

Финастерид vs дутастерид



Велиев Е.И.
Д.м.н., профессор кафедры урологии и хирургической андрологии Российской медицинской академии последипломного образования, заслуженный врач РФ, заведующий урологическим отделением московской ГКБ им. С.П. Боткина (г. Москва).



Винаров А.А.
Д.м.н., профессор ведущий научный сотрудник ПМГМУ им. И.М. Сеченова (г. Москва).

В рамках проекта «Уроки урологии» образовательную лекцию о комбинированной терапии гиперплазии предстательной железы прочли профессор кафедры урологии и хирургической андрологии РАМПО, заведующий урологическим отделением ГКБ им. С.П. Боткина Евгений Ибадович Велиев и доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ПМГМУ им. И.М. Сеченова Андрей Зиновьевич Винаров. В течение лекции ученые делились своими наблюдениями, рассказывали о преимуществах и недостатках различных видов лечения ГПЖ, обосновывали свою позицию по поводу назначения финастерида и дутастерида.

Сравнение дутастерида и финастерида — тема очень актуальная, которая давно волнует урологов. Однако самый важный вопрос — это вопрос комбинированной терапии предстательной железы, так как терапия при помощи ингибиторов 5-альфа-редуктазы (5-АРИ) в комбинации с альфа-1-адреноблокаторами (а-АБ) представляет собой революционный метод лечения больных ДГПЖ, хотя можно говорить и о том, что это эволюционное, постепенное развитие [1]. Известно, что гиперплазия ПЖ при отсутствии лечения носит прогрессирующий характер. Маркерами риска прогрессирования ДГПЖ являются возраст старше 50 лет, выраженность нарушенного мочеиспускания, снижение максимальной скорости потока мочи (Q_{max}) увеличенный объем простаты ($> 30 \text{ см}^3$), простатспецифический антиген (ПСА) $> 1,5 \text{ нг/мл}$. Прогрессирование ДГПЖ может повлечь за собой усиление симптомов, уменьшение скорости потока мочи, увеличение объема предстательной железы, а также риск острой задержки мочеиспускания (ОЗМ) и необходимость оперативного вмешательства. ■

Независимо от исследований и стран, в которых они проводились, объем предстательной железы и переходной зоны предстательной железы увеличивается с возрастом. Но в разных странах по мере прогрессирования ГПЖ и с возрастом, по мере старения у мужчин возникают симптомы нарушенного мочеиспускания, возрастает их тяжесть [2].

Причины развития ДГПЖ

Причины развития гиперплазии предстательной железы до сих пор остаются на уровне теорий — наибольшее число сторонников у теории регуляции размеров и функции предстательной железы при участии андрогенов. Сывороточный тестостерон в клетках предстательной железы превращается в дигидротестостерон под воздействием фермента 5-альфа-редуктазы, которая существует в виде I и II подтипов. Дигидротестостерон является основным внутриклеточным андрогеном, который запускает процессы клеточной пролиферации, роста клеток. Соответственно, при активизации оси трансформации тестостерона в дигидротестостерон запускается один из основных механизмов развития ГПЖ.

В предстательной железе присутствуют оба подтипа 5-альфа-редуктазы с преобладанием II подтипа. Известно, что дутастерид блокирует оба подтипа, тогда как финастерид блокирует только II подтип [3]. Это позволяет говорить о том, что все же финастерид, действуя на главный подтип 5-альфа-редуктазы, может быть не менее эффективен. На самом деле роль того или иного подтипа в прогрессировании у каждого конкретного больного персонифицирована, до конца этот вопрос не изучен, поэтому блокирование обоих подтипов, возможно, может нести какой-то дополнительный позитивный фактор в эффекте дутастерида.

Дутастерид действительно значительно снижает уровень дигидротестостерона, но если посмотреть на внутрипростатический дигидротестостерон, то как при применении и воздействии финастерида, так и при воздействии дутастерида его уровень снижается в одинаковой степени, как показали различные исследования [4, 5].

Если же говорить о периоде полувыведения, то здесь наблюдается значительная разница: для финастерида она составляет около 6–8 часов, а для дутастерида — около 5 недель. Для препаратов, которые применяются в режиме длительной терапии, такой длительный период полувыведения может являться дополнитель-

ным позитивным фактором. Однако при применении дутастерида прогнозируется и увеличение риска фиброза, связанного с более выраженной андрогенной депривацией [27].

Комбинированная терапия и переход на монотерапию

В нашей стране в лечении СМНП, как и во всем мире, наибольшую распространенность получили а-АБ. В исследовании 2015 г. говорится о том, что они назначаются в 70% случаев [6]. Вместе с тем за последнее время появилось большое количество долгосрочных исследований, и они говорят о том, что монотерапия а-АБ не предотвращает риска прогрессии гиперплазии, а также риска ОЗМ и оперативных вмешательств у пациентов, которые годами получают такую терапию. При назначении пациентам комбинированной терапии с ингибиторами 5-АРИ при долгосрочном применении гораздо реже имеют место случаи задержки мочеиспускания по сравнению с группой пациентов, которые принимают только а-АБ в качестве монотерапии. То же самое можно сказать и о риске оперативного вмешательства. При этом в разных исследованиях используются разные препараты [7]. Исследования показывают, что при долгосрочном наблюдении эффект в отношении ОЗМ у а-АБ был примерно такой же, как у плацебо.

Тем не менее, а-АБ остаются в рекомендациях мировых урологических обществ [8]. Они могут быть назначены пациентам со средними и тяжелыми симптомами, однако необходимо помнить, что а-АБ как монотерапия не уменьшают ни объем, ни размер предстательной железы, а также не предотвращают прогрессию ГПЖ, ОЗМ и оперативное вмешательство. Необходимо помнить о том, что единственная группа препаратов, эффективно уменьшающих объем предстательной железы, доказанно предотвращающих риск прогрессии ГПЖ, — это ингибиторы 5-АРИ. Согласно клиническим рекомендациям 2021 г. Американской урологической ассоциации [29], 5-АРИ отдельно или в сочетании с а-АБ рекомендуются для предотвращения прогрессирования СМНП/ДГПЖ и/или снижения риска задержки мочи и необходимости операции (**сильная** рекомендация; уровень доказательности: **класс А**).

Фактически это подтверждает то, что происходит в области терапии ДГПЖ. Вначале никакой разницы между монотерапией 5-АБ и комбинированной терапией с применением а-АБ и ингибиторов 5-АРИ не замечалось, но в более ■

в позднем исследовании CombAT [9] показано, что комбинированная терапия значительно превосходила монотерапию тамсулозином или дутастеридом по снижению относительного риска клинического прогрессирования ДГПЖ: за 2 года наблюдения риск на фоне комбинированной терапии снижался на 43%. По снижению относительного риска хирургического вмешательства, связанного с острой задержкой мочи или ДГПЖ, комбинированная терапия превосходила монотерапию тамсулозином, но не монотерапию дутастеридом. Кроме того, комбинированная терапия обеспечивала более значимое улучшение качества жизни по сравнению с монотерапией α -АБ за 4 года исследования. Во время своего выступления Андрей Зиновьевич продемонстрировал график, показывающий, что у пациентов, получавших α -АБ в качестве монотерапии, примерно через 2 года симптомы заболевания начинали возвращаться (кривая после снижения вновь уходила вверх). Конечно, график не показал, что симптомы вернулись на изначальную степень выраженности, однако исследование могло охватить лишь ограниченный промежуток времени: неизвестно, что будет с этими пациентами через 6 или 8 лет. Группа же, которая получала ингибитор 5-АРИ, как и группа, получавшая комбинированную терапию, показывала повышение максимальной скорости мочеиспускания, а также улучшения по шкале IPSS.

Последние рекомендации для лечения ДГПЖ подтверждают эти факты — канадские клинические рекомендации содержат указание на то, что ингибиторы 5-АРИ способны изменить естественное течение ДГПЖ [10]. Можно говорить о том, что комбинированная терапия уменьшает объем предстательной железы, в связи с чем останавливает развитие, а иногда вызывает и обратное течение ДГПЖ. Причем уровень доказательности здесь очень высок: канадские рекомендации опираются на рандомизированные исследования, свидетельствующие в пользу эффективности комбинированной терапии.

Показатели, полученные в исследовании CombAT [9], говорят о том, что скорость потока мочи в группе, которая получала α -АБ, после своего изначального улучшения, через 15–18 месяцев вновь снижается. Но в группе, которая получала комбинированную терапию или же монотерапию ингибитором 5-АРИ, показатель продолжал улучшаться.

Японские клинические рекомендации [11] также говорят нам о том, что ингибиторы 5-АРИ достаточно эффективны и рекомендуются к назначению.



Соглашается с японцами и Американская ассоциация урологов [12], которая настаивает на том, что ингибиторы 5-АРИ могут использоваться в качестве профилактики прогрессии ГПЖ, ОЗМ и оперативных вмешательств. Видно, что комбинация предпочтительна и эффективна при увеличении предстательной железы, а также при наличии маркеров риска прогрессии.

Кроме того, интересны исследования, показывающие результат раннего прерывания терапии [13]. Прекращение длительной терапии приводит к значительному снижению эффекта. Риск ОЗМ и оперативного вмешательства у пациентов, которые продолжали терапию в течение года и затем прервали ее, был значительно выше, чем у пациентов, переставших принимать препараты через 30 дней. Это доказывает, что, если больной начал принимать терапию, он должен принимать ее длительно.

В российских клинических рекомендациях сказано, что «больным с объемом предстательной железы 40 мл и более или повышенным значением ПСА (>1,4–1,6 нг/мл) следует дополнительно назначить ингибиторы 5-альфа-редуктазы, которые при нормальной переносимости необходимо принимать пожизненно, чтобы избежать операции...» [14].

Что эффективнее — финастерид или дутастерид?

Но все же: что эффективнее — финастерид или дутастерид? Андрей Зиновьевич признался, что вообще не считает правильной такую постановку вопроса. Для того чтобы что-то сравнивать, должны быть прямые сравнительные исследования. Когда мы сравниваем данные из нескольких исследований, они могут быть самыми разными: в них включены разные больные и, соответственно, получены разные результаты. Не всегда такой подход адекватен и целесообразен.

Если смотреть на данные исследования МТОПС [15], видно, что финастерид снижает балл по шкале IPSS на 28%, а объем предстательной железы — на 19%. Если смотреть на данные исследования CombAT [9], то видно, что дутастерид снижает объем простаты на 32%. Разница, хотя и получилась достоверной, не показательна. «Недостаток в том, — утверждает ученый, — что все это разные исследования, разные пациенты, разные данные». Исследования, которые сравнивают эти препараты, существуют, однако они преимущественно ретроспективные [18], а не проспективные. Пока не будет прямых сравнительных ■

исследований, все выводы, сделанные на основе анализа разных пациентов из разных групп, разных дат, к сожалению, будут оставаться недоказательными. В исследовании 2015 г. это акцентируется прямо: дутастерид может показывать большую эффективность, чем финастерид, однако для полноценного анализа эффекта и фармакологического профиля необходимо больше исследований [16].

Существует, однако, большое исследование 2016 г., сконцентрированное на сравнении частоты хирургических вмешательств и ОЗМ у больных ДГПЖ, которых лечили дутастеридом и финастеридом [17]. В этом исследовании участвовало несколько тысяч пациентов: 11 800 больных получали дутастерид, 5700 больных — финастерид. Оказалось, что для ОЗМ не было получено статистической разницы между теми, кто получал дутастерид и финастерид. При этом риск оперативного вмешательства был ниже в группе, которая получала дутастерид, по сравнению с группой, получавшей финастерид. Существуют более ранние исследования, показывающие прямо противоположную картину: риск оперативного вмешательства никак не различается, а различается риск ОЗМ [18]. Профессор Винаров подчеркнул, что в настоящий момент доказательных данных в пользу одного или другого препарата, как он уверен, не существует. Без прямых сравнительных исследований сравнение двух препаратов не будет достоверным.

Преимущества финастерида

Вторым выступающим в ходе программы был Евгений Ибадович Велиев, который назвал позицию Андрея Зиновьевича «чрезмерно осторожной». Он пообещал стать «ложкой дегтя в бочке меда», несколько оспорив положения предыдущего оратора. Евгений Ибадович говорил о комбинированной терапии, останавливаясь на сравнительных характеристиках препаратов, нюансах исследований, сравнивающих финастерид с дутастеридом.

Профессор Велиев добавил к сказанному, что ДГПЖ оказывает неоспоримое влияние на экономику [19]: к 2014 г. американский рынок лекарств по лечению заболевания составил \$5,2 млрд. Рынок этот велик и в России. Важно, что за большими суммами стоит большое количество пациентов.

В определенной степени влияет на развитие ДГПЖ образ жизни [20]. Физическая активность и отказ от алкоголя примерно на четверть снижают активность симптомов нижних мочевых путей (СНМП) малой и средней выраженности. По-

вышенный инсулин в сыворотке, повышенное содержание глюкозы приводят к тому, что объем предстательной железы увеличивается, повышается выраженность СНМП.

Более эффективной является, несомненно, комбинированная терапия ДГПЖ по сравнению с монотерапией, однако в исследовании Й. Мацукавы можно прочесть о последствиях перехода с комбинированной терапии на монотерапию ингибитором 5-АРИ и побочных эффектах, с которыми пациент при таком переходе может столкнуться [21]. Если достаточно рано убирать альфа-блокатор и оставлять ингибитор 5-АРИ, то эффект лечения будет не так очевиден. Последующая терапия ингибитором 5-АРИ оказывается хуже, чем комбинированная терапия. Эффектам ингибиторов 5-АРИ просто не дают развиваться — притом, что изначально эффекты регистрируются уже к исходу второго месяца. В исследовании Мацукавы использовались дутастерид и силодозин, затем осуществлялся переход на монотерапию дутастеридом. Во второй группе оставляли ингибитор 5-АРИ и а-АБ. Исследование показало, что удаление а-АБ через год от начала терапии сохраняло эффективность терапии в группе тех, кто принимал только дутастерид. Лишь один фактор (масса тела, или индекс массы тела) являлся фактором риска, который, возможно, ухудшал мочеиспускание после отмены а-АБ. Таким образом, после отмены силодозина из комбинированной терапии СНМП при ДГПЖ через 12 месяцев значимые отличия в обеих группах пациентов не были выявлены. Симптомы прогрессировали у больных с избыточной массой тела. Однако у пациентов с нормальным индексом массы тела эффект отмены а-АБ можно считать показательным.

Другое исследование (EPICS), посвященное сравнению дутастерида и финастерида, не позволяет выявить значимых различий между препаратами ни на 3-м, ни на 6-м, ни на 12-м месяце терапии. Выборка исследования была достаточно большой: 795 пациентов в группе получающих финастерид и столько же в группе получающих дутастерид [22].

Сравнение безопасности и побочных эффектов финастерида и дутастерида

С.Э. Каплан в свое время предложил еще одно исследование [23], которое касалось пятилетней эффективности монотерапии ингибиторами 5-АРИ у пациентов с ДГПЖ. Если посмотреть на этот анализ, то мы увидим, что он подтверждает то, о чем говорил ■

Андрей Зиновьевич: дутастерид ингибирует сразу два типа рецепторов, финастерид эффективен только по отношению к II подтипу, на этом и строится все понимание ситуации — препарат, который воздействует сразу на два типа рецепторов, несомненно, наиболее эффективен. На этом принципе построено много исследований.

В отношении клинических эффектов исследование Каплана показывает, что изменения IPSS, Qmax, ПСА, объема предстательной железы были одинаковыми в обеих группах пациентов. Отказ от приема препаратов в связи с эректильной дисфункцией, нарушением эякуляции и либидо значительно больше в группе дутастерида (5,1 > 3,1%; 2,4 > 1,8%; 2,7 > 1,4% соответственно), $p < 0,01$. Частота побочных эффектов (огрубение и боли в молочных железах) была выше также в группе пациентов, принимавших дутастерид (3,5 > 1,2%), $p < 0,01$. Проценты не очень большие, однако и они показательны.

Что касается безопасности, частота отмены терапии в связи с побочными эффектами (нарушением эякуляции, снижением либидо) значительно больше в группе пациентов, принимавших дутастерид. Пациенты, получавшие дутастерид, продемонстрировали заметное снижение международного индекса эректильной функции (МИЭФ) через 5 лет после терапии в сравнении с инициальными значениями. Значительная доля пациентов прекратила прием препаратов до 5-го года наблюдения. 57,4% в группе финастерида и 42% — в группе дутастерида продолжили лечение. Вместе с тем в исследовании Каплана говорится о том, что для подтверждения выявленных находок требуются проспективные рандомизированные исследования, как и утверждал Андрей Зиновьевич.

Профессор Велиев подчеркнул, что исследование Каплана представляется весьма интересным, так как дает возможность увидеть любопытные эффекты. Как и ожидалось, дутастерид и финастерид достигают максимальной эффективности через 6 месяцев приема. Ожидаемым результатом стало также то, что эффект от препаратов был равноценным и через 1 год, и через 5 лет. Однако неожиданно, что увеличилось количество случаев эректильной дисфункции у тех пациентов, которые принимали дутастерид.

Относительно исследования EPICS стоит отметить, что дизайн исследования препаратов критически различался (например, финастерид исследовался на большем размере выборки пациентов и т. д.). Частота нежелательных эффектов была выше ожидаемых результатов, при переходе с финастерида на дутастерид 6% пациентов отметили возникновение половых расстройств через 2 года.

Любопытно, что далее Е.И. Велиев интерпретировал данные исследования, сравнивающего риск частоты хирургических вмешательств и ОЗМ при применении дутастерида и финастерида. Евгений Ибадович акцентировал внимание на историческом аспекте проблемы. Финастерид на европейском рынке был доступен с 1992 г., дутастерид стал доступен только через 10 лет. Именно это породило представление о том, что новое лучше старого. Таким образом, на авторов исследования могли оказать влияние стереотипы, хотя, как подчеркнул сам лектор, «всегда ли дети лучше своих родителей?». К примеру, в исследовании Ж. Кюипер финастерид пациенты принимали в течение 20 месяцев, тогда как дутастерид — 18 месяцев. Чем обусловлена такая разница условий, остается непонятным, это наводит на целый ряд размышлений: казалось бы, разница небольшая, но для статистики она дает целых 10%.

Другое обстоятельство связано с тем, каким врачом выписывается препарат — урологом или врачом общей практики (за рубежом). Если назначение производится врачом общей практики, то пациенты, как правило, не склонны к выбору хирургических методов лечения, и потому частота хирургических вмешательств у пациентов, принимающих дутастерид и финастерид, приблизительно одинакова (1%). Однако если препарат назначает уролог, то показатель частоты оперативных вмешательств сразу же вырастает.

Еще в одной публикации анализируется целый ряд имеющихся исследований [24]. Авторы задаются различными вопросами, касающимися побочных эффектов ингибиторов 5-АРИ: что происходит при их отмене, персистируют сексуальные расстройства или разрешаются, какова тяжесть побочных эффектов, как следует интерпретировать базу данных с прекращением лечения и каковы причины этого прекращения.

Известно, что рецепторы II подтипа характерны в основном для половой системы и предстательной железы. I же подтип присутствует в печени, жировой ткани, скелетных мышцах, областях мозга, почках, надпочечниках и коже. Одно из исследований обращено к способности 5-АРИ I типа влиять на чувствительность к инсулину у мужчин [25]. Оно носит в большей степени гипотетический характер, однако достаточно убедительно и также может быть интересно урологам в контексте обсуждаемой темы. 5-альфа-редуктаза в сочетании с 11-бета-дегидрогеназой приводит к изменению локального метаболизма глюкокортикостероидов и перераспределению жировой ткани, в результате чего чувствительность к инсулину снижается. ■

Данное исследование также позволило выявить, что дутастерид в сравнении с финастеридом значительно снизил распределение глюкозы в тканях при введении высоких доз инсулина. Не было замечено влияния на артериальное давление, сердечный выброс, массу тела, не было выявлено избыточной массы тела. Однако исследование продемонстрировало увеличение объема жировой ткани и снижение чувствительности к инсулину тогда, когда использовался дутастерид (но не финастерид), несмотря на одинаковое влияние на обмен стероидов. Данное исследование показало очевидные различия между препаратами не в пользу дутастерида. В исследовании Hazlehurst JM и соавт. (2016) применение дутастерида было ассоциировано с печеночной инсулинорезистентностью, накоплением липидов в печени и снижением мобилизации жировых липидов. Кроме того, было упомянуто исследование, в котором сравнивались биохимические показатели пациентов, принимавших дутастерид ($n = 230$) и тамсулозин ($n = 230$) на протяжении 36–42 месяцев. В группе дутастерида отмечено повышение уровня глюкозы, гликозилированного гемоглобина, холестерина и ЛПНП, а также АЛТ и АСТ [28].

5-АРИ и рак предстательной железы

Профессор Велиев коснулся также вопроса о терапии пациентов с раком предстательной железы (РПЖ). Он упомянул значимое исследование Эдельмана [26], которое показало, что при сравнении группы пациентов с РПЖ, получающих дутастерид, с группой плацебо, частота сердечной недостаточности выше в первой (0,7 и 0,4%, $p = 0,03$). Дутастерид связывают с возможным замедлением развития РПЖ при применении более 4 лет у 22,8% пациентов, однако существует большая вероятность «маскировки» РПЖ. В связи с существующим риском развития сердечной недостаточности при приеме дутастерида необходим детальный осмотр пациентов.

Для резюмирования сказанного Евгений Ибадович вновь обратился к исследованию Каплана, единственному, сравнивающему применение препаратов в 5-летней перспективе [23]. Ингибиторы 5-альфа-редуктазы широко применяются в лечении мужчин с ДГПЖ. Значимого различия в действии препаратов относительно объема предстательной железы и качества мочеиспускания в первый год применения не выявлено. Но в исследовании пациентов с заменой финастерида на дутастерид выявлено снижение сексуальной функции.



Свое выступление лектор завершил пожеланием: вопрос «почему» следует заменить на вопрос «зачем». Ведь очевидно, что дутастерид влечет за собой большие риски побочных эффектов по сравнению с финастеридом. ■

Источники:

1. McConnell J et al. *M Engl J Med*. 2003.
2. Oishi et al. *4th Int Cons BPH*. 1997.
3. Steers WD. *Urology*. 2001. 58 (suppl. 6A).
4. Bartsch G et al. Chatelain C. et al. *Benign Prostatic Hyperplasia*. UK, 2001.
5. Roehrborn CG et al. *Urology*. 2002. 60.
6. Prindex. *Prescription monitoring of drugs*. 2015.
7. Roehrborn CG et al. *BJU Int*. 2006. 97.
8. *EAU guidelines*. 2017.
9. Roehrborn CG et al. *EUR Urology*. 2010. 57.
10. Nickel JC et al. *Guidelines for the management of benign prostatic hyperplasia*. 2010.
11. *Int J Urol*. 2011. 18 (11).
12. *American Urological Association Guideline. Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). Revised 2010*.
13. Gruschkus S et al. *P&T*. 2012. 27.
14. *Урология. Российские клинические рекомендации*. 2017.
15. McConnell et al. *Pharmacological treatment of LUTS/BPH with risk of disease progression: α 1-blockers + 5- α -reductase inhibitors*. *N Engl J Med*. 2003. 349.
16. Pirozzi L et al. *Current Pharmacological Treatment for Male LUTS due to BPH: Dutasteride or Finasteride?* *Curr Drug Targets*. 2015. 16 (11).
17. Kuiper JG et al. *Rates of prostate surgery and acute urinary retention for benign prostatic hyperplasia in men treated with dutasteride or finasteride* *Urology*. 2016. 16, 52.
18. Issa MM et al. *A large retrospective analysis of acute urinary retention and prostate-related surgery in BPH patients treated with 5-alpha inhibitors: dutasteride versus finasteride*. *Am J Manage Care*. 2007. 13 Suppl 1.
19. Thomas D et al. *Expert opinion on Emerging Drug*. 2015.
20. Parsons JK et al. *J Urol*. 2009.
21. Matsukawa Y et al. *Hyperplasia: A Prospective and Comparative Trial Using Urodynamics*. *J Urol* 2017;198 (4).
22. Nickel JC et al. *BJU Int* 2011.
23. Kaplan SA et al. *Int J Clin Pract*. 2012.
24. Traish AM et al. *Adverse effects of 5 α -reductase inhibitors: What do we know, don't know, and need to know?* *Rev Endocr Metab Disord*. 2015. 16(3).
25. Upreti R et al. *5 α -reductase Type 1 Modulates Insulin Sensitivity in Men*. *Clin Endocrinol Metab* 2014;99(8)
26. Edelman et al. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2014.
27. Kim HK, 2013.
28. Traish A. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2017.
29. Lerner LB, 2021.

Материал подготовила В.А. Шадеркина
Видео можно посмотреть здесь:

