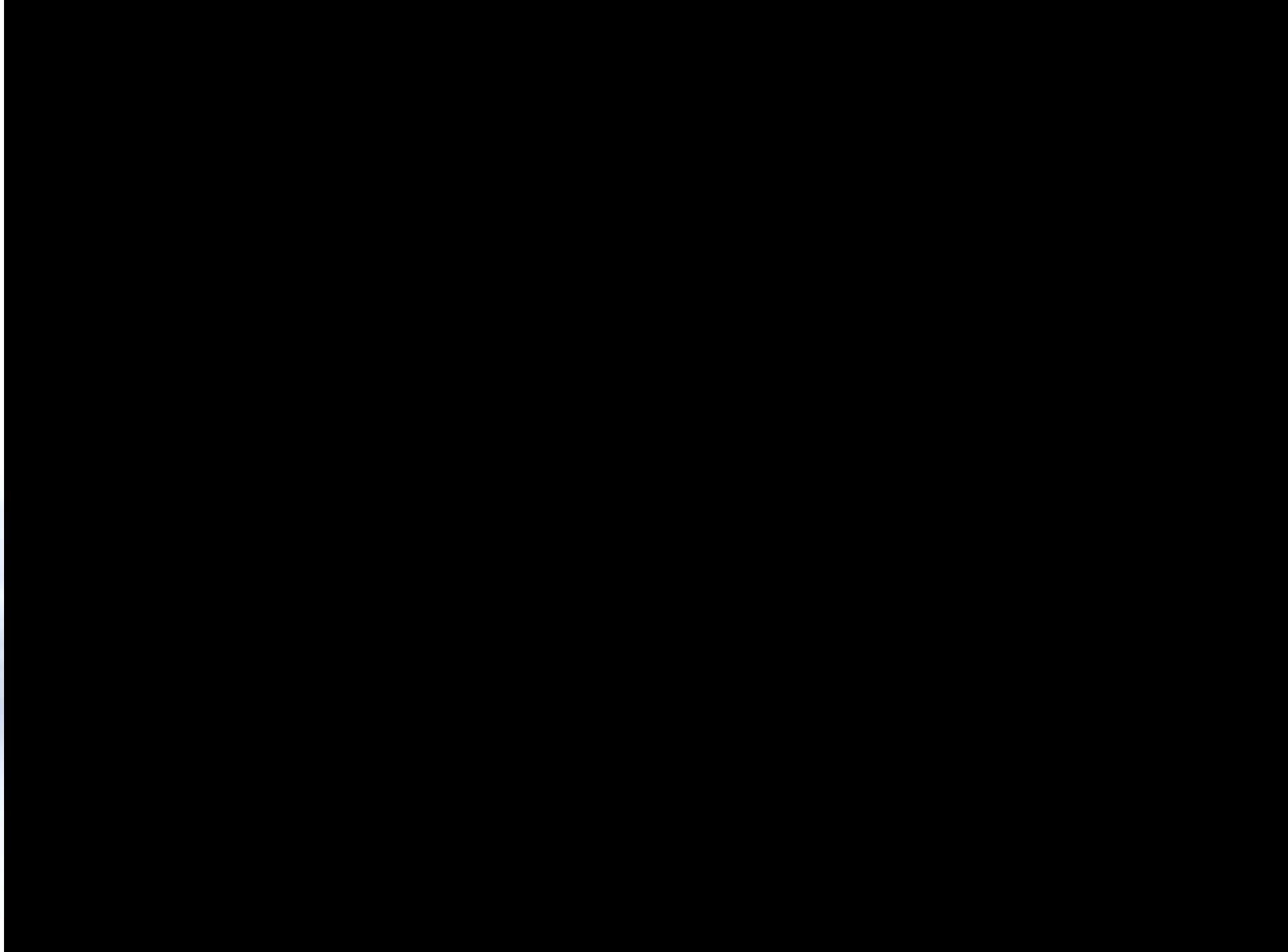
Окклюзия ушка левого предсердия (окклюдер)



Процедура проводится под общей анестезией с рентгеноскопией и эхокардиографией (ЧП Эхо)

Доступ к левому предсердию осуществляется через бедренную вену и пункцию межпредсердной перегородки

Время процедуры в среднем 94 минуты (от первой до последней рентгеновской съемки 34 мин. И 60 мин на подготовку и снятие пациента со стола)



С января 2013 г. в
кардиологическом
отделе ГКДЦ №1
начал работу
кабинет



анти тромботической терапии.

Курирует работу кабинета д.м.н. профессор-гемостазиолог, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики и генетики ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова» Т.В. Вавилова.

маршрутный лист движения больных

Врачи нефрологи направляют пациентов в ГКДЦ №1 и н с подробной выпиской (пакет документов : паспорт , полис , СНИЛС)

В ГКДЦ № 1 пациенту проводятся дообследование я : ЭХО КГ, ХМ ЭКГ, кл и б\х ан крови , коагулогр

1. Оценивается состояние пациента , далее он направляется в НИИ Алмазова на конс аритмолога- хирурга
- 2.
3. госпитализация

После выписки из стационара , пациент наблюдается в течении 2х мес в условиях ГКДЦ №1 , производится контроль ан крови(Д димер, скрининговая коагулограмма)ЧПЭХО через 45 дней , 6 мес. Пациент получает антикоагулянтную терапию (НМГ) до 2х мес с последующей отменой.

НАШ ПАЦИЕНТ

Санкт-Петербург, ул. Бадаева, д.1

Телефон 640–13-04, 945-49-29

Выписка из ИБ№1147

Пациент **Акопов Ашот Арменакович, 30.07.1939** года рождения наблюдается в Невском нефрологическом центре с 13.04.2017г. по настоящее время с диагнозом:

Диагноз:

Основной:

Распространенный атеросклероз. Гипертоническая болезнь 3., АГ 3ст., риск ССО4. Нефроангиосклероз. ХБП VД.

Осложнения: Анемия, артериальная гипертензия. ПАПД с 22.03.2017

Сопутствующий:

ИБС. Постинфарктный кардиосклероз (ОИМ от 1994, 1997). АКШ в 1996(4 шунта), МКА с ПМЖВ в 2013г. Постоянная форма фибрилляции предсердий, постоянная форма, брадисистолия. ЛГ 1ст. ХСН2 ФК(NYHA).

Хронический гастрит. ДЖВП. Хр. холецистит, ремиссия. Хр. вирусный гепатит С+ В. ДГПЖ

30.05.17 – 2,1 остаточный клиренс почек по моч.	0,89	Нед. КТ/ V по диал.	1,22
16.08.17 – 2,92	1,99		0,92
07.11.17 – 3,41	2,52		0,89

С 18.07.17 перевод на 2 обмена

Плановая терапия:

- альфакальцидол 0,25 мкг/день
- омник 0,4 мг/день
- аллопуринол 100 мг/день
- омепразол 20 мг утром
- карбонат кальция 4 г/день дробно во время еды.

Нефролог _____/Эйдельштейн В.А./

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имплантация окклюдеров достаточно безопасная и эффективная процедура, позволяющая отменить постоянный прием пероральных антикоагулянтов

Имплантация окклюдера может быть альтернативой при высоком риске кровотечений и ограничениях постоянной антикоагулянтной терапии

Спасибо за внимание!

Будьте все здоровы!

