

ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ й безпеки оланзапіну і клозапіну при шизофренії та супутніх розладах

Оланзапін є одним із ключових атипсових антипсихотиків для лікування шизофренії та може розглядатися як ефективна альтернатива клозапіну, зокрема за стійких до терапії випадків. Водночас клозапін залишається препаратом вибору при резистентній шизофренії, але його застосування обмежене ризиком агранулоцитозу. Систематичний огляд С. Asenjo-Lobos et al. «Comparative efficacy and safety of clozapine and olanzapine in schizophrenia and related disorders: An updated systematic review» (Psychiatry Res, 2026; 358: 116956) присвячений порівнянню ефективності та безпеки цих антипсихотиків. Пропонуємо до вашої уваги огляд даної публікації.

Спектр симптомів шизофренії — від галюцинацій і маячення до значних когнітивних порушень та емоційної дисрегуляції — суттєво порушує здатність функціонувати в особистісному, соціальному та професійному житті (Stepnicki et al., 2018; Owen et al., 2016). Властива цьому розладу гетерогенність, що характеризується варіабельністю симптомів, терапевтичної чутливості та прогностичних результатів, підкреслює необхідність інтегративного підходу до лікування, який поєднує фармакологічні втручання із механізмами психосоціальної підтримки (Remington et al., 2016).

Застосування антипсихотичних препаратів (АП) залишається основною терапевтичною стратегією для зменшення психотичної симптоматики й запобігання рецидивам (Cerasoa et al., 2020). Ефективність, безпека і переносимість клозапіну й оланзапіну всебічно оцінені, та продемонстровано вищу ефективність обох препаратів порівняно з іншими АП. Клозапін притаманна користь при шизофренії, зокрема за випадків, резистентних до лікування, коли пацієнти неадекватно відповідають на типові АП (Freibuchler, Seifert, 2024; Meltzer, 2012). Оланзапін, ще один антагоніст серотонінових і дофамінових рецепторів, також ефективно використовується при шизофренії, включно зі стійкими до терапії випадками (Dong et al., 2024). Його фармакодинамічний профіль, що характеризується потужним антагонізмом до рецепторів 5HT_{2A} та D₂, забезпечує ефективність щодо всього спектра симптомів шизофренії (Meltzer, Huang, 2008). Оланзапін визнаний належною альтернативою клозапіну для лікування шизофренії, але асоційований із метаболічними побічними ефектами (ПЕ), зокрема зі збільшенням маси тіла та гіперліпідемією (Akunjee et al., 2018).

Попри значну кількість джерел літератури, у найбільш повному порівняльному огляді, здійсненому С. Asenjo-Lobos et al. у 2010 р., не було остаточно диференційовано ефективність клозапіну та оланзапіну, головним чином

через високі показники вибуття учасників і переважання короткострокових досліджень. З урахуванням хронічної природи шизофренії та наявності новіших даних, автори виконали оновлений систематичний огляд, який є своєчасним та необхідним для усунення цієї прогалини. Огляд здійснено на основі синтезу останніх даних щодо порівняльної ефективності та профілів ПЕ клозапіну й оланзапіну з метою забезпечення доказової основи для прийняття обґрунтованих клінічних рішень щодо лікування шизофренії.

Матеріали й методи

Критерії відбору публікацій

Даний всебічний систематичний огляд узагальнив дані подвійних сліпих рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), в яких порівнювали ефективність клозапіну та оланзапіну при шизофренії та пов'язаних із нею розладах. Досліджувана популяція складалася із дорослих, в яких за допомогою будь-якого діагностичного методу було встановлено діагноз шизофренії або пов'язаних із нею розладів, включно з шизофреніформними, шизоафективними та маячними розладами.

Аналіз зосереджувався на втручаннях, що передбачали пероральне застосування клозапіну та оланзапіну незалежно від дозування. Первинні результати зосереджувалися на клінічно значущих змінах загального стану, зокрема епізодах рецидивів та метаболічних ПЕ, як-от збільшення маси тіла, зміна рівня глюкози та дисліпідемія. Вторинні результати включали зміни загального клінічного стану й частоти ПЕ, зокрема з боку серцево-судинної системи; підвищення рівня пролактину та пов'язаних із ним ПЕ. Оцінювався широкий спектр екстрапірамідних симптомів, що включав акатизію, акінезію, дистонію, паркінсонізм, ригідність та тремор. Також відстежувалися гематологічні показники, зокрема лейкопенія.

Було також задокументовано інші ПЕ, як-от гіперсалівація, ксеростомія, порушення сну (безсоння, сонливість) та ускладнення із боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), зокрема закрепи. До додаткових вторинних результатів належали оцінювання психічного стану, дострокове припинення участі в дослідженнях з будь-якої причини (ПЕ/неефективність), функціональний стан, якість життя, задоволеність лікуванням та використання медичних послуг.

Стратегія пошуку

Науковці використовували Реєстр досліджень на основі клінічних випробувань Кокранівської групи з шизофренії, який об'єднує публікації баз даних AMED, BIOSIS, CENTRAL, CINAHL, ClinicalTrials.gov, Embase, ISRCTN, MEDLINE, PsycINFO, PubMed тощо, фокусуючись на шизофренії та пов'язаних із нею розладах. Пошук проводили із березня 2019 р. до вересня 2023 р.

Ризик упередженості у відібраних дослідженнях оцінювали за системою «Risk of Bias 1» відповідно до настанов Кокранівського центру (Higgins JPT, 2011). Для оцінювання достовірності доказів використовували методологію GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) та програмне забезпечення GRADEpro GDT (Schunemann et al., 2011).

Статистичний аналіз

Метааналізи проводилися за допомогою програми Review Manager (RevMan Web, версія 7.2.0) із використанням моделі випадкових ефектів на основі загального методу оберненої дисперсії. Для бінарних результатів розраховували відносний ризик (BP) та 95 % довірчі інтервали (ДІ), для безперервних результатів — різниці середніх значень (PCЗ) між групами. Для оцінювання статистичної гетерогенності слугували форест-діаграми, показники I^2 та значення p за критерієм χ^2 для визначення ступеня варіабельності результатів досліджень ($I^2 \geq 50$ % разом зі статистично значущим значенням p за χ^2 свідчило про суттєву гетерогенність).

Аналізи підгруп для первинних результатів були зосереджені на їх порівнянні між особами, резистентними до лікування, та тими, кого не класифікували як таких, а також між пацієнтами із першим епізодом шизофренії та тими, у кого тривалість захворювання була довшою.

Результати

Пошук публікацій

Після ретельного пошуку та аналізу для якісного й кількісного синтезу було відібрано 10 публікацій результатів досліджень (Bitter et al., 1999; Bilder et al., 2001; Naber et al., 2001; Tollefson et al., 2001; Wang et al., 2002; Conley et al., 2003; Moresco et al., 2004; Krakowski et al., 2006; Kluge et al., 2007; Meltzer et al., 2008), у яких взяв участь 761 учасник. У більшості з них оцінювалися короткострокові результати (< 6 місяців), в одному — середньострокові (7–12 місяців). Усі були рандомізованими подвійними сліпими клінічними випробуваннями. Діагноз здебільшого встановлювали відповідно до критеріїв Діагностичного і статистичного посібника із психічних розладів 4-го видання (DSM-IV). У кількох дослідженнях брати участь пацієнти із резистентною до лікування шизофренією.

Вік учасників коливався від 18 до 64 років. Про розподіл за статтю повідомлялося в дев'яти дослідженнях, у яких брали участь 424 чоловіки та 258 жінок. Приблизно половина досліджень були багатоцентровими та охоплювали різні географічні регіони, зокрема США, Канаду, Швейцарію, Францію, Німеччину, Іран та Китай.

Шість досліджень проводилися в умовах стаціонару ($n = 366$); два охоплювали як стаціонарні, так і амбулаторні умови ($n = 241$); одне дослідження розпочалося за участю стаціонарних пацієнтів, яких згодом виписали ($n = 114$); одне було присвячене виключно амбулаторним пацієнтам ($n = 40$).

Дозування клозапіну коливалося від 25 до 900 мг/добу (середній діапазон — 209–565,5 мг/добу), дозування оланзапіну — від 5 до 45 мг/добу (середній діапазон — 16,2–33,6 мг/добу).

Якість оцінювання

Ризик упередженості. У більшості досліджень було задокументовано вибуття учасників під час періоду спостереження, при цьому наводилися чіткі причини. Проблема неповних даних щодо результатів не було належним чином розв'язано; лише у двох дослідженнях повідомлялося про аналіз даних усіх учасників, які почали лікування (ІТТ-аналіз). У всіх дослідженнях, за винятком одного, спостерігалось упередження внаслідок вибіркового звітування про ПЕ. У деяких дослідженнях автори фіксували лише ПЕ із частотою щонайменше 5 %. В одному дослідженні оцінювали тільки ПЕ, про які повідомлялося спонтанно; у решті не відзначалося певних ПЕ, про які повідомлялося раніше.

Достовірність даних. Загалом її було оцінено як низьку, головним чином через потенційну упередженість, що може впливати на дизайн дослідження, інтерпретацію даних та повідомлені результати, зумовлюючи занепокоєння щодо об'єктивності та надійності отриманих висновків. Обмежений розмір вибірки, менший за мінімальний, розрахований за допомогою стандартного методу розрахунку, був недостатнім для виявлення потенційних значущих відмінностей. Близько 38 % учасників достроково покинули дослідження із різних причин, що також вплинуло на якість доказів.

Аналіз первинних результатів

Клінічно значущі зміни показників за шкалою загального клінічного враження (CGI). Лише в одному дослідженні із середньою тривалістю спостереження загальний стан оцінювався за допомогою шкали CGI (принаймні «значне поліпшення») (Naber et al., 2001). В обох групах порівняння було виявлено подібну частоту: 38,5 % для клозапіну та 40,3 % для оланзапіну. Між групами не було виявлено статистично значущої різниці (1 РКД; BP 0,96, 95 % ДІ 0,61–1,51; $n = 114$).

Частота рецидиву. Лише в дослідженні з середньою тривалістю спостереження по одному учаснику в кожній групі зазнали рецидиву (Naber et al., 2001). Як наслідок, між групами не було виявлено статистично значущої різниці (1 РКД; BP 1,00; 95 % ДІ 0,06–15,60; $n = 114$).

Кількість учасників зі значним збільшенням маси тіла. Не було виявлено статистично значущої різниці між

групами клозапіну та оланзапіну щодо набору ваги в короткостроковій перспективі (3 РКД; ВР 0,76; 95 % ДІ 0,44–1,31; $n = 403$). У середньостроковій перспективі (1 РКД; ВР 1,58; 95 % ДІ 1,01–2,46; $n = 114$) у групі оланзапіну спостерігалось значніше збільшення маси тіла, але ці результати слід інтерпретувати з обережністю, оскільки ДІ був дуже близький до нульового ефекту. Загальний аналіз не виявив значущої різниці між групами (4 РКД; ВР 1,04; 95 % ДІ 0,61–1,77; $n = 517$).

Середнє значення кінцевого показника або зміни маси тіла. Публікації про шість досліджень містили дані короткострокового характеру для аналізу, причому більшість із них — інформацію щодо середньої зміни маси тіла. Статистичної різниці між групами клозапіну та оланзапіну виявлено не було (6 РКД; РСЗ -0,82; 95 % ДІ від -2,32 до 0,68; $n = 501$). У дослідженні з середньостроковим спостереженням не було виявлено значущої різниці між групами щодо середньої зміни маси тіла (1 РКД; РСЗ 1,50; 95 % ДІ від -0,84 до 3,84; $n = 114$) (Naber et al., 2001). Загальний аналіз дав подібні результати (7 РКД; РСЗ -0,45; 95 % ДІ від -1,81 до 0,91; $n = 614$).

Кількість учасників зі значним підвищенням рівня глюкози. Дані отримано лише щодо короткострокових досліджень. У групі клозапіну в більшій кількості осіб спостерігалось помітне підвищення рівня глюкози порівняно із групою оланзапіну (31 vs 19 % відповідно). Однак ця різниця не досягла статистичної значущості (2 РКД; ВР 1,61; 95 % ДІ 0,81–3,17; $n = 103$).

Середня зміна рівня глюкози. Дані отримано лише щодо короткострокових випробувань. У трьох дослідженнях оцінювали зміни рівня глюкози. Було виявлено високу гетерогенність даних ($I^2 = 63,5\%$), тому метааналіз не проводився. У двох дослідженнях спостерігалась тенденція на користь оланзапіну (Conley et al., 2003: ВР 7,40, 95 % ДІ від -13,35 до 28,15, $n = 12$, пацієнти із резистентністю до лікування та Krakowski et al., 2006: ВР 19,90, 95 % ДІ від -1,85 до 41,65, $n = 61$, пацієнти без резистентності до лікування). Однак ця різниця не була статистично значущою. В одному дослідженні в осіб, які приймали клозапін, спостерігалось менш виражене підвищення рівня глюкози, ніж у тих, хто приймав оланзапін, проте ця різниця не була статистично значущою (ВР -9,90, 95 % ДІ від -23,30 до 3,50, $n = 39$; пацієнти із резистентністю до лікування (Bilder et al., 2001)).

Кількість учасників зі значним підвищенням рівня ліпідів. В одному короткостроковому дослідженні наведено кількість учасників, у яких під час дослідження спостерігалось підвищення рівнів тригліцеридів (ТГ) і холестерину (ХС) (Krakowski et al., 2006). Науковці виявили тенденцію на користь оланзапіну, але вона не була статистично значущою (ТГ: відносний ризик ВР 2,00, 95 % ДІ 0,81–4,94; $n = 36$; ХС: ВР 2,09, 95 % ДІ 0,48–9,05; $n = 39$).

Середня зміна рівнів ліпідів. У двох короткострокових дослідженнях наведено дані щодо середньої зміни рівня ТГ. Одне з них було проведене за участю пацієнтів із резистентністю до лікування (Conley et al., 2003), друге — осіб без такої (Krakowski et al., 2006; різниця між групами клозапіну та оланзапіну була статистично значущою). В обох випробуваннях у учасників, які приймали клозапін, спостерігалось суттєвіше підвищення рівня

ТГ порівняно із групою на оланзапіні. Аналіз об'єднаних результатів виявив статистично значущу різницю між групами порівняння (2 РКД; РСЗ 49,78; 95 % ДІ 7,62–91,95; $n = 75$). У трьох дослідженнях оцінювали зміни рівнів ХС: два з них були зосереджені на пацієнтах із резистентністю до лікування (Bilder et al., 2001; Conley et al., 2003), тоді як одне включало учасників без резистентності (Krakowski et al., 2006). Як у підгрупах, так і в об'єднаному аналізі ефекту не було виявлено значущих відмінностей між групами клозапіну та оланзапіну (3 РКД; РСЗ 8,77; 95 % ДІ: від -7,11 до 24,66; $n = 116$).

Аналіз вторинних результатів

При порівнянні груп клозапіну та оланзапіну було виявлено помітні відмінності щодо ПЕ та ефективності. Лікування клозапіном супроводжувалося значно меншим підвищенням рівня пролактину (2 РКД; РСЗ -0,57; 95 % ДІ від -1,05 до -0,10; $n = 146$), але пацієнти були більш схильні до гіперсалівації (5 РКД; ВР 5,30; 95 % ДІ 2,16–13,04; $n = 531$) та закріпів (4 РКД; ВР 6,74; 95 % ДІ 1,55–29,34; $n = 385$), а випадки сухості в роті при застосуванні клозапіну були рідшими (2 РКД; ВР 0,52; 95 % ДІ 0,30–0,91; $n = 237$). Ризик припинення участі в дослідженні через ПЕ був вищим у пацієнтів, які приймали клозапін (10 РКД; ВР 1,97; 95 % ДІ 1,16–3,35; $n = 761$).

Оцінювання об'єднаних даних щодо показників за шкалою негативних симптомів шкали оцінювання позитивних і негативних симптомів (PANSS) свідчить про невелику перевагу оланзапіну, тобто можливе зменшення негативних симптомів (7 РКД; РСЗ 1,31; 95 % ДІ 0,39–2,24; $n = 616$). Щодо інших вторинних результатів не було виявлено значущих відмінностей між групами клозапіну та оланзапіну.

Обговорення

Більшість цих досліджень були короткостроковими, лише в одному отримано дані щодо середньострокового спостереження, що може обмежувати застосовність результатів до тривалих періодів лікування й підкреслює необхідність подальших випробувань для з'ясування довгострокових результатів.

Через обмежену кількість доступних даних неможливо зробити остаточні висновки щодо відмінностей між клозапіном та оланзапіном стосовно первинних результатів, клінічно значущих змін у загальному стані або частоті рецидивів. Що стосується метаболічних ефектів, то обидва препарати асоціювалися зі збільшенням маси тіла, при цьому між ними не було виявлено статистично значущої різниці; інші метаболічні ефекти обох АП також були порівнянними.

Обмежена кількість включених даних досліджень свідчить, що клозапін сильніше пов'язаний із підвищеним рівнем ТГ порівняно з оланзапіном, хоча його вплив на рівень ХС є менш очевидним. Проте аналіз чутливості, проведений для єдиного випробування, в якому фіксувалася кількість учасників зі значним підвищенням рівня ТГ, показав, що ця тенденція виявилася статистично значущою на користь оланзапіну (Krakowski et al., 2006); це узгоджується із результатами попередніх робіт (Bernardo et al., 2021; Kim et al., 2019).

Не було виявлено значущих відмінностей між клозапіном та оланзапіном щодо зміни рівнів глюкози. Нестача даних щодо показників ліпідного та глюкозного обміну підкреслює необхідність подальших досліджень для з'ясування цих метаболічних ефектів.

Оцінювання вторинних показників ефективності (як у короткострокових дослідженнях, так і в загальному аналізі) показало незначну перевагу оланзапіну над клозапіном щодо зменшення негативних симптомів. Цей результат слід інтерпретувати з обережністю, оскільки негативні симптоми (як-от зниження емоційного сприйняття та реагування, ангедонія та соціальна ізоляція) зазвичай гірше піддаються лікуванню та тісно пов'язані з довгостроковими функціональними наслідками (Aleman et al., 2017). Сучасніші огляди загалом повідомляють про порівнянну ефективність цих АП і не демонструють послідовно чіткої переваги оланзапіну щодо негативних симптомів (Dong et al., 2024; Schneider-Thoma et al., 2025). В аналізі С. Asenjo-Lobos (2026) спостережуваний ефект зумовлений переважно даними короткострокових досліджень і не виявив статистичної гетерогенності; хоча дані найбільших окремих випробувань не були статистично значущими, на прям ефекту загалом був узгодженим.

В єдиному дослідженні зі статистично значущими даними на користь оланзапіну використовували високі дози АП; це узгоджується із попередніми припущеннями, що досягнення ефективності у резистентних до лікування популяціях може потребувати вищих доз (Upadhyay et al., 2025). Загалом отримані результати свідчать про можливу помірну короткострокову перевагу оланзапіну щодо негативних симптомів, але з огляду на резистентність до лікування багатьох учасників та варіабельність дозування необхідне проведення подальших досліджень із достатньою статистичною потужністю для підтвердження надійності та клінічної значущості цих даних.

Водночас не було виявлено значущих відмінностей між клозапіном та оланзапіном щодо корекції загального психічного стану або позитивних симптомів, що свідчить про зіставну ефективність обох препаратів. Це узгоджується із попередніми даними про лише незначні розбіжності у користі цих АП із невеликими та статистично незначущими величинами ефекту (Wagner et al., 2021; Leucht et al., 2023). Результати свідчать, що перевага клозапіну над оланзапіном є обмеженою, а вибір АП має бути індивідуалізованим, з урахуванням характеристик пацієнта та профілів переносимості.

Порівняно з оланзапіном клозапін характеризувався нижчою частотою виникнення сухості в роті, що може бути його перевагою (Conley, Meitzer, 2000). Натомість частим ПЕ при застосуванні клозапіну була сонливість, що становить клінічно значущу проблему, яку слід враховувати при ухваленні рішення щодо лікування (Huhn et al., 2019).

Клозапін не збільшує вміст пролактину, а оланзапін пов'язаний лише із мінімальним підвищенням рівня, що робить застосування обох препаратів прийнятним для пацієнтів із ризиком гіперпролактинемії. Підтверджено, що клозапін залишається кращим варіантом

для мінімізації ПЕ, пов'язаних із пролактином (Huhn et al., 2019; Zhu et al., 2021). Однак оланзапін все ж може бути вигідною альтернативою іншим АП, з огляду на його незначний вплив на рівень пролактину (David et al., 2000).

Дослідження виявило підвищений ризик гіперсалівації та закривів при застосуванні клозапіну, що підтверджує його добре відомий профіль ПЕ, пов'язаних із вегетативною нервовою системою. Ці результати узгоджуються із попередніми даними і підкреслюють необхідність відповідної профілактики (Martini et al., 2021; Gurrera et al., 2022). Зокрема, закрива потребують пильної уваги, оскільки можуть призводити до серйозних ускладнень, як-от паралітична кишкова непрохідність, обструкція та, у тяжких випадках, перфорація кишківника, потенційно загрозлива для життя (West et al., 2017).

Результати щодо дострокового виходу із дослідження відображають прийнятність лікування. Високий рівень відсіву (~ 40 %) відповідає даним попередніх робіт (Asenjo-Lobos et al., 2010; Legge et al., 2016). При застосуванні клозапіну основною причиною були ПЕ, що підкреслює проблеми із переносимістю, які можуть негативно впливати на довгострокову прихильність до лікування й зумовлюють необхідність раннього моніторингу та підтримки пацієнтів для поліпшення комплаєнсу й забезпечення довгострокових результатів.

Не було виявлено істотних відмінностей між клозапіном та оланзапіном щодо інших ключових ПЕ, зокрема підвищення рівня глюкози та ХС, серцевих подій, екстрапірамідних симптомів, застосування антипаркінсонічних препаратів, судом або лейкопенії, що узгоджується із попередніми даними (Huhn et al., 2019).

Висновки

Здійснений С. Asenjo-Lobos et al. (2026) метааналіз підтверджує складний баланс між ефективністю й переносимістю при застосуванні клозапіну та оланзапіну для лікування шизофренії. Хоча клозапін має сприятливий профіль щодо мінімізації ПЕ, пов'язаних із пролактином, його застосування обмежується розладами з боку ШКТ, гіперсалівацією та вищим рівнем раннього припинення лікування. Натомість оланзапін може бути пов'язаний із певним поліпшенням негативних симптомів, хоча клінічна значущість цього висновку залишається невизначеною. Проте для обох препаратів продемонстровано порівнянний ризик метаболічних порушень, що підкреслює необхідність пильного клінічного моніторингу. Інтерпретацію результатів ускладнено короткою тривалістю лікування, високими показниками вибуття учасників та неоднорідністю у звітуванні про результати. Ці фактори обмежують можливість узагальнення об'єднаних результатів.

Для усунення прогалин необхідно інтегрувати високоякісні дані спостережень із даними РКД, що дозволить підвищити зовнішню валідність та забезпечити повніше розуміння ефективності й безпеки лікування в реальних умовах. Це надасть клініцистам більш обґрунтовану доказову базу при виборі між такими АП, як клозапін та оланзапін.

Підготувала **Наталія Купко**

Еголанза

оланзапін

ВИБІР ПРАВИЛЬНОГО НАПРЯМКУ



СКЛАД ТА ФОРМА ВИПУСКУ:

табл. в/плів. оболонкою 5 мг блістер, № 28

табл. в/плів. оболонкою 10 мг блістер, № 28

табл. в/плів. оболонкою 15 мг блістер, № 28



«Ми створюємо своє життя
силою свого вибору»

Річард Бах

Склад та лікарська форма. Таб., в/п/о 5,10,15 мг оланзапіну. **Фармакотерапевтична група.** Антипсихотичні засоби. **Показання.** Лікування шизофренії. Підтримання досягнутого клінічного ефекту під час тривалої терапії. Лікування маніакальних епізодів помірного та важкого ступеня. Профілактика повторних нападів у пацієнтів з біполярними розладами. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; відомий ризик закритокутової глаукоми. **Побічні реакції.** Сонливість, збільшення маси тіла, еозинофілія, підвищення рівня пролактину, холестерину, глюкози та ін. **Виробник.** ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС. UA_EGO_25_26_5



Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Відпускається за рецептом лікаря. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Р.П. № UA/11344/01/01-03-04.

