



Областной
онкологический
диспансер
(г. Иркутск)

Применение афатиниба в терапии немелкоклеточного рака легкого с делецией в 19-м экзоне гена EGFR

Д.М. Пономаренко, Д.Ю. Юкальчук, В.Г. Брюханов, С.С. Шулунов,
С.С. Сидорова, Е.А. Лихова, Н.А. Кравченко

Адрес для переписки: Дмитрий Михайлович Пономаренко, ponomarenkodm@gmail.com

На конкретном примере проанализированы подходы к лечению распространенного неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого с мутацией гена EGFR.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, мутация гена EGFR, делеция в 19-м экзоне гена EGFR, таргетная терапия, афатиниб

Введение

Рак легкого остается ведущей причиной смерти в структуре онкологических заболеваний в мире [1], в том числе в России [2].

В Иркутской области в 2014 г. диагноз рака легкого впервые установлен у 1170 пациентов, умерло 973 пациента. Показатели заболеваемости и смертности составили 48,41 и 40,26 на 100 000 населения соответственно [2, 3]. У 60,3% больных диагноз установлен на IV стадии заболевания, летальность на первом году составила 63,1% [3, 4]. В регионе наиболее часто встречаются

плоскоклеточный рак – 47,9%, аденокарцинома – 26,3%, мелко-клеточный рак – 21,7%, [3].

В США и странах Европы в структуре немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) преобладает аденокарцинома – до 55% [5].

Несмотря на появление новых методов терапии местнораспространенного метастатического НМРЛ, его лечение остается одной из основных проблем современной онкологии. Основными задачами являются увеличение продолжительности жизни больных и улучшение ее качества (облегчение симптомов заболе-

вания, профилактика и лечение осложнений терапии), сбалансированность терапевтического эффекта и качества жизни пациентов [6, 7].

Проведенные в 1990-х гг. исследования и их метаанализы убедительно показали более высокие результаты лечения на фоне химиотерапии платиносодержащими комбинациями по сравнению с поддерживающей терапией при распространенном НМРЛ [8, 9]. Однако медиана выживаемости составила менее года, а время до прогрессирования – четыре – шесть месяцев. Улучшить результаты лечения удалось благодаря внедрению новых химиопрепаратов, применению таргетного лечения при наличии активирующих мутаций генов EGFR и ALK, а также новой стратегии поддерживающей терапии [10].

У больных неплоскоклеточным НМРЛ на первом этапе проводится генетический анализ для



выявления мутаций гена EGFR и транслокации ALK. Делеция в 19-м экзоне и замена в 21-м экзоне (L858R) составляют 90% выявляемых мутаций [11]. О наличии данных изменений в гене EGFR свидетельствует чувствительность опухоли к группе препаратов ингибиторов тирозинкиназы EGFR. В такой ситуации больным в качестве терапии первой линии рекомендованы препараты афатиниб, эрлотиниб или gefитиниб [6].

Клинический случай

В мае 2015 г. в Иркутский областной онкологический диспансер обратилась пациентка 1969 г.р. с жалобами на боли в левом бедре, усиливающиеся при ходьбе. При обследовании установлен диагноз: рак (аденокарцинома) нижней доли правого легкого T2N2M1, стадия IV, метастаз в левую подвздошную кость. С учетом единичного характера отдаленного метастазирования пациентке 17 июня 2015 г. была выполнена расширенная нижняя билобэктомия справа с билатеральной лимфаденэктомией. При гистологическом исследовании – папиллярная аденокарцинома нижней доли правого легкого G2, метастазы в трех лимфатических узлах. При генетическом исследовании опухолевого материала методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени выявлена делеция в 19-м экзоне гена EGFR.

После операции пациентке назначили химиотерапию комбинацией цисплатина, эпопозида и золедроновой кислоты. Лечение сопровождалось нежелательными явлениями, такими как тошнота и рвота 2-й степени согласно классификации СТСАЕ, гематологическая токсичность (нейтропения 3-й степени), анемия 1-й степени тяжести. После проведения пяти курсов химиотерапии, в соответствии с критериями RECIST, зафиксированы прогрессирующие заболевания с появлением

NB

ГИОТРИФ® показан в качестве монотерапии:

- при местнораспространенном или метастатическом немелкоклеточном раке легкого с мутацией (мутациями) рецептора эпидермального фактора роста EGFR;
- местнораспространенном или метастатическом плоскоклеточном раке легкого у пациентов, прогрессирующих на фоне или после проведения химиотерапии на основе препаратов платины

множественных метастазов в паренхиме легких и рецидив роста опухоли в культе промежуточного бронха правого легкого, что было подтверждено морфологическим исследованием, материал для которого был получен при фибробронхоскопии (рис. 1).

С ноября 2015 г. химиотерапию отменили и назначили терапию афатинибом 40 мг/сут. По окончании четырехмесячной терапии по результатам компьютерной томографии были констатированы полная регрессия метастазов в легких (рис. 2) и склерозирование метастаза в теле подвздошной кости (рис. 3). Клинически отмечалось улучшение общего самочувствия, уменьшение болей при ходьбе. Общий эффект от терапии был расценен как частичная ремиссия. Пациентка отмечала хорошую пере-

носимость проводимой терапии по сравнению с химиотерапией. Нежелательных явлений, связанных с лечением, признаков гематологической и негематологической токсичности не зарегистрировано. Планируется продолжить терапию афатинибом до появления признаков прогрессирования.

Обсуждение

Внедрение в клиническую практику препаратов группы ингибиторов тирозинкиназы EGFR в качестве первой линии терапии (gefитиниб, эрлотиниб, афатиниб) позволило значительно улучшить результаты лечения НМРЛ с мутацией гена EGFR [12]. В таблице представлены данные исследований ингибиторов первого и второго поколения в первой линии терапии пациентов с аденокарциномой легкого III–IV стадий с частыми



Рис. 1. Фибробронхоскопия с биопсией, подтверждающая рецидив опухоли в культе промежуточного бронха правого легкого

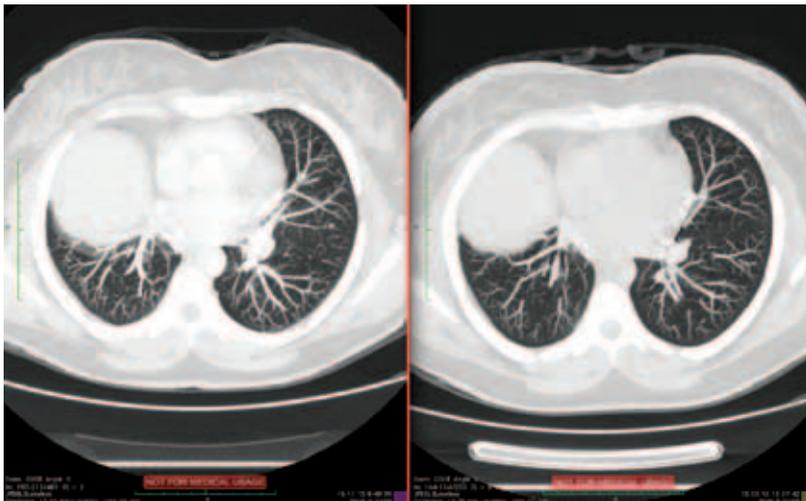
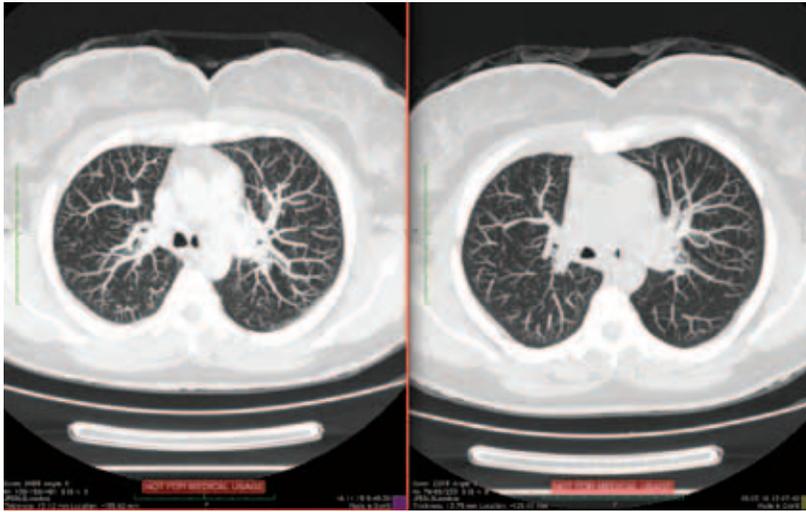


Рис. 2. Множественные метастазы в паренхиме обоих легких от 2 до 4 мм (слева) и полный регресс метастазов после четырех месяцев терапии афатинибом (справа)

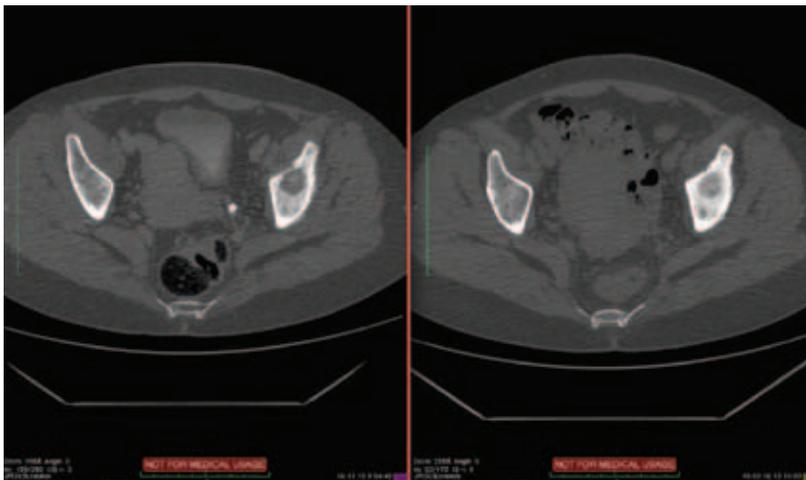


Рис. 3. Метастаз в теле позвоночной кости (слева) и его склерозирование после четырех месяцев терапии афатинибом (справа)

мутациями гена EGFR. Как видим, в отличие от стандартной химиотерапии на фоне применения афатиниба показатели выживаемости без прогрессирования у пациентов с НМРЛ и частыми мутациями (13,6 месяца по данным независимой оценки) и достижения частоты объективных ответов (60–67%) были лучше [12].

Определение мутаций гена EGFR является обязательным в повседневной клинической практике при выборе метода терапии неплоскоклеточного НМРЛ.

В Иркутском областном онкологическом диспансере диагностика проводится методом ПЦР в режиме реального времени с помощью набора реагентов для определения соматических мутаций в гене EGFR Therascreen® EGFR RGQ PCR Kit (24) (QIAGEN, Германия). Используется сочетание двух технологий – праймеров Scorpions и аллель-специфической ПЦР – ARMS. Этот набор позволяет выявить 29 соматических мутаций в четырех экзонах гена EGFR и обеспечивает качественную оценку мутационного статуса.

В данном случае для анализа использовалась проба ДНК, выделенная из фиксированной в формалине и залитой парафином ткани опухоли легкого. Из парафинового блока изготовлено пять срезов с участка, содержащего более 20% опухолевых клеток. У пациентки выявлена делеция в 19-м экзоне гена EGFR. Данный вид мутации, а также замена в 21-м экзоне (L858R) являются наиболее частыми и составляют 90% обнаруживаемых мутаций [11].

В Иркутском областном онкологическом диспансере исследование мутаций гена EGFR проводится с октября 2013 г., исследовано 226 блоков, выявлено 40 образцов с мутациями, что составляет 17,7%. Основная часть мутаций – делеции в 19-м экзоне – 31 образец, мутации в 21-м экзоне (L858R) – шесть проб. Среди редких мутаций две с инсерциями в 20-м экзоне



и одна с мутацией в 18-м экзоне. Наличие делеции в 19-м экзоне предполагает высокую чувствительность к афатинибу, что наглядно проиллюстрировано на примере.

Применение афатиниба увеличивает общий объективный ответ на терапию более чем в два раза по сравнению с платиносодержащей химиотерапией и позволяет существенно продлить выживаемость без прогрессирования [13, 14].

В запланированном подгрупповом анализе исследования LUX-Lung 3 отмечалось увеличение выживаемости без прогрессирования у пациентов с частыми мутациями гена EGFR – 13,6 месяца в группе афатиниба против 6,9 месяца в группе химиотерапии (отношение рисков (ОР) 0,47; $p = 0,001$).

J.C. Yang и соавт. проанализировали показатели общей выживаемости по данным исследований LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6. В запланированном анализе результаты обоих исследований в отдельности показали преимущество общей выживаемости в пользу афатиниба по сравнению с химиотерапией в подгруппе Del19, LUX-Lung 3 (33,3 vs 21,1 месяца; ОР 0,54; $p = 0,0015$) и LUX-Lung 6 (31,4 vs 1,4 месяца; ОР 0,64; $p = 0,0229$). В противоположность этому статистические различия между группами отсутствовали у больных с заменой L858R в 21-м экзоне гена EGFR, что также прослеживается при терапии ингибиторами тирозинкиназы первого поколения [12].

В исследовании LUX-Lung 2 показана клиническая эффективность афатиниба у пациентов, ранее получавших химиотерапию. В группе пациентов с Del19, применявших афатиниб во второй линии терапии, медиана выживаемости без прогрессирования составила 13,7 месяца по данным независимой оценки. Медиана общей выживаемости в отдельных случаях достигла 38,7 месяца [15].

Наиболее частыми нежелательными явлениями при терапии

Применение афатиниба (препарата ГИОТРИФ®) увеличивает общий объективный ответ на терапию более чем в два раза по сравнению с платиносодержащей химиотерапией и позволяет существенно продлить выживаемость без прогрессирования. Терапия афатинибом признана стандартным методом лечения немелкоклеточного рака легкого с мутацией EGFR у пациентов, ранее не получавших терапию ингибиторами тирозинкиназы

Таблица. Результаты терапии ингибиторами тирозинкиназы и стандартной химиотерапии в качестве первой линии у больных НМРЛ с активирующими мутациями

Исследование	Рандомизация	Количество пациентов, абс.	ЧОО, %	ВБП, мес.	ОВ, мес.
IPASS*	Гефитиниб vs карбоплатин/паклитаксел	261	71,2 vs 47,3 $p < 0,001$	9,5 vs 6,3 ОР 0,48 $p < 0,0001$	21,6 vs 21,9 ОР 1,00 $p = 0,99$
First-SIGNAL**	Гефитиниб vs гемцитабин/паклитаксел	42	84,6 vs 37,5 $p = 0,002$	8,0 vs 6,3 ОР 0,54 $p = 0,086$	27,2 vs 25,6 ОР 1,043
WJTOG3405	Гефитиниб vs цисплатин/доцетаксел	177	62,1 vs 32,2 $p < 0,001$	9,2 vs 6,3 ОР 0,49 $p < 0,001$	36 vs 39 ОР 1,185
NEJ002	Гефитиниб vs карбоплатин/паклитаксел	228	73,7 vs 30,7 $p < 0,001$	10,8 vs 5,4 ОР 0,30 $p < 0,001$	27,7 vs 26,6 ОР 0,887 $p = 0,483$
OPTIMAL	Эрлотиниб vs гемцитабин/карбоплатин	154	83 vs 36 $p < 0,0001$	13,1 vs 4,6 ОР 0,16 $p < 0,0001$	22,6 vs 28,8 ОР 1,065 $p = 0,685$
EURTAC	Эрлотиниб vs первая линия химиотерапии	173	58 vs 15 $p < 0,0001$	9,7 vs 5,2 ОР 0,37 $p < 0,0001$	19,3 vs 19,5 ОР 1,04 $p = 0,87$
ENSURE	Эрлотиниб vs гемцитабин/цисплатин	148	68,2 vs 39,3 $p < 0,0001$	11 vs 5,5 ОР 0,33 $p < 0,0001$	–
LUX-Lung 3	Афатиниб vs цисплатин/пеметрексед	345	56,0 vs 23,0 $p = 0,001$	13,6 vs 6,9*** ОР 0,47 $p < 0,001$	31,6 vs 28,2*** ОР 0,78 $p = 0,1090$
LUX-Lung 6	Афатиниб vs цисплатин/гемцитабин	364	67,0 vs 23,0*** $p < 0,0001$	11,0 vs 5,6*** ОР 0,25 $p < 0,0001$	23,6 vs 23,5*** ОР 0,83 $p = 0,1756$

* Включены пациенты с редкими мутациями.

** First-SIGNAL – первичная конечная точка – ОВ.

*** Пациенты только с частыми мутациями (LUX-Lung 3, $n = 308$; LUX-Lung 6, $n = 324$).

Примечание. ЧОО – частота объективного ответа, ВБП – выживаемость без прогрессирования, ОВ – общая выживаемость, ОР – отношение рисков.



афатинибом считаются диарея, сыпь/акне (по сравнению с химиотерапией). Однако такие явления поддаются коррекции сопроводительной терапией, что позволяет продолжать лечение [13, 14]. У данной пациентки на фоне терапии афатинибом токсичности не отмечалось.

Заключение

Терапия необратимым ингибитором тирозинкиназы афатинибом является высокоэффективным методом лечения больных с местнораспространенным метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ с подтвержденной делецией в 19-м экзоне гена EGFR. Дан-

ная терапия хорошо переносится и приводит к значительному увеличению выживаемости без прогрессирования.

Терапия афатинибом признана стандартным методом лечения НМРЛ с мутацией EGFR у пациентов, ранее не получавших терапию ингибиторами тирозинкиназы. ☺

Литература

1. Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. Cancer statistics, 2014 // CA Cancer. J. Clin. 2014. Vol. 64. № 1. P. 9–29.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). М., 2016.
3. Данные организационно-методического отделения Областного онкологического диспансера. Иркутск, 2015 // www.iood.ru.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. М., 2015.
5. Rolfo C., Passiglia F., Ostrowski M. et al. Improvement in lung cancer outcomes with targeted therapies: an update for family physicians // J. Am. Board Fam. Med. 2015. Vol. 28. № 1. P. 124–133.
6. Горбунова В.А., Артамонова Е.В., Бредер В.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого // Злокачественные опухоли. 2015. № 4. Спецвыпуск. С. 20–29.
7. Losanno T., Gridelli C. Safety profiles of first-line therapies for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer // Expert. Opin. Drug Saf. 2016 [Epub ahead of print].
8. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group // BMJ. 1995. Vol. 311. № 7010. P. 899–909.
9. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. № 28. P. 4617–4625.
10. Юкальчук Д.Ю., Пономаренко Д.М., Богомолов Д.А. и др. Применение бевацизумаба и пеметрекседа в первой линии терапии и в поддерживающей терапии немелкоклеточного рака легкого: обсуждение клинических случаев // Эффективная фармакотерапия. 2014. Вып. 14. Онкология, гематология и радиология. № 1. С. 38–42.
11. Reguart N., Remon J. Common EGFR-mutated subgroups (Del19/L858R) in advanced non-small-cell lung cancer: chasing better outcomes with tyrosine kinase inhibitors // Future Oncol. 2015. Vol. 11. № 8. P. 1245–1257.
12. Lee C., Davies L.C., Wu Y.L. et al. The impact on overall survival (OS) of first-line gefitinib (G) and erlotinib (E) and of clinical factors in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating epidermal growth factor receptor mutations (EGFR mut) based on meta-analysis of 1,231 patients (pts) enrolled in 6 major randomized trials // J. Clin. Oncol. 2015. Abstr. 8072.
13. Sequist L.V., Yang J.C., Yamamoto N. et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31. № 27. P. 3327–3334.
14. Yang J.C., Wu Y.L., Schuler M. et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials // Lancet Oncol. 2015. Vol. 16. № 2. P. 141–151.
15. Yang J.C., Shih J.Y., Su W.C. et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial // Lancet Oncol. 2012. Vol. 13. № 5. P. 539–548.

Use of Afatinib in Therapy of Non-Small Cell Lung Cancer with EGFR Exon 19 Deletion

D.M. Ponomarenko, D.Yu. Yukalchuk, V.G. Bryukhanov, S.S. Shulunov, S.S. Sidorova, Ye.A. Likhova, N.A. Kravchenko

District Oncology Dispensary (Irkutsk)

Contact person: Dmitry Mikhaylovich Ponomarenko, ponomarenkodm@gmail.com

A clinical case of generalized squamous non-small cell lung cancer with EGFR exon 19 deletion was described to analyze treatment approaches.

Key words: non-small cell lung cancer, EGFR gene mutation, EGFR exon 19 deletion, targeted therapy, afatinib

ГИОТРИФ® афатиниб

Новый уровень эффективности терапии 1-й линии местнораспространенного или метастатического НМРЛ с мутациями EGFR^{1,2}

- 1-й необратимый ингибитор рецепторов семейства ErbB³
- Терапия местнораспространенного и метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с мутациями рецептора эпидермального фактора роста (EGFR M+)³; терапия местнораспространенного или метастатического плоскоклеточного НМРЛ у пациентов, прогрессирующих на фоне или после химиотерапии на основе препаратов платины⁴
- 1-й ингибитор тирозинкиназы, достоверно увеличивающий общую выживаемость (ОВ) в группе частых мутаций EGFR (del19/L858R) по сравнению со стандартной химиотерапией⁵
- Беспрецедентное увеличение общей выживаемости более чем на 1 год по сравнению с химиотерапией у пациентов с частой мутацией del19⁵



ВБП – выживаемость без прогрессирования;

ОВ – общая выживаемость.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ГИОТРИФ® (в сокращении)

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата ГИОТРИФ®. Регистрационное удостоверение: ЛП-002275. Торговое наименование: ГИОТРИФ®, МНН: афатиниб. Лекарственная форма и состав: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 30 мг, 40 мг и 50 мг. Активное вещество: афатиниб дималеат. Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство – протеинтирозинкиназы ингибитор. Показания к применению. ГИОТРИФ® показан в качестве монотерапии для лечения: местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с мутацией (мутациями) рецептора эпидермального фактора роста EGFR; местнораспространенного или метастатического плоскоклеточного НМРЛ у пациентов, прогрессирующих на фоне или после химиотерапии на основе препаратов платины. Противопоказания: гиперчувствительность к афатинибу или к любому компоненту препарата; тяжелые нарушения функции печени; детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания. С осторожностью: кератит; язвенный кератит; выраженная сухость глаз; интерстициальная болезнь легких; нарушения функции выброса левого желудочка; сопутствующие заболевания сердца; непереносимость галактозы; синдром нарушения всасывания галактозы/глюкозы или дефицит лактазы. Способ применения и дозы: таблетки принимают внутрь, натощак, не менее чем за 1 час до приема пищи или спустя 3 часа после приема пищи. Таблетки проглатывают целиком, запивая водой. У пациентов с НМРЛ и положительным результатом теста на мутации EGFR, ранее не получавших терапию ингибиторами тирозинкиназы EGFR, рекомендуемая доза составляет 40 мг один раз в день. У пациентов с НМРЛ и положительным результатом теста на мутации EGFR, ранее получавших терапию ингибиторами тирозинкиназы EGFR, составляя 50 мг один раз в день. У пациентов с плоскоклеточным НМРЛ, которые ранее получали терапию первой линии на основе соединений платины, рекомендуемая доза составляет 40 мг один раз в день. Лечение должно продолжаться до прогрессирования заболевания или развития признаков почечной/почечная недостаточность, паронихия, цистит; снижение аппетита, обезвоживание, гипокалиемия; пирексия; уменьшение веса и др. Особые указания. Оценка статуса мутации EGFR: для оценки статуса мутации EGFR у пациента важно использовать хорошо апробированный и надежный метод, чтобы избежать ложноотрицательных или ложноположительных результатов. Диарея: профилактическое лечение диареи имеет важное значение, особенно в первые 6 недель терапии при появлении первых признаков. Лечение состоит в восполнении потери воды организмом и одновременном применении антидиарейных средств (лоперамид), дозу которых при необходимости следует повышать до максимально рекомендуемой. Кожные реакции: пациентам, которые вынуждены находиться на солнце, рекомендуется носить солнцезащитную одежду и/или использовать солнцезащитные экраны. Своевременное вмешательство при дерматологических реакциях (например, смягчающие средства, антибиотик) может позволить продолжить лечение. В случае развития у пациента серьезной буллезной сыпи, волдырей или экфолиативных изменений лечение препаратом нужно прервать или прекратить и др. Форма выпуска. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 30 мг, 40 мг и 50 мг. По 30 таблеток во флакон из полипропилена с навинчивающейся пластиковой крышечкой с уплотнителем влаги. Один флакон вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. Условия хранения. Хранить в плотно закупоренном флаконе в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Не использовать после истечения срока годности. Условия отпуска. Отпускается по рецепту.

RU/GIO-141192

На правах рекламы

1. GIOTRIF Summary of Product Characteristics 2013. 2. Sequist L.V., Yang J.C., Yamamoto N. et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexid in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. J Clin Oncol. 2013;31(27):3327-3334. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ГИОТРИФ® (афатиниб) РУ ЛП-002275. 4. Soria et al. ASCO 2015. Abstract 8002. 5. Yang J., Sequist L. et al. Overall survival (OS) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harbouring common (Del19/L858R) Epidermal Growth Factor Receptor mutations (EGFR mut): pooled analysis of two large open-label phase III studies (LUX-Lung 3 [LL3] and LUX-Lung 6 [LL6]) comparing afatinib with chemotherapy. J Clin Oncol. 2014; 32 (suppl; abstr 8004):5s. Abstract #8004 presented at 2014 ASCO Annual Meeting – абстракт и доклад на конгрессе.

000 «Берингер Ингельхайм»

125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16 А, стр. 3

Тел +7 (495) 544 5044

ВРЕМЯ ДЕЙСТВОВАТЬ
ОНКОЛОГИЯ БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ

 **Boehringer
Ingelheim**



ГИОТРИФ®
(афатиниб) таблетки
БОЛЬШЕ НАДЕЖДЫ