



Опыт комбинированного применения топического препарата, содержащего трифаротен, и перорального доксициклина у пациентов с акне тяжелой степени тяжести

Л.С. Круглова, д.м.н., проф., Н.В. Грязева, к.м.н.

Адрес для переписки: Наталья Владимировна Грязева, tynrik@yandex.ru

Для цитирования: Круглова Л.С., Грязева Н.В. Опыт комбинированного применения топического препарата, содержащего трифаротен, и перорального доксициклина у пациентов с акне тяжелой степени тяжести. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (28): 78–82.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-28-78-82

В статье представлены результаты международных клинических исследований с доказанной клинической эффективностью и установленным хорошим профилем безопасности как монотерапии топическим препаратом, содержащим трифаротен, у пациентов с акне средней степени тяжести, так и его комбинации с пероральным доксициклином у пациентов с акне тяжелой степени. Показано, что трифаротен демонстрирует высокую селективность к рецепторам ретиноевой кислоты RAR-γ, преобладающим в коже, что обеспечивает выраженную клиническую эффективность. В статье также представлены результаты собственных клинических наблюдений.

Ключевые слова: акне, топические ретиноиды, трифаротен, доксициклин, акне тяжелой степени тяжести

Акне – это хроническое воспалительное заболевание, которое занимает восьмое место по распространенности в мире и встречается как среди подростков, так и среди взрослых всех демографических групп [1]. Примерно у 50% пациентов с элементами акне на коже лица они присутствуют и на коже туловища [1]. Акне может осложняться формированием рубцов и очень часто имеет психоэмоциональные последствия, включая заниженную самооценку, социальную дезадаптацию, при этом считается, что такие последствия преимущественно обусловлены локализацией высыпаний на эстетически значимых участках кожи, таких как лицо [2]. Однако недавние исследования показали, что акне на лице и туловище оказывают более негативное влияние на качество жизни, чем только акне на лице.

Кроме того, влияние на качество жизни ухудшается с увеличением тяжести акне на туловище из-за стеснительности по поводу внешнего вида и нежелания участвовать в деятельности, при которой могут быть видны высыпания на туловище [3].

Акне – это мультифакторное заболевание, при котором ключевое значение имеют четыре фактора: аномальная фолликулярная кератинизация, повышенная выработка кожного сала, колонизация *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*), воспаление [4]. На тяжесть акне оказывают влияние экспозом-факторы, такие как употребление продуктов с высоким гликемическим индексом, употребление молочных продуктов, прием некоторых лекарственных препаратов и БАДов, а также факторы окружающей среды [5]. Дополнительный вклад вносят генетические факто-



ры и нарушения в качественном составе микробиоты кожи [6].

Методы медикаментозной терапии акне включают топические и системные препараты, при этом ретиноиды играют ключевую роль в лечении пациентов вне зависимости от фенотипа и степени тяжести. Топические ретиноиды включают такие молекулы, как третиноин, адапален, тазаротен и трифаротен. Терапевтические эффекты ретиноидов реализуются через RAR-рецепторы (рецепторы ретиноевой кислоты) благодаря их противовоспалительному действию. После нанесения на кожу ретиноид проникает в сально-волосяной фолликул и попадает в место образования микрокомедона, после чего транспортируется в эпителиальные клетки, связываясь с RAR в их ядрах. Это вызывает активацию генов, изменяющих процессы кератинизации фолликулов, пролиферацию клеток и оказывающих влияние на воспаление, что имеет решающее значение в патогенезе акне, способствует ускорению терапии акне и предотвращению появления новых элементов [7, 8].

Элементы акне традиционно делят на «воспалительные» и «невоспалительные», однако воспаление существует при любой их форме. Медиаторы и рецепторы воспаления, в том числе ряд цитокинов, дефензинов, пептидаз и других молекул, играют роль в патогенезе акне. На непораженной коже и ранних поражениях при акне обнаружена активация E-селектина, молекул сосудистой адгезии-1, интерлейкина (ИЛ) 1 и интегрина. Кроме того, в области комедонов была показана активация ИЛ-1, а в непораженной коже – повышение иммунореактивности дефензина-2, Т-клеток и макрофагов [9]. Именно топические ретиноиды действуют при невоспалительной форме акне, а также подавляют экспрессию toll-подобных рецепторов (TLR)-2 и ИЛ-10, оказывая таким образом противовоспалительный эффект [10]. Кроме того, недавний транскриптомный анализ изменений в очагах акне, разрешившихся спонтанно, и очагах акне, разрешившихся с помощью лечения ретиноидом трифаротеном, показал, что трифаротен модулирует уникальный набор из 67 генов, которые не были обнаружены в спонтанно разрешающихся поражениях [11]. Гены, на которые воздействует трифаротен, в первую очередь участвуют в клеточной миграции, воспалении и организации внеклеточного матрикса, а также в численности уникальной популяции SPP1+ пролиферативных макрофагов, недавно обнаруженных в фиброзной ткани [11].

В соответствии с актуальными клиническими рекомендациями ретиноиды назначаются в качестве первой линии лечения акне (топические при легкой и средней степени тяжести, системные – при тяжелой степени тяжести), поскольку они влияют на множество аспектов патофизиологии акне. С момента одобрения первого топического ретиноида (третиноина) Управлением по санитарному надзору за качеством

пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в 1971 г. молекулы ретиноидов претерпели химические модификации, которые привели к клиническим улучшениям эффективности и безопасности [12]. Трифаротен является ретиноидом четвертого поколения и разработан специально для обеспечения высокой селективности в отношении RAR-γ.

Трифаротен для местного применения (крем Аклиф, 50 мкг/г или 0,005%; Галдерма) – первая новая молекула ретиноида, одобренная в США, за более чем 20 лет – показан к применению один раз в день при вульгарных акне [13–15]. Трифаротен 50 мкг/г впервые получил одобрение в США в октябре 2019 г., затем в Канаде в ноябре 2019 г., в Европе в декабре 2019 г. и в РФ в сентябре 2022 г. (крем Аклиф, регистрация в ЕАЭС). Трифаротен является мощным селективным агонистом рецепторов ретиноевой кислоты, преимущественно RAR-γ [16].

Фармакокинетическое исследование (n = 19) показало, что трифаротен имеет незначительную системную абсорбцию после 29 дней местного применения в дозах от 1,5 до 2 г в день на кожу лица, груди, плеч и спины, что позволяет наносить препарат на большую поверхность [13, 17]. Трифаротен не снижает системное воздействие пероральных контрацептивов у 24 здоровых добровольцев, участвовавших в исследовании лекарственного взаимодействия [17]. Кроме того, исследование с участием 60 здоровых взрослых не выявило влияния на электрофизиологию сердца через 14 дней приема трифаротена в сверхтерапевтической дозе (12 г трифаротена 100 мкг/г) [18, 19]. В РФ крем Аклиф с трифаротеном 50 мкг/г показан для лечения акне средней и тяжелой степени тяжести при наличии многочисленных комедонов, папул и пустул с локализацией патологического процесса на коже лица и/или туловища у пациентов 12 лет и старше [20].

Актуальными в плане определения профиля пациентов для назначения трифаротена являются исследования с изучением эффективности комбинированных схем терапии, включая системные антибиотики, в т.ч. у пациентов с тяжелыми формами акне. Так, в международном многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании DUAL J.Q. DelRosso и соавт. (2022) [19] изучали комбинированное лечение пациентов с тяжелыми акне с помощью крема трифаротен 50 мкг/г и перорального доксициклина в дозе 120 мг, который, согласно дополнительно проведенному исследованию, был биоэквивалентен пероральному доксициклину в дозе 100 мг [21]. Пациенты в возрасте 12 лет и старше с тяжелыми акне на лице (по шкале Глобальной оценки исследователя IGA* = 4 балла), определяемыми как 20 и более воспалительных поражений, 30–120 невоспалительных поражений и до четырех узлов, были рандомизированы 2 : 1 в группы терапии с использованием крема с трифаротеном (Т) плюс доксициклин (Д) в дозе 120 мг (n = 133 паци-

* IGA (Investigator's Global Assessment) – шкала общей оценки исследователем, для оценки и мониторинга акне с локализацией на коже лица (от 0 – «чистая кожа» до 4 баллов – тяжелая степень).



ентов, Т + Д) или крема с плацебо (п) (основа крема с трифаротеном) плюс плацебо доксициклина (n = 69 пациентов, Тп + Дп) в течение 12 недель. Абсолютное общее количество поражений изменилось на -69,1% в группе Т + Д и -48,1% в группе Тп + Дп (p < 0,0001). Сообщалось также о значительном уменьшении как воспалительных, так и невоспалительных поражений при применении комбинации Т + Д. Выраженный клинический эффект (достижение IGA = 0/1 балл, что означает «чистая или почти чистая кожа») был отмечен у 31,7% пациентов в группе Т + Д в сравнении с 15,8% в группе Тп + Дп (p = 0,01). Безопасность и переносимость были сопоставимы в группах исследования, при этом нежелательные явления наблюдались у 13,5% пациентов, получавших лечение Т + Д, и у 15,9% пациентов, получавших лечение Тп + Дп [19]. Эти данные подтверждают целесообразность применения системных антибиотиков и топического трифаротена у пациентов с тяжелыми формами акне.

Далее представлены собственные клинические наблюдения применения крема Аклиф, содержащего трифаротен 50 мкг/г, один раз в сутки, вечером и перорального доксициклина в дозе 100 мг два раза в сутки (курс две-три недели). Представлены данные наблюдения пациентов в течение 8–12 недель от начала лечения, в то же время следует отметить, что все пациенты продолжили терапию трифаротеном.



Рис. 1. Результаты лечения акне vulgaris у пациента 18 лет (период наблюдения – восемь недель)



Рис. 2. Результаты лечения акне vulgaris у пациентки 16 лет (период наблюдения – восемь недель)

Клинический пример 1

Пациент К., 18 лет, с диагнозом «акне тяжелой степени тяжести (IGA = 4 балла), рубцы постакне». Болеет акне более четырех лет. Неоднократно получал лечение системными и топическими антибиотиками с временным эффектом. Локальный статус: процесс носит островоспалительный характер, представлен множественными пустулами, папулами, единичными узлами, рубцами. Пациенту было назначено лечение: доксициклин 100 мг два раза в день 14 дней, крем трифаротен один раз в день – восемь недель (период наблюдения) с последующим продолжением применения топического препарата, а также специализированная дерматокосметика (очищение и увлажнение кожи). После восьми недель наблюдений в анкете удовлетворенности терапией пациент сообщил, что в целом удовлетворен лечением. Из побочных эффектов пациент отметил сухость кожи лица (1 балл по 4-балльной шкале). Через восемь недель лечения общее количество высыпаний на лице уменьшилось на 90% для воспалительных поражений и на 60% для невоспалительных поражений (IGA = 2 балла) (рис. 1).

Клинический пример 2

Пациентка Р., 16 лет. Болеет акне около трех лет. Получала лечение топическими препаратами с временным положительным эффектом. Локальный статус: процесс носит островоспалительный характер, представлен множественными пустулами, папулами, поствоспалительными пятнами, единичными атрофическими рубцами на коже лица (тяжелая степень, IGA = 4 балла). Пациентке было назначено лечение: доксициклин 100 мг два раза в день 14 дней, крем трифаротен один раз в день восемь недель (период наблюдения) с последующим продолжением применения топического препарата, а также специализированная дерматокосметика (очищение и увлажнение кожи). В анкете (восемь недель лечения) пациентка указала, что удовлетворена лечением. Хотя в течение первых двух недель лечения наблюдалась легкая эритема, шелушение и сухость кожи лица, результаты опросника удовлетворенности показали, что побочные эффекты ее беспокоили в умеренной степени (2 балла по 4-балльной шкале). Через восемь недель лечения общее количество высыпаний на лице уменьшилось на 90% для воспалительных поражений и на 70% для невоспалительных поражений (IGA = 1 балл) (рис. 2).

Клинический пример 3

Пациент Г., 17 лет. Болеет акне в течение 2,5 лет. Периодически использовал дерматокосметические средства. Локальный статус: процесс носит островоспалительный характер, представлен множественными пустулами, папулами, единичными узлами, поствоспалительными пятнами на коже лица (тяжелая степень, IGA = 4 балла). Пациентке было назначено лечение: доксициклин 100 мг два раза в день 14 дней, крем трифаротен один раз в день восемь недель (период наблюдения) с последующим продолжением



применения топического препарата, а также специализированная дерматокосметика (очистление и увлажнение кожи). В анкете (восемь недель лечения) пациент указал, что удовлетворен лечением. На вопрос, беспокоят ли его побочные эффекты, отметил эритему и сухость кожи лица (2 балла по 4-балльной шкале). Через восемь недель лечения общее количество высыпаний на лице уменьшилось на 100% для воспалительных поражений и на 80% для невоспалительных поражений (IGA = 0–1 балл) (рис. 3).



Рис. 3. Результаты лечения *acne vulgaris* у пациента 17 лет (период наблюдения – восемь недель)

Клинический пример 4

Пациент И., 22 лет, с диагнозом «акне тяжелой степени тяжести, рубцы постакне». Болеет акне в течение пяти лет. Неоднократно получал лечение антибиотиками, системным ретиноидом с временным эффектом. Локальный статус: процесс носит островоспалительный характер, локализуется на коже лица, груди, спины, представлен множественными пустулами, папулами, единичными узлами, рубцами (тяжелая степень, IGA – 4 балла на лице, PGA* – 4 балла на туловище). Пациенту было назначено лечение: доксициклин 100 мг два раза в день в течение 21 дня, крем трифаротен один раз в день в течение 12 недель (период наблюдения) с последующим продолжением применения топического препарата, а также специализированная дерматокосметика (очистление и увлажнение). В сроки 6, 7, 8, 9 и 10 недель пациенту были проведены процедуры IPL-терапии (область спины). После 12 недель наблюдений в анкете удовлетворенности терапией пациент сообщил, что полностью удовлетворен лечением. На вопрос, беспокоят ли его побочные эффекты, отметил сухость кожи лица в период с первой по пятую неделю терапии (2 балла по 4-балльной шкале). Через 12 недель лечения общее количество высыпаний уменьшилось на 90% для воспалительных поражений и на 50% для невоспалительных поражений (IGA = 0–1 балл, PGA = 1 балл) (рис. 4).



Рис. 4. Результаты лечения *acne vulgaris* у пациента 22 лет (период наблюдения – 12 недель)

Обсуждение и заключение

Трифаротен — топический ретиноид последнего поколения [11], является мощным агонистом RAR (рецепторов ретиноевой кислоты), специфически связываясь с гамма-подтипом RAR (RAR-γ), который является преобладающим (90%) типом рецепторов в коже в ядрах кератиноцитов [1, 3]. Трифаротен обладает 20-кратной селективностью в отношении RAR-γ по сравнению с RAR-α и RAR-β, тогда как третиноин, тазаротен и адапален менее специфичны. Трифаротен регулирует экспрессию как известных генов, модулируемых ретиноидами, так и экспрессию новых генов, позитивно влияя на патологические процессы при акне. Так, в исследовании J. Aubert и соавт. (2018) [13] было показано, что трифаротен как ретиноид воздействует на гены, регулирующие эпидермальную дифференцировку клеток, пролиферацию и кератинизацию. В исследовании

V. Dreno и соавт. (2021) [11] было показано, что трифаротен дополнительно регулирует 67 уникальных генов, участвующих в образовании воспалительных клеточных инфильтратов и реорганизации внеклеточного матрикса. Трифаротен также положительно влияет на численность (возвращает к нормальному уровню) уникальной популяции профибротических макрофагов (SPP1+), которые активируются при акне [11].

В широкомасштабных международных многоцентровых исследованиях было доказано, что трифаротен эффективен при акне средней степени тяжести с локализацией на коже лица и туловища и имеет хороший профиль безопасности как при применении в течение 12 недель, так и при длительном применении (52 недели) [14–16]. Кроме того, в международном исследовании DUAL было показано, что трифаротен эффективен в сочетании с пероральным доксициклином при применении у пациентов с акне тяжелой степени тяжести [19]. Это также подтверждается результатами описанных выше клинических наблюдений.

В целом трифаротен является методом медикаментозного лечения вульгарных акне с доказанной эффективностью и подходит для монотерапии акне средней степени тяжести с множественными высыпаниями (папулами, пустулами, комедонами), а также в сочетании с пероральным доксициклином при тяжелых формах акне с единичными узлами. ●

*PGA (Physician's Global Assessment) – шкала общей оценки врачом, для оценки и мониторинга акне с локализацией на коже туловища (от 0 – «чистая кожа» до 4 баллов – тяжелая степень).



Литература

1. Tan J.K.L., Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br. J. Dermatol.* 2015; 172 (1): 3–12.
2. Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J., et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016; 74 (5): 945–73.e33.
3. Tan J., Beissert S., Cook-B olden F., et al. Impact of facial and truncal acne on quality of life: a multi-country population-based survey. *JAAD Int.* 2021; 3: 102–110.
4. Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2017; 31 (5): 8–12.
5. Conforti C., Agozzino M., Emendato G., et al. Acne and diet: a review. *Int. J. Dermatol.* 2021; 61 (8): 930–934.
6. Yang J., Yang H., Xu A., He L. A review of advancement on influencing factors of acne: an emphasis on environment characteristics. *Front. Public Health.* 2020; 8: 450.
7. Thiboutot D.M. The role of follicular hyperkeratinization in acne. *J. Dermatol. Treat.* 2000; 11 (2): S5–S8.
8. Khalil S., Bardawil T., Stephan C., et al. Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. *J. Dermatol. Treat.* 2017; 28 (8): 684–696.
9. Tanghetti E.A. The role of inflammation in the pathology of acne. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2013; 6 (9): 27–35.
10. Shalita A., Weiss J.S., Chalker D.K., et al. A comparison of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and tretinoin gel 0.025% in the treatment of acne vulgaris: a multicenter trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1996; 34 (3): 482–485.
11. Dreno B., Chavda R., Julia V., et al. Transcriptomics analysis indicates trifarotene reverses acne-related gene expression changes. *Front. Med.* 2021; 8: 745822.
12. Stein Gold L., Dirschka T. Why we should consider evidence-based treatment options for truncal acne. *Dermatol. Ther.* 2021; 11 (3): 661–664.
13. Aubert J., Piwnica D., Bertino B., et al. Non-clinical and human pharmacology of the potent and selective topical RAR-c agonist trifarotene. *Br. J. Dermatol.* 2018; 179: 442–456.
14. Thoreau E., Arlabosse J., Bouix-Peter C., et al. Structure-based design of Trifarotene (CD5789), a potent and selective RAR-c agonist for the treatment of acne. *Bioorg Med. Chem. Lett.* 2018; 28: 1736–1741.
15. Tan J., Thiboutot D., Popp G., et al. Randomized phase 3 evaluation of trifarotene 50 mcg/g cream treatment of moderate facial and truncal acne. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019; 80 (6): 1691–1699.
16. Scott L.J. Trifarotene: First Approval. *Drugs.* 2019; Nov; 79 (17): 1905–1909.
17. Wagner N., Benkali K., Alio Saenz A., et al. Clinical pharmacology and safety of trifarotene, a first-in-class RAR gamma-selective topical retinoid. *J. Clin. Pharmacol.* 2020; 60 (5): 660–668.
18. Tenaud I., Khammari A., Dreno B. In vitro modulation of TLR-2, CD1d and IL-10 by adapalene on normal human skin and acne inflammatory lesions. *Exp. Dermatol.* 2007; 16 (6): 500–506.
19. Del Rosso J.Q., Johnson S.M., Schlesinger T., et al. A randomized, controlled trial of trifarotene plus doxycycline for severe acne vulgaris. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2022; 15 (7): E53–E59.
20. Общая характеристика лекарственного препарата Аклиф. Рег. уд. ЛП-№(001233)-(РГ-РУ) от 19.09.2022. https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.
21. Bioequivalence Study of DORYX MPC (modified polymer coat of doxycycline hyclate tablet, delayed release) 120 mg Tablets vs Doryx 100 mg Tablets. Online resource RxReasoner. Source: FDA, National Drug Code (US), Revision year: 2021. <https://www.rxreasoner.com/monographs/doryx/pharmacology>.

Experience of Combined use of a Topical Medicine Containing Trifarotene and Oral Doxycycline in Patients with Severe Acne

L.S. Kruglova, PhD, Prof., N.V. Gryazeva, PhD

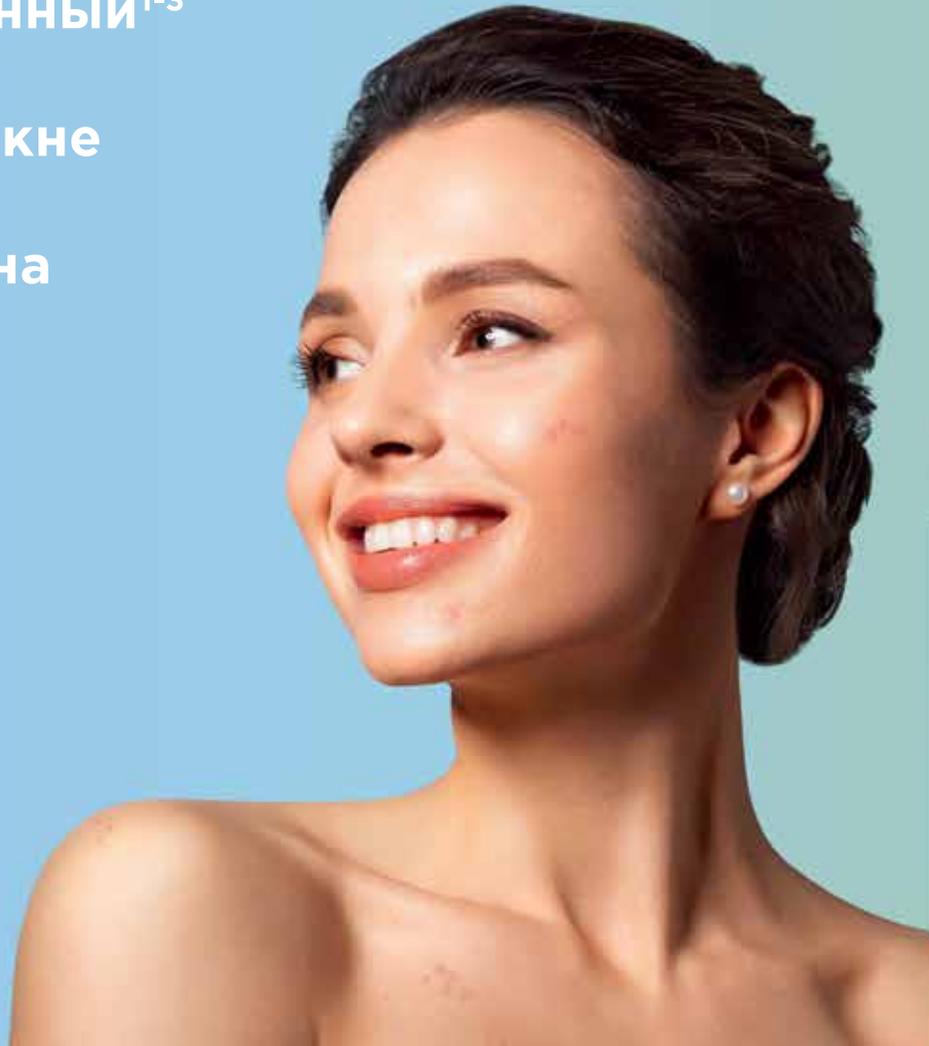
Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow

Contact person: Natalia V. Gryazeva, tyrnrik@yandex.ru

The article presents the results of large international clinical studies that have proven clinical efficacy and good safety profile of both monotherapy with a topical medicine containing trifarotene in patients with moderate acne and its combination with oral doxycycline in patients with severe acne. Trifarotene as was shown to demonstrate a high selectivity for retinoic acid receptors RAR- γ , which are predominant in the skin, that ensures clinically important efficacy. In addition, the article presents the results of our own clinical observations.

Keywords: *acne, topical retinoids, trifarotene, doxycycline, severe acne*

Инновационный¹⁻³ подход в терапии акне на основе трифаротена



/Инновация/

Первая разработка¹⁻³ ретиноида 4 поколения с селективным действием⁴⁻⁷

/Эффективность/

Единственный зарегистрированный¹⁻⁴ топический ретиноид для терапии акне на коже лица и туловища с клинически доказанной эффективностью (крупномасштабные международные клинические исследования с участием более 2400 пациентов)^{1,8,9}

/Безопасность/

Современный ретиноид с оригинальной основой^{*1-4} и благоприятным профилем безопасности в течение длительного времени (52 недели)^{9,10}



*Основа крема Аклиф – разработка компании GALDERMA. 1. FDA Approves Akliel (trifarotene) Cream, a New Topical Retinoid for the Treatment of Acne. October 4, 2019 <https://www.drugs.com/newdrugs>. 2. AKLIEF Press Release. Federal Drug Administration approval, 2019, <https://www.prnewswire.com/news-releases/> 3. AKLIEF® (trifarotene) Cream 0.005% [Prescribing Information]. Ft Worth, TX: Galderma Laboratories, L.P.; October 2019. 4. Общая характеристика лекарственного препарата Аклиф Пер. уд. ЛП-№(001233)-(PF-RU) от 19.09.2022. https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC. 5. Aubert J, et al. Nonclinical and human pharmacology of the potent and selective topical retinoic acid receptor- γ agonist trifarotene. Br J Dermatol. 2018;179(2):442-456. 6. Thoreau E, et al. Structure-based design of Trifarotene (CD5789), a potent and selective RAR γ agonist for the treatment of acne. Bioorg Med Chem Lett. 2018;28(10):1736-1741. 7. Reynolds RV, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2024;30:S0190-9622(23)03389-3. 8. Tan J, et al. Randomized phase 3 evaluation of trifarotene 50 μ g/g cream treatment of moderate facial and truncal acne. J Am Acad Dermatol 2019;80(6):1691-9. 9. Tan J, et al. Management of Acne Vulgaris With Trifarotene. J Cutan Med Surg 2023;27:368-374. 10. Blume-Peytavi U, et al. Long-term safety and efficacy of trifarotene 50 μ g/g cream, a first-in-class RAR- γ selective topical retinoid, in patients with moderate facial and truncal acne. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34:166-173

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ОБЩЕЙ ХАРАКТЕРИСТИКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (ОХЛП)
 Материал предназначен для специалистов здравоохранения

ООО «ГАЛДЕРМА», Россия 123112, Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 15, этаж 34, офис 34.01
 тел.: +7 (495) 540-50-17, e-mail: PV.Russia@galderma.com

RU-AFC-2400005/0424

Реклама

GALDERMA

EST. 1981