

Открытое проспективное наблюдательное исследование эффективности и безопасности свободной комбинации Форадила Аэролайзера и ингаляционного глюкокортикостероида у больных бронхиальной астмой

А.Г. Чучалин¹, О.П. Уханова², Ю.Е. Шутов³, И.Э. Возжева⁴, И.Э. Еремеева⁵, М.М. Кит⁵, Ю.В. Богданова⁶, А.Ю. Петухова⁷, Н.Ю. Шварева⁸, Е.Л. Вялик⁹, В.В. Архипов¹⁰, Е.Н. Бачинская¹¹

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и β_2 -агонисты **длительного действия (ДД)** занимают центральное место в фармакотерапии **бронхиальной астмы (БА)** [1]. Добавление β_2 -агонистов ДД к терапии ИГКС по своей эффективности сопоставимо с двукратным увеличением дозы ИГКС [2, 3]. Такое лечение позволяет обеспечить больным более высокий уровень контроля БА и значительно снизить риск обострений. Преимущества такой терапии были подтверждены и для свободных комбинаций (назначение двух отдельных препаратов), и для комбинированных средств [4–8].

В исследовании O. Zetterström et al. было показано, что использование комбинированного препарата (ИГКС + β_2 -агонист ДД) более эффективно, чем применение его компонентов по отдельности [8]. Однако проведенное в другом исследовании сравнение фиксированной комбинации салметерола/флутиказона пропионата (С/ФП) и сво-

бодной комбинации формотерола и будесонида не выявило преимуществ комбинированного средства. При этом свободная комбинация формотерола и будесонида обеспечивала лучший контроль симптомов БА и позволяла достоверно уменьшить число нетяжелых обострений по сравнению с фиксированной комбинацией С/ФП [9]. Следует отметить, что в отличие от С/ФП применение свободной комбинации формотерола и будесонида (Форадил Комби) позволяет гибко регулировать дозировки компонентов в процессе лечения, снизить связанные с фармакотерапией затраты (стоимость препарата и дополнительных визитов к врачу) [8], а также уменьшить использование препаратов для купирования симптомов [10].

В Западной Европе, США и Канаде β_2 -агонисты ДД получает большинство больных БА. В 2007 г. в Канаде β_2 -агонисты ДД назначались 36% больных БА [11], а данные эпидемиологического исследования INSPIRE [12], проведенного в восьми ведущих странах Западной Европы (включая США), показывают, что комбинированное лечение получают примерно 70% опрошенных больных БА. Российские врачи назначают комбинированную терапию значительно реже – 8–18% больных, что отрицательно сказывается на общих результатах лечения [13, 14]. Таким образом, потенциал более широкого использования β_2 -агонистов ДД имеет большое значение для оптимизации терапии БА в нашей стране.

В последние годы активно обсуждалась проблема безопасности β_2 -агонистов ДД у больных БА. В первую очередь это было связано с результатами исследований салметерола: у больных, получавших этот препарат,

¹ НИИ пульмонологии ФМБА, г. Москва.

² Ставропольский краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи, г. Ставрополь.

³ Городская больница № 7, г. Таганрог.

⁴ Городская поликлиника № 1, г. Шахты.

⁵ Областная больница № 2, г. Ростов-на-Дону.

⁶ Самарская областная клиническая больница им. Калинина, г. Самара.

⁷ Центральная городская клиническая больница № 6, г. Екатеринбург.

⁸ Городская больница № 14, г. Екатеринбург.

⁹ Городская больница № 20, г. Екатеринбург.

¹⁰ ММА им. И.М. Сеченова, г. Москва

¹¹ Новартис Фарма.

смертность оказалась в несколько раз выше, чем при использовании плацебо [15, 16]. Вероятно, основной причиной повышенной летальности в этих исследованиях было использование салметерола без ИГКС [17, 18]. Кроме того, у больных, получавших другой β_2 -агонист ДД – формотерол, – в ходе крупных клинических исследований не отмечалось повышение смертности от БА [19, 20]. Тем не менее представляется актуальным дальнейшее изучение безопасности комбинаций ИГКС и β_2 -агонистов ДД.

Исследование эффективности и безопасности формотерола у больных, ранее систематически не использовавших β_2 -агонисты ДД, имеет существенное научно-практическое значение и может способствовать оптимизации помощи больным БА в РФ.

Целью настоящего 6-месячного наблюдательного исследования являлось изучение эффективности и безопасности применения Форадил Аэролайзера, назначаемого больным БА в виде свободной комбинации с ИГКС.

Материал и методы

Пациенты

В исследование включались мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет, подписавшие согласие на сбор медицинских данных. У всех больных диагноз бронхиальной астмы был установлен в соответствии с критериями “Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы” (GINA) [1]. Включались больные со среднетяжелым или тяжелым течением БА, которые уже получали ИГКС на протяжении не менее 3 мес, но при этом не достигли полного контроля БА. В дополнение к терапии ИГКС пациентам назначали Форадил Аэролайзер (Новартис Фарма, Швейцария) исходя из существующей практики и принятых в РФ стандартов лечения.

В исследование не включались нестабильные пациенты (с обострением БА или респираторной инфекцией), больные хронической обструктивной болезнью легких и пациенты, нуждавшиеся в приеме глюкокортикостероидов (ГКС) внутрь. Критериями исключения также служили длительность скорректированного интервала QT на ЭКГ $>0,44$ с и известная гиперчувствительность к формотеролу.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и было одобрено локальными этическими комитетами центров.

Дизайн исследования

Настоящее исследование являлось проспективным наблюдательным неконтролируемым многоцентровым исследованием и проводилось в соответствии с определением “наблюдательных исследований”, опубликованным в Европейской директиве по клиническим исследованиям [21]. Больные, включенные в исследование, получали препарат в соответствии с одобренной инструкцией по медицинскому применению и согласно принятой в РФ клинической практике.

Решение о назначении препарата Форадил основывалось только на медицинских показаниях. Протокол исследования предусматривал все необходимые меры для того, чтобы исключить возможность назначения препарата исходя из предполагаемого в дальнейшем включения больного в исследование.

Исследование не предполагало проведения дополнительных диагностических процедур, кроме предусмотренных стандартами клинической практики.

Продолжительность наблюдения составляла примерно 6 мес (интервалы между визитами пациента к врачу не были строго фиксированными, но были выдержаны с учетом принятой клинической практики у данной категории пациентов). За это время пациенты были осмотрены врачами-исследователями не менее трех раз: при включении в исследование, а также спустя 3 и 6 мес (заключительный визит). На каждом визите врач оценивал уровень контроля БА по критериям GINA [1], частоту симптомов БА и потребность в ингаляциях для купирования симптомов за последнюю неделю, а также собирал информацию об обострениях БА и нежелательных явлениях (НЯ), возникавших в ходе лечения.

Спирометрическое исследование проводилось согласно принятым стандартам, также больным предлагалось заполнить вопросник по качеству жизни (EQ-5D) [22]. Врачи регистрировали сопутствующую терапию и при необходимости могли ее изменить. На втором и третьем визитах исследователи оценивали комплаинс. В соответствии с рекомендациями GINA на каждом визите проводился контроль техники ингаляций. На первом визите у всех больных выяснялось количество обострений за последние 6 мес. При завершении исследования больным предлагалось оценить удобство применения Аэролайзера в сравнении с теми системами доставки ингаляционных препаратов, которые пациенты использовали раньше.

Эффективность

Эффективность свободной комбинации Форадил и ИГКС в качестве базисной терапии БА оценивалась по доле больных, которые за 6 мес лечения достигли контролируемого течения БА. Дополнительно эффективность оценивали по изменению частоты дневных и ночных симптомов, потребности в препаратах для купирования симптомов (β_2 -агонистах короткого действия), показателям функции внешнего дыхания и частоте обострений БА за 6 мес исследования (в сравнении с аналогичным периодом, предшествовавшим назначению Форадил). Также оценивались динамика качества жизни и приверженность пациентов к лечению.

Безопасность

Безопасность терапии Форадил оценивалась по числу всех НЯ и серьезных НЯ, зарегистрированных в ходе наблюдения.

Статистический анализ

В исследовании для характеристики демографических и клинических параметров пациентов применялись методы описательной статистики. Оценка динамики количественных показателей относительно исходных значений и сравнение распределений количественных и качественных показателей в подгруппах пациентов с различной тяжестью БА проводились с помощью соответствующих непараметрических статистических методов (критериев Уилкоксона, Манна–Уитни, Мак-Немара, критерия χ^2). Вероятность ошибки I рода (двусторонний уровень значимости) устанавливалась на уровне 5%. Для статистического анализа данных использовались только имеющиеся наблюдения, отсутствующие значения не восстанавливались.

Результаты исследования

В исследовании приняло участие 111 врачей из различных городов РФ, которые проводили наблюдение за 472 больными БА, получавшими Форадил в комбинации с ИГКС. Завершил исследование согласно протоколу 461 больной. Из числа 11 вышедших больных четверо были потеряны для наблюдения, еще четверо прекратили прием

Таблица 1. Исходные характеристики включенных в исследование пациентов

Характеристика	Все больные (n = 472)	Распределение больных по степени тяжести БА (n = 464)	
		среднетяжелая (n = 380)	тяжелая (n = 84)
Средний возраст (диапазон), годы	48,8 (18–78)	47,6 (18–78)	53,7 (18–78)
Доля мужчин, %	28,6	28,9	28,6
Продолжительность заболевания, годы	10,2 ± 9,1	9,5 ± 8,8	13,4 ± 9,9*
ОФВ ₁ *, % от должного	63 ± 11,4	65,1 ± 10,0	54,2 ± 12,9*
Уровень контроля БА, n (%)			
полный	20 (4,2)	14 (3,7)	3 (3,6)
частичный	249 (52,8)	221 (58,2)	25 (29,8)
неконтролируемая БА	203 (43)	145 (38,2)	56 (66,7)

* Различия между подгруппами достоверны, $p < 0,001$.

Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Таблица 2. Дозы Форадилы, применявшиеся в ходе исследования

Доза Форадилы, мкг/сут	Доля больных (%), которым были назначены различные дозы Форадилы	
	исходно (визит 1)	через 3 мес (визит 2)
12	0,2	0,2
24	95,5	92,7
36	0	0,2
48	3,9	4,3
72	0,2	0,2

Форадилы из-за финансовых трудностей, в двух случаях больные отзывали свое согласие, а один пациент прекратил лечение по причине его неэффективности.

Оценка эффективности проводилась у всех пациентов, получавших терапию исследуемым препаратом и прошедших хотя бы одну оценку эффективности. Однако из анализа эффективности было исключено 6 пациентов, получавших в ходе исследования терапию с нарушением протокола (эти пациенты получали симбикорт после начала исследования). Таким образом, в анализ эффективности было включено 466 пациентов (популяция эффективности). Анализ показателей безопасности проводился по данным всех включенных в исследование пациентов, принявших хотя бы одну дозу изучаемого препарата (472 пациента).

Среди больных, включенных в исследование, преобладали лица среднего возраста ($48,8 \pm 13,4$ года) со среднетяжелой БА (табл. 1). У 43% больных заболевание имело неконтролируемое течение. Вместе с тем у 4,2% больных контроль БА уже был достигнут, а еще 6,6% на момент включения в исследование не получали ИГКС. Таким образом, примерно в 10% наблюдений приходится констатировать недостаточное знание врачами стандартов терапии БА (GINA).

Лечение

Все больные были включены в исследование после того, как им был назначен Форадил Аэролайзер. Согласно инструкции по медицинскому применению Форадил для терапии БА назначается в дополнение к ИГКС в дозе 12–24 мкг утром и вечером. Отдельные пациенты в ходе исследования принимали дозы, отличающиеся от рекомендованных (табл. 2), однако у большинства (>99%) Форадил назначался дважды в сутки в дозах, соответствующих инструкции по применению. При этом подавляющему большинству больных (>90%) Форадил был назначен по 12 мкг утром и вечером, т.е. в своей минимальной дозировке для поддерживающей терапии БА.

Комплаинс больных был одинаково высоким на втором и третьем визитах (через 3 и 6 мес) – в среднем $95 \pm 8\%$. При опросе 82,7% больных сообщили, что использование ингалятора Аэролайзер представляется им более удобным по сравнению с ранее применявшимися ими системами доставки. Не обнаружили у Аэролайзера преимуществ перед другими ингаляторами 16,7% пациентов, и лишь 0,4% больных сочли Аэролайзер менее удобным в использовании, чем привычные для них устройства.

Одновременно с Форадилем больные получали различные ИГКС. На первом визите ИГКС были назначены в средней дозе 720 ± 411 мкг/сут в пересчете на беклометазона дипропионат, что существенно ниже, чем до начала исследования (937 ± 439 мкг/сут). В последующем, спустя 3 и 6 мес, средние дозы ИГКС составляли 1015 ± 423 и 918 ± 491 мкг/сут соответственно. Таким образом, к концу исследования больные получали ИГКС примерно в той же дозе, что и до его начала.

Таблица 3. Контроль БА в зависимости от тяжести течения БА до включения в исследование

Тяжесть БА	Уровень контроля	Исходно	Через 3 мес лечения	Через 6 мес лечения
Тяжелая*	Контролируемая БА, n (%)	3 (3,6)	18 (21,4)	44 (53,7)
	Частично контролируемая БА, n (%)	25 (29,7)	44 (52,4)	30 (36,6)
	Неконтролируемая БА, n (%)	56 (66,7)	22 (26,2)	8 (9,7)
Среднетяжелая**	Контролируемая БА, n (%)	14 (3,7)	227 (59,9)	312 (83,4)
	Частично контролируемая БА, n (%)	221 (58,2)	129 (34,0)	60 (16,0)
	Неконтролируемая БА, n (%)	145 (38,1)	23 (6,1)	2 (0,6)

* Число пациентов исходно и через 3 мес лечения – 84, через 6 мес лечения – 82.

** Число пациентов исходно – 380, через 3 мес лечения – 379, через 6 мес лечения – 374.

Контроль БА

Степень контроля БА являлась главным показателем эффективности применения Форадил в комбинации с ИГКС. Исходно популяция больных, включенных в исследование, отличалась невысоким уровнем контроля БА: у 53% пациентов отмечался частичный контроль, а у 43% контроль заболевания отсутствовал (рис. 1). Однако уже через 3 мес лечения более половины больных достигли полного контроля БА, а через 6 мес контролируемое течение БА было достигнуто у 78% больных. Пациенты с тяжелой БА достигали контроля хуже, чем больные со среднетяжелым течением БА (54 и 83% соответственно, табл. 3).

У больных, у которых контроль БА был достигнут в течение первых 3 мес, в 98% случаев контролируемое течение сохранялось на протяжении последующих 3 мес наблюдения. Среди больных, у которых в первые 3 мес наблюдения был достигнут частичный контроль БА, в последующие 3 мес 64% достигли полного контроля. Примерно 80% пациентов, у которых спустя первые 3 мес лечения БА оставалась неконтролируемой, улучшили уровень контроля к концу исследования, причем в 27% случаев эти больные достигли полностью контролируемого течения БА.

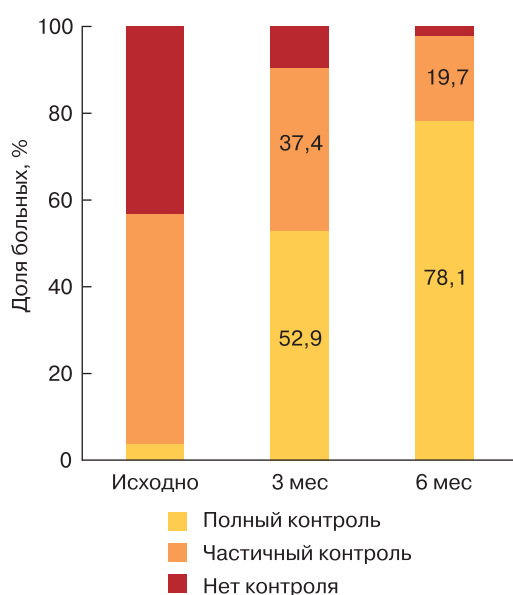


Рис. 1. Уровень контроля БА у больных, получавших Форадил Аэролайзер в комбинации с ИГКС.

Обострения БА

Частота обострений БА сравнивалась за период 6 мес до включения больных в исследование и за аналогичный период лечения Форадил в комбинации с ИГКС. Отдельно оценивались следующие виды обострений: потребовавшие госпитализации в стационар, обращения за неотложной медицинской помощью или приема ГКС внутрь. Терапия Форадил в комбинации с ИГКС позволяет существенно снизить риск всех этих видов обострений (рис. 2):

- приведших к госпитализации – относительный риск (ОР) 0,04; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,02–0,10; $p < 0,0001$;
- потребовавших обращения за неотложной медицинской помощью – ОР 0,06; 95% ДИ 0,03–0,13; $p < 0,0001$;
- потребовавших приема ГКС внутрь – ОР 0,07; 95% ДИ 0,03–0,16; $p < 0,0001$.

Симптомы БА и применение бронхолитиков по потребности

Терапия Форадил в комбинации с ИГКС позволила существенно уменьшить выраженность симптомов БА и

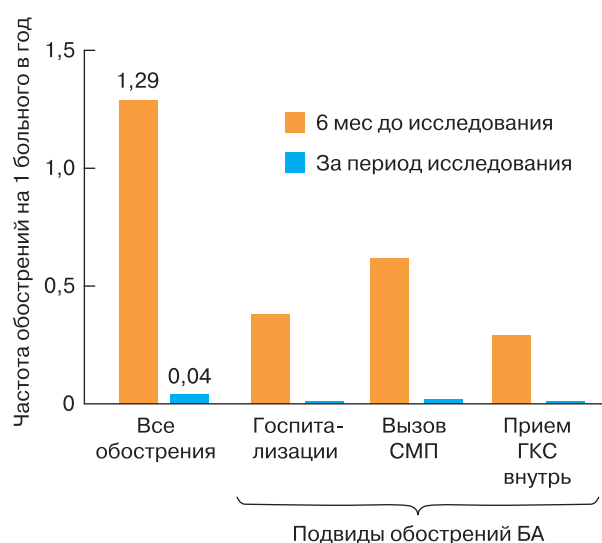


Рис. 2. Частота обострений БА на фоне терапии Форадил Аэролайзером в комбинации с ИГКС. СМП – скорая медицинская помощь.

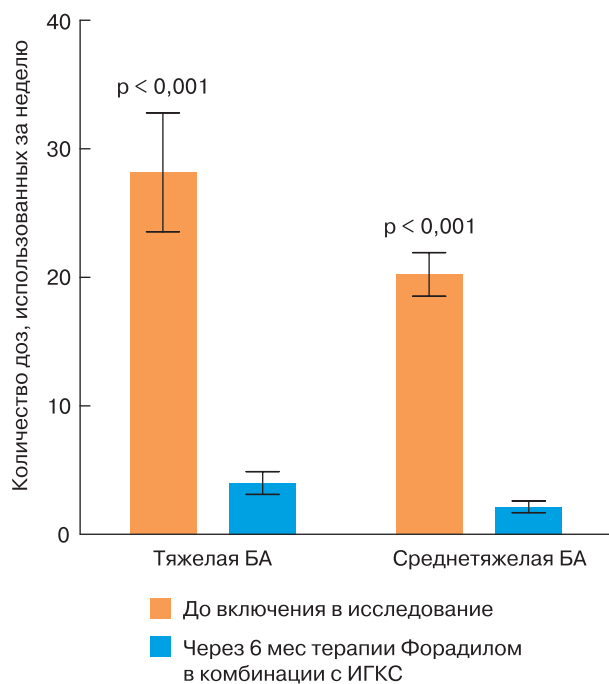


Рис. 3. Потребность в ингаляциях β_2 -агонистов короткого действия.

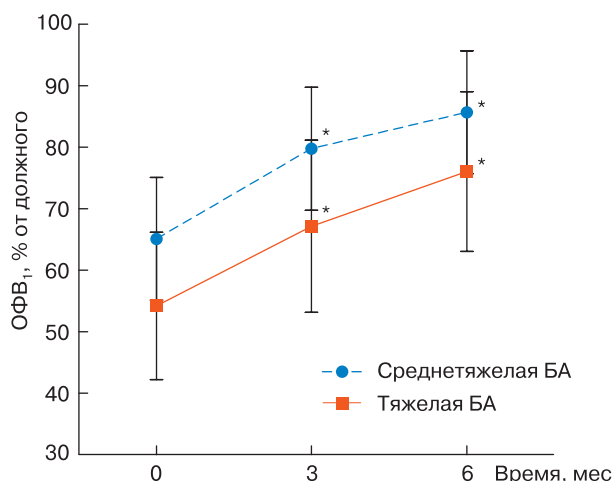


Рис. 4. Динамика ОФВ₁ после назначения Форадилла Аэролайзера в комбинации с ИГКС. * – различия по сравнению с исходным уровнем достоверны, $p < 0,001$.

сократить потребность в ингаляциях бронхолитиков короткого действия для купирования симптомов. Так, у больных среднетяжелой БА за 6 мес наблюдения средняя частота дневных симптомов сократилась в 9,3 раза, а у больных тяжелой БА – в 7 раз.

Средняя частота использования β_2 -агонистов короткого действия до начала исследования составляла в среднем $4,6 \pm 2,6$ дозы в сутки (от 0 до 15). К концу периода наблюдения больные среднетяжелой и тяжелой БА использовали эти препараты для купирования симптомов в среднем 0,3 и 0,7 раза в сутки соответственно (рис. 3).

Показатели спирометрии

Терапия Форадиллом в комбинации с ИГКС на протяжении 6 мес привела к существенному и достоверному увеличению ОФВ₁ (рис. 4). При этом большинство пациентов со среднетяжелой БА достигли уровня ОФВ₁ >80% от должного, а средние показатели ОФВ₁ у больных тяжелой БА находились в пределах умеренной бронхиальной обструкции. Достоверное увеличение ОФВ₁ и пиковой скорости выдоха было достигнуто уже через 3 мес лечения.

Качество жизни

Достоверное улучшение обобщенных оценок качества жизни по вопроснику EQ-5D отмечалось на фоне лечения как у больных среднетяжелой БА (прирост составил $0,42 \pm 0,32$ балла; $p < 0,001$), так и у пациентов с тяжелой БА (прирост на $0,32 \pm 0,22$ балла; $p < 0,001$).

Дополнительно качество жизни оценивалось у больных по аналоговой шкале (от 0 – наихудшее состояние здоровья, до 100 – наилучшее состояние здоровья). При включении в исследование средний показатель качества жизни составил 53 ± 17 ед., а через 6 мес этот показатель увеличился до 83 ± 13 ед. ($p < 0,001$).

Безопасность

В течение 6 мес наблюдения у больных было зарегистрировано 6 серьезных НЯ – все эти случаи представляли собой госпитализацию в стационар по поводу обострения БА. Кроме того, исследователи сообщили о 28 случаях НЯ, которые, по их мнению, были связаны с приемом Форадилла, но не относились к категории серьезных:

- острая респираторная вирусная инфекция – 11 случаев;
- повышение артериального давления – 6;
- головная боль – 3;
- обострение БА – 2;
- сухой кашель – 2;
- тахикардия – 2;
- острый бронхит – 1;
- сердцебиение – 1.

Из числа этих НЯ два случая были расценены как тяжелые (7,4%), 9 (33,3%) – как среднетяжелые и 16 (57,1%) – как легкие.

Обсуждение

Настоящее исследование является наиболее крупным (111 центров, 472 больных) и продолжительным исследованием эффективности формотерола в виде свободной комбинации с ИГКС из числа проведенных в РФ. Другой особенностью исследования является его наблюдательный характер. С одной стороны, характер исследования не позволил сформировать группу сравнения, что могло бы увеличить точность полученных результатов. Но с другой стороны, наблюдательное исследование позволяет оценить эффективность и безопасность Форадилла Аэролайзера в комбинации с ИГКС непосредственно в условиях повседневной клинической практики.

Исследование показало, что примерно в 10% случаев врачи отступают от принятых в нашей стране стандартов терапии БА. Терапия формотеролом, несмотря на отдельные неточности в применении этого средства практическими врачами, сохраняет свою эффективность и безопасность.

Исследование выявило высокий комплайнс у пациентов, получающих Форадил Аэролайзер (95%). Кроме того, большинству больных (82,7%) применение ингалятора Аэролайзер представляется более удобным по сравнению с системами доставки, которые они применяли ранее.

В ходе исследования применение Форадила в комбинации с ИГКС позволило значительно улучшить уровень контроля БА. Важно отметить, что это стало возможным без дополнительного увеличения доз ИГКС. Контроль БА при назначении комбинации Форадила и ИГКС достоверно улучшается уже спустя 3 мес, причем это касается как больных среднетяжелой БА, так и пациентов с тяжелым течением заболевания.

При использовании комбинации Форадила и ИГКС контролируемого течения БА удалось достигнуть у 54% пациентов с тяжелой БА и у 83% – со среднетяжелой БА. Достигнутый контроль БА был устойчивым, сохраняясь у большинства больных на протяжении 3 мес. Кроме того, около 80% пациентов, которые не достигли контроля в первые 3 мес лечения, смогли добиться этого в последующие 3 мес.

Наряду с улучшением уровня контроля БА у больных, получавших комбинацию Форадила и ИГКС, более чем на 90% снижался риск обострений БА и почти в 10 раз сократилась потребность в приеме β_2 -агонистов короткого действия для купирования симптомов. В ходе исследования также было продемонстрировано значимое увеличение качества жизни пациентов.

Лечение комбинацией Форадила и ИГКС оказалось безопасным: единственным серьезным НЯ, отмеченным в ходе лечения, оказалась госпитализация по поводу обострения БА, но при этом риск таких госпитализаций в период исследования был на 97% ниже, чем до терапии Форадилом.

Заключение

Применение свободной комбинации Форадила и ИГКС может способствовать существенному улучшению контроля БА. Эта терапия значительно улучшает качество жизни больных, уменьшает число обострений БА и незапланированных обращений за медицинской помощью. Кроме того, средство доставки Форадила – Аэролайзер – представляется пациентам более удобным по сравнению с ранее применявшимися ими ингаляторами. Результаты исследования позволяют рекомендовать более широкое использование комбинации Форадила и ИГКС у больных, которые не достигают контроля БА на фоне монотерапии ИГКС или применения комбинированных препаратов.

Список литературы

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2006, 2008. Available from: www.ginasthma.com
2. Mitchell C. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V. 161. P. A197.
3. Shrewsbury S. et al. // Br. Med. J. 2000. V. 320. P. 1368.
4. Molimard M. et al. // Respir. Med. 2001. V. 95. № 1. P. 64.
5. O'Byrne P.M. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. V. 164. P. 1392.
6. Pauwels R.A. et al. // N. Engl. J. Med. 1997. V. 337. P. 1405.
7. Bateman E.D. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. V. 170. P. 836.
8. Zetterström O. et al. // Eur. Respir. J. 2001. V. 18. P. 262.
9. Kaik G. et al. // Eur. Respir. J. 2002. V. 20. Suppl. 38. P. 388.
10. Gessner C. et al. // Pneumologie. 2003. V. 57. № 3. P. 137.
11. Chapman K.R. // Eur. Respir. J. 2008. V. 31. P. 320.
12. Partridge M.R. et al. // Pulm. Med. 2006. V. 6. P. 13.
13. Чучалин А.Г. и др. // Пульмонология. 2006. № 6. С. 94.
14. Чучалин А.Г. и др. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. Спец. вып. 2003, ноябрь. С. 3.
15. Castle W. et al. // Br. Med. J. 1993. V. 306. P. 1034.
16. Nelson H.S. et al. // Chest. 2006. V. 139. P. 15.
17. Suissa S. et al. // N. Engl. J. Med. 2000. V. 343. P. 332.
18. Bateman E. et al. // Ann. Intern. Med. 2008. V. 149. P. 33.
19. Pauwels R.A. et al. // Eur. Respir. J. 2003. V. 22. P. 787.
20. Sears M.R. et al. // Eur. Respir. J. 2009. V. 33. P. 21.
21. Directive 2001/20/EC of the European parliament and of the council of 4 April.
22. <http://www.euroqol.org>



Продолжается подписка на журнал “Лечебное дело” — периодическое учебное издание РГМУ

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 60 руб., на один номер – 30 руб.

Подписной индекс 20832