

Лечение больных СД 2 типа в Украине: препятствия на пути к достижению контроля и возможности их преодоления

Сахарный диабет (СД) 2 типа является серьезным хроническим и неуклонно прогрессирующим заболеванием.

Несмотря на то что его патогенез хорошо изучен, а в арсенале врачей имеется достаточно внушительный перечень сахароснижающих препаратов, большинство пациентов так и не достигают целевых показателей контроля диабета. О причинах неудовлетворительных результатов терапии и возможностях эффективного лечения СД 2 типа в современных украинских реалиях мы попросили рассказать доцента кафедры диabetологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, кандидата медицинских наук Ирину Николаевну Кондракову, доклад которой был посвящен этой проблеме и привлек наше внимание на конференции «Актуальные вопросы современной диabetологии» (17-19 марта, г. Киев).

Ирина Николаевна, сколько больных СД 2 типа сегодня зарегистрировано в Украине?

— Согласно данным официальной статистики в Украине зарегистрировано примерно 1 млн 137 тыс. больных СД 2 типа, однако этот показатель, по-видимому, существенно занижен в связи с гиподиагностикой заболевания. В целом в нашей стране диабетом болеет около 3% населения, тогда как по данным среднемировой статистики данный показатель достигает 8%.

Наибольшее количество случаев СД 2 типа зафиксировано в г. Киеве (90 тыс.), Днепропетровской (90 тыс.), Харьковской (80,8 тыс.), Одесской (73 тыс.) областях. Впервые диагноз СД 2 типа в 2015 году был поставлен 90,4 тыс. пациентов. Наибольшее количество больных СД 2 типа в перерасчете на 100 тыс. населения выявили в Ивано-Франковской, Черновицкой и Житомирской области, что, вероятно, свидетельствует не о более высокой заболеваемости, а о лучшей диагностике.

Каков современный алгоритм лечения пациентов с СД 2 типа?

— Начинать лечение впервые выявленного СД 2 типа ранее рекомендовали с модификации образа жизни (умеренные физические нагрузки, диета), однако, учитывая несвоевременную диагностику данного заболевания, можно с большой долей вероятности утверждать, что эти мероприятия не позволят нормализовать показатели гликемии. В настоящее время ключевое место в лечении больных СД 2 типа, в том числе с впервые выявленным заболеванием, занимает медикаментозная терапия.

Согласно большинству международных и национальных рекомендаций препаратом первой линии в лечении СД 2 типа является метформин. Именно с него при отсутствии противопоказаний начинают лечение, добавляя по мере необходимости сахароснижающие средства других классов. Назначение метформина целесообразно на любой стадии заболевания, если по какой-либо иной причине помимо наличия противопоказаний он не применялся ранее. Метформин снижает продукцию глюкозы клетками печени за счет угнетения глюконеогенеза и гликолиза, улучшает чувствительность к инсулину периферических тканей, уменьшает всасывание глюкозы в желудочно-кишечном тракте. Метформин наряду с производными сульфонилмочевины является одним из наиболее мощных сахароснижающих средств.

Но если целевой уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) не достигнут в течение трех месяцев монотерапии метформином (или другим препаратом в случае противопоказаний к назначению метформина), согласно положениям современных клинических руководств необходимо добавить еще один препарат. При этом в качестве препарата второй линии врач может выбрать любое из имеющихся сахароснижающих средств (включая инсулин) в зависимости от клинической ситуации, финансовых возможностей пациента и др. На практике в качестве терапии второй линии врачи наиболее часто назначают препараты сульфонилмочевины. Они характеризуются выраженным сахароснижающим действием и доступны для основной массы пациентов.

Если целевой уровень HbA_{1c} не достигнут в течение трех месяцев после назначения

двойной терапии, рекомендуется перейти на комбинацию трех препаратов. Если и она не дает должного эффекта, следует сочетать метформин с инъекционной терапией базальным инсулином в комбинации с прандиальным инсулином либо агонистом рецепторов глюкагоноподобного пептида-1.

Насколько важно для пациента и врача регулярное определение уровня гликозилированного гемоглобина? Есть ли данные о том, как часто обследуются пациенты с СД 2 типа в Украине?

— Гликозилированный гемоглобин сегодня признан основным показателем, отражающим эффективность сахароснижающей терапии. Он является прогностически более важным, чем уровень гликемии натощак либо постпрандиальной гликемии. В соответствии с национальными рекомендациями уровень HbA_{1c} следует определять не менее 2 раз в год. Однако согласно статистическим данным только 35% украинских пациентов с СД 2 типа определяют уровень HbA_{1c} хотя бы один раз в год. Их них только 27% пациентов достигают целевых показателей, в то время как 37% больных имеют показатель HbA_{1c} более 8%, то есть находятся в состоянии выраженной декомпенсации диабета.

В значительной мере сложившаяся ситуация объясняется социально-экономической ситуацией в стране и ограниченными финансовыми возможностями многих пациентов, поскольку в большинстве случаев данное исследование приходится проводить в частных лабораториях. Ситуация усугубляется еще и тем, что эндокринологи и врачи смежных специальностей часто назначают пациентам с СД 2 типа другие исследования, значимость которых сомнительна, но которые тем не менее требуют дополнительных затрат со стороны пациента. Например, определение уровня С-пептида или инсулина не имеет прогностической ценности, не оказывает никакого влияния на последующую тактику лечения. Поскольку инсулин образуется путем отщепления С-пептида от проинсулина в поджелудочной железе, они всегда образуются в сопоставимых количествах. То есть повышение уровня С-пептида свидетельствует о повышенном уровне инсулина, что вполне естественно при СД 2 типа.

Какими принципами должен руководствоваться врач при выборе сахароснижающих препаратов и схем лечения?

— Перед выбором схемы терапии и конкретных препаратов врач должен установить оптимальный целевой уровень HbA_{1c} для данного пациента. В зависимости от исходного и целевого показателя HbA_{1c} определяется режим лечения — монотерапия или комбинация препаратов. В ряде случаев при очень высоких исходных показателях гликемии целесообразно начинать лечение уже с комбинированной терапии. Разница между исходным и целевым уровнем HbA_{1c} определяет также выбор конкретных препаратов, так как они отличаются по своей сахароснижающей активности.

Важно также помнить, что сахароснижающая терапия должна быть не только эффективной, но и безопасной, непрерывной и доступной для пациента. Подход к лечению должен быть максимально индивидуализирован и учитывать не только сахароснижающую, но и необходимую сопутствующую терапию. Кроме того, следует

принимать во внимание и дополнительные цели терапии — насколько нужно снизить сердечно-сосудистый риск, контролировать массу тела и др.

Какой сахароснижающей терапии отдают предпочтение врачи в Украине?

— Согласно отчетам, представленным главными областными эндокринологами, 63% больных СД 2 типа получают пероральную сахароснижающую терапию. При этом около четверти пациентов при установленном диагнозе СД 2 типа получают только диетотерапию. Около 5% больных принимают пероральные сахароснижающие препараты в комбинации с инсулинотерапией, а 6% — монотерапию инсулином. То есть в общей сложности только 11% больных СД 2 типа в нашей стране получают инсулин, чего явно недостаточно. Согласно оценкам экспертов доля пациентов с СД 2 типа, которые нуждаются в инсулинотерапии, составляет около 30%.

К сожалению, на сегодняшний день мы не располагаем точными данными, какие именно пероральные сахароснижающие препараты получают пациенты с СД 2 типа в Украине, что связано с отсутствием полноценного реестра больных диабетом. Чтобы иметь представление, каким группам сахароснижающих препаратов сегодня



И.Н. Кондракця

отдают предпочтение наши врачи, в ближайшее время планируется проведение выборочного исследования по регионам Украины при поддержке компании Артериум.

На основании своих наблюдений я могу сделать вывод, что первое место по количеству назначений у пациентов с СД 2 типа занимает препарат первой линии — метформин. На втором месте стоят препараты сульфонилмочевины, механизм действия которых связан со стимуляцией секреции и высвобождения инсулина бета-клетками поджелудочной железы. Грамотные эндокринологи отдают предпочтение препаратам сульфонилмочевины новых поколений, которые характеризуются меньшим риском развития гипогликемии и сердечно-сосудистых осложнений, а также однократным

Продолжение на стр. 24

МЕФАРМІЛ®

ЗМЕНШУЄ ГІПЕРГЛІКЕМІЮ,
НЕ ПРИЗВОДЯЧИ ДО РОЗВИТКУ ГІПОГЛІКЕМІЇ



Склад, діюча речовина: metformin hydrochloride. 1 таблетка містить метформину гідрохлориду в перерахуванні на 100% речовину 500 мг, 850 мг або 1000 мг; **допоміжні речовини:** **таблетки по 500 мг або 850 мг:** натрію крохмаль гіколя (тип А), повідон, крохмаль кукурудзяний, магнію стевар, кремнію діоксид колоїдний безводний, склад плівкової оболонки — гіпромелоза, поліетиленгліколь 6000, тальк, титану діоксид (Е171), пропіленгліколь; **таблетки по 1000 мг:** повідон, магнію стевар; склад плівкової оболонки — гіпромелоза, поліетиленгліколь 6000, поліетиленгліколь 400. **Показання.** Цукровий діабет II типу (інсулінонезалежний) при неефективності дієтої, особливо у вагітних, які страждають на ожиріння; — як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами або сумісно з інсуліном для лікування дорослих; — як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років. **Зниження ризику ускладнень:** діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом II типу та надлишковою масою тіла, які застосовували метформін як препарат першої лінії після неефективної дієтої.

Протипоказання. — Підвищена чутливість до метформіну або до інших компонентів препарату; — діабетичний кетоацидоз, діабетична прекома, кома; — ниркова недостатність або порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв); — гострі стани, що протікають з ризиком розвитку порушень функції нирок: зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок; — гострі та хронічні захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії: серцева або дихальна недостатність, нещодавній інфаркт міокарда, шок; — печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм. **Побічні реакції.** Небажані ефекти за частотою виникнення класифікують за такими категоріями: дуже часто (> 1/10), часто (> 1/100 і < 1/10), нечасто (> 1/1000 і < 1/100), рідко (> 1/10000 і < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000). **З боку нервової системи:** часто — порушення смаку. **З боку травного тракту:** дуже часто — нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту, металевий присмак у роті, метеоризм. Найчастіше ці побічні явища виникають на початку лікування і, як правило, спонтанно зникають. Для попередження виникнення

побічних явищ з боку травного тракту рекомендується повільно збільшення дозування та застосування препарату 2–3 рази на добу під час або після прийому їжі. **З боку системи крові:** поодинокі випадки — мегалобластна анемія. **З боку шкіри та підшкірної клітковини:** дуже рідко — шкірні висипання, еритема, свербіж, кропив'янка. **З боку очей:** дуже рідко — лактоацидоз. При тривалому застосуванні препарату може знижуватися всмоктування вітаміну В₁₂, що супроводжується зниженням його рівня в сироватці крові. Спостерігається при призначенні метформіну пацієнтам із мегалобластною анемією. **З боку гепатобіліарної системи:** поодинокі випадки — порушення показників функції печінки або гепатити, які повністю зникають після відміни препарату Мефармил®. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері. По 3 блистери у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПАТ «Київмедпрепарат». **Місцезаходження.** Україна, 01032, м. Київ, вул. Сахаровського, 139.

* Більш детальна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Інформація наведена в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Мефармил®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Обов'язково прочитайте повну інструкцію для медичного застосування препарату. Інформація виключно для медичних і фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 20.04.2016 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» і ПАТ «Галичфарм».

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.artერიум.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

Лечение больных СД 2 типа в Украине: препятствия на пути к достижению контроля и возможности их преодоления

Продолжение. Начало на стр. 23

приемом в сутки. Таким примером является глимеиприд, который к тому же обладает полезными внепанкреатическими свойствами.

? Получается, что врачу стоит учитывать не только сахароснижающую активность и общий профиль безопасности, но и другие характеристики препаратов?

— Безусловно, так как это позволяет еще больше повысить эффективность и безопасность лечения. Многие препараты помимо своего основного действия обладают дополнительными (плейотропными) терапевтическими эффектами, хорошо известными врачам на примере статинов. Что касается сахароснижающих средств, то на сегодняшний день доказан ряд полезных плейотропных эффектов глимеиприда. Помимо стимулирующего действия на поджелудочную железу этот препарат способствует увеличению количества молекул транспортеров глюкозы на периферии, усиливая тем самым захват глюкозы клетками жировой и мышечной тканей.

Также известно, что глимеиприд способствует сохранению эффекта ишемического preconditionирования у пациентов с СД. Ишемическое preconditionирование является адаптивным феноменом, который развивается после нескольких коротких эпизодов ишемии миокарда и реперфузии и приводит к формированию повышенной устойчивости миокарда к повреждающему действию более затяжных эпизодов ишемии и реперфузии. У пациентов с СД этот феномен ослаблен, что повышает риск неблагоприятных исходов в случае кардиоваскулярных событий. Глимеиприд способствует восстановлению феномена ишемического preconditionирования. В клинической

практике это проявляется в виде уменьшения размеров очага инфаркта, улучшения сократительной функции сердечной мышцы, снижения частоты желудочковой аритмии на фоне ишемии, что повышает выживаемость пациентов с СД в случае инфаркта миокарда.

Совсем недавно ученые обнаружили способность глимеиприда повышать уровень адипонектина. Это один из защитных гормонов жировой ткани, низкая концентрация которого является независимым фактором риска развития СД 2 типа. Было показано, что глимеиприд увеличивает концентрацию адипонектина в крови у пациентов с СД.

Еще установлено, что глимеиприд выборочно ингибирует циклооксигеназу, снижая преобразование арахидоновой кислоты в тромбоксан A_2 , то есть оказывает анти-тромботическое действие. Кроме того, глимеиприд снижает перекисное окисление липидов, повышает продукцию оксида азота эндотелиоцитами. Все это обеспечивает антиагрегантное действие препарата, способствуя сокращению риска развития сосудистых осложнений у пациентов с диабетом.

? Какие основные проблемные моменты Вы бы отметили в терапии СД 2 типа и как можно улучшить контроль этого заболевания?

— На пути к достижению контроля СД стоит немало препятствий, поэтому мы и наблюдаем сегодня столь неблагоприятную ситуацию с контролем не только в Украине, но и во всем мире. В значительной степени она обусловлена безответственным или безразличным отношением самих пациентов к своему здоровью, что проявляется их нежеланием проходить обучение, изменять образ жизни (корректировать питание, увеличивать

физическую активность и др.), соблюдать рекомендации врача по медикаментозной терапии и т.д. Решение этой проблемы непростое и требует значительных усилий и времени. Прежде всего, для этого необходимы качественные программы обучения и психологической поддержки больных СД, организованные и финансируемые государством.

К сожалению, есть проблемы и со стороны врачей, в частности их клиническая инертность, проявляющаяся в несвоевременной коррекции и интенсификации сахароснижающей терапии. Например, в соответствии с современными рекомендациями второй или третий сахароснижающий препарат следует добавить уже в том случае, когда предшествующая терапия не обеспечила достижение целевых показателей HbA_{1c} через 3 мес. Однако в реальной практике пациенты длительное время (в течение нескольких месяцев и даже лет) продолжают получать моно- или неадекватную двойную сахароснижающую терапию при уровне HbA_{1c} , который превышает индивидуальный целевой показатель. Так, по данным недавно завершившегося исследования S.E. Inzucchi и соавт. (2015), пациенты продолжают получать монотерапию при декомпенсации диабета (уровень $HbA_{1c} > 8\%$) в среднем в течение 1,6 года до назначения второго сахароснижающего препарата и 6,9 года до назначения третьего либо перехода на инсулинотерапию, если пациент уже принимает два сахароснижающих средства.

В сложившейся неблагоприятной социально-экономической ситуации в нашей стране большое значение для украинских пациентов имеет стоимость терапии. Поскольку государство не обеспечивает большинство больных СД 2 типа пероральными сахароснижающими препаратами, их приобретение ложится на плечи пациентов.

от производителя. Существует огромное количество генериков, многие из которых не уступают по эффективности и безопасности оригинальному препарату. Судить о том, насколько генерик соответствует оригинальному лекарственному средству, позволяет определяемый экспериментально показатель биоэквивалентности. Основные критерии биоэквивалентности — степень и скорость всасывания лекарства, время достижения максимальной концентрации в крови и ее значение, характер распределения препарата в тканях и жидкостях организма, скорость выведения препарата.

Качественные генерики сахароснижающих средств зарегистрированы и в Украине. К таким препаратам можно отнести отечественный генерик глимеиприда Димарил. Препарат доказал биоэквивалентность оригинальному глимеиприду в соответствующих исследованиях, проведенных на базе Государственного экспертного центра МЗ Украины (г. Харьков). Изменение концентрации глимеиприда в крови после приема препарата Димарил здоровыми добровольцами практически полностью соответствовало таковому при использовании оригинального препарата (рис.).

Конечно, генерический препарат не может быть лучше оригинального, однако на практике врачи отмечают, что генерический препарат дает более заметный результат. В действительности такая ситуация обусловлена не более высокой эффективностью генерика, а ограниченными финансовыми возможностями пациента, о чем я уже говорила ранее. Стараясь сократить расходы, пациент делит таблетку пополам, пропускает один из приемов, принимает препарат через день и т.д. Образно говоря, упаковку препарата пациент принимает не месяц, а «растягивает» ее на два месяца, что позволяет вдвое уменьшить стоимость терапии. Неудивительно, что при таком подходе происходит нарушение компенсации заболевания. Еще хуже ситуация, когда больной вообще перестает принимать сахароснижающую терапию и не ставит при этом в известность врача, стесняясь говорить о своих финансовых трудностях. В последнее

ДИМАРИЛ®

(ГЛИМЕПИРИД)

24

Належний метаболічний контроль упродовж 24 годин*

Р.П. №UA/14726/01/01-1/UA/14726/01/02-1/UA/14726/01/03-1/UA/14726/01/04-1/UA/14726/01/05-1/UA/14726/01/06-1/UA/14726/01/07-1/UA/14726/01/08-1/UA/14726/01/09-1/UA/14726/01/10-1/UA/14726/01/11-1/UA/14726/01/12-1/UA/14726/01/13-1/UA/14726/01/14-1/UA/14726/01/15-1/UA/14726/01/16-1/UA/14726/01/17-1/UA/14726/01/18-1/UA/14726/01/19-1/UA/14726/01/20-1/UA/14726/01/21-1/UA/14726/01/22-1/UA/14726/01/23-1/UA/14726/01/24-1/UA/14726/01/25-1/UA/14726/01/26-1/UA/14726/01/27-1/UA/14726/01/28-1/UA/14726/01/29-1/UA/14726/01/30-1/UA/14726/01/31-1/UA/14726/01/32-1/UA/14726/01/33-1/UA/14726/01/34-1/UA/14726/01/35-1/UA/14726/01/36-1/UA/14726/01/37-1/UA/14726/01/38-1/UA/14726/01/39-1/UA/14726/01/40-1/UA/14726/01/41-1/UA/14726/01/42-1/UA/14726/01/43-1/UA/14726/01/44-1/UA/14726/01/45-1/UA/14726/01/46-1/UA/14726/01/47-1/UA/14726/01/48-1/UA/14726/01/49-1/UA/14726/01/50-1/UA/14726/01/51-1/UA/14726/01/52-1/UA/14726/01/53-1/UA/14726/01/54-1/UA/14726/01/55-1/UA/14726/01/56-1/UA/14726/01/57-1/UA/14726/01/58-1/UA/14726/01/59-1/UA/14726/01/60-1/UA/14726/01/61-1/UA/14726/01/62-1/UA/14726/01/63-1/UA/14726/01/64-1/UA/14726/01/65-1/UA/14726/01/66-1/UA/14726/01/67-1/UA/14726/01/68-1/UA/14726/01/69-1/UA/14726/01/70-1/UA/14726/01/71-1/UA/14726/01/72-1/UA/14726/01/73-1/UA/14726/01/74-1/UA/14726/01/75-1/UA/14726/01/76-1/UA/14726/01/77-1/UA/14726/01/78-1/UA/14726/01/79-1/UA/14726/01/80-1/UA/14726/01/81-1/UA/14726/01/82-1/UA/14726/01/83-1/UA/14726/01/84-1/UA/14726/01/85-1/UA/14726/01/86-1/UA/14726/01/87-1/UA/14726/01/88-1/UA/14726/01/89-1/UA/14726/01/90-1/UA/14726/01/91-1/UA/14726/01/92-1/UA/14726/01/93-1/UA/14726/01/94-1/UA/14726/01/95-1/UA/14726/01/96-1/UA/14726/01/97-1/UA/14726/01/98-1/UA/14726/01/99-1/UA/14726/01/100-1/UA/14726/01/101-1/UA/14726/01/102-1/UA/14726/01/103-1/UA/14726/01/104-1/UA/14726/01/105-1/UA/14726/01/106-1/UA/14726/01/107-1/UA/14726/01/108-1/UA/14726/01/109-1/UA/14726/01/110-1/UA/14726/01/111-1/UA/14726/01/112-1/UA/14726/01/113-1/UA/14726/01/114-1/UA/14726/01/115-1/UA/14726/01/116-1/UA/14726/01/117-1/UA/14726/01/118-1/UA/14726/01/119-1/UA/14726/01/120-1/UA/14726/01/121-1/UA/14726/01/122-1/UA/14726/01/123-1/UA/14726/01/124-1/UA/14726/01/125-1/UA/14726/01/126-1/UA/14726/01/127-1/UA/14726/01/128-1/UA/14726/01/129-1/UA/14726/01/130-1/UA/14726/01/131-1/UA/14726/01/132-1/UA/14726/01/133-1/UA/14726/01/134-1/UA/14726/01/135-1/UA/14726/01/136-1/UA/14726/01/137-1/UA/14726/01/138-1/UA/14726/01/139-1/UA/14726/01/140-1/UA/14726/01/141-1/UA/14726/01/142-1/UA/14726/01/143-1/UA/14726/01/144-1/UA/14726/01/145-1/UA/14726/01/146-1/UA/14726/01/147-1/UA/14726/01/148-1/UA/14726/01/149-1/UA/14726/01/150-1/UA/14726/01/151-1/UA/14726/01/152-1/UA/14726/01/153-1/UA/14726/01/154-1/UA/14726/01/155-1/UA/14726/01/156-1/UA/14726/01/157-1/UA/14726/01/158-1/UA/14726/01/159-1/UA/14726/01/160-1/UA/14726/01/161-1/UA/14726/01/162-1/UA/14726/01/163-1/UA/14726/01/164-1/UA/14726/01/165-1/UA/14726/01/166-1/UA/14726/01/167-1/UA/14726/01/168-1/UA/14726/01/169-1/UA/14726/01/170-1/UA/14726/01/171-1/UA/14726/01/172-1/UA/14726/01/173-1/UA/14726/01/174-1/UA/14726/01/175-1/UA/14726/01/176-1/UA/14726/01/177-1/UA/14726/01/178-1/UA/14726/01/179-1/UA/14726/01/180-1/UA/14726/01/181-1/UA/14726/01/182-1/UA/14726/01/183-1/UA/14726/01/184-1/UA/14726/01/185-1/UA/14726/01/186-1/UA/14726/01/187-1/UA/14726/01/188-1/UA/14726/01/189-1/UA/14726/01/190-1/UA/14726/01/191-1/UA/14726/01/192-1/UA/14726/01/193-1/UA/14726/01/194-1/UA/14726/01/195-1/UA/14726/01/196-1/UA/14726/01/197-1/UA/14726/01/198-1/UA/14726/01/199-1/UA/14726/01/200-1/UA/14726/01/201-1/UA/14726/01/202-1/UA/14726/01/203-1/UA/14726/01/204-1/UA/14726/01/205-1/UA/14726/01/206-1/UA/14726/01/207-1/UA/14726/01/208-1/UA/14726/01/209-1/UA/14726/01/210-1/UA/14726/01/211-1/UA/14726/01/212-1/UA/14726/01/213-1/UA/14726/01/214-1/UA/14726/01/215-1/UA/14726/01/216-1/UA/14726/01/217-1/UA/14726/01/218-1/UA/14726/01/219-1/UA/14726/01/220-1/UA/14726/01/221-1/UA/14726/01/222-1/UA/14726/01/223-1/UA/14726/01/224-1/UA/14726/01/225-1/UA/14726/01/226-1/UA/14726/01/227-1/UA/14726/01/228-1/UA/14726/01/229-1/UA/14726/01/230-1/UA/14726/01/231-1/UA/14726/01/232-1/UA/14726/01/233-1/UA/14726/01/234-1/UA/14726/01/235-1/UA/14726/01/236-1/UA/14726/01/237-1/UA/14726/01/238-1/UA/14726/01/239-1/UA/14726/01/240-1/UA/14726/01/241-1/UA/14726/01/242-1/UA/14726/01/243-1/UA/14726/01/244-1/UA/14726/01/245-1/UA/14726/01/246-1/UA/14726/01/247-1/UA/14726/01/248-1/UA/14726/01/249-1/UA/14726/01/250-1/UA/14726/01/251-1/UA/14726/01/252-1/UA/14726/01/253-1/UA/14726/01/254-1/UA/14726/01/255-1/UA/14726/01/256-1/UA/14726/01/257-1/UA/14726/01/258-1/UA/14726/01/259-1/UA/14726/01/260-1/UA/14726/01/261-1/UA/14726/01/262-1/UA/14726/01/263-1/UA/14726/01/264-1/UA/14726/01/265-1/UA/14726/01/266-1/UA/14726/01/267-1/UA/14726/01/268-1/UA/14726/01/269-1/UA/14726/01/270-1/UA/14726/01/271-1/UA/14726/01/272-1/UA/14726/01/273-1/UA/14726/01/274-1/UA/14726/01/275-1/UA/14726/01/276-1/UA/14726/01/277-1/UA/14726/01/278-1/UA/14726/01/279-1/UA/14726/01/280-1/UA/14726/01/281-1/UA/14726/01/282-1/UA/14726/01/283-1/UA/14726/01/284-1/UA/14726/01/285-1/UA/14726/01/286-1/UA/14726/01/287-1/UA/14726/01/288-1/UA/14726/01/289-1/UA/14726/01/290-1/UA/14726/01/291-1/UA/14726/01/292-1/UA/14726/01/293-1/UA/14726/01/294-1/UA/14726/01/295-1/UA/14726/01/296-1/UA/14726/01/297-1/UA/14726/01/298-1/UA/14726/01/299-1/UA/14726/01/300-1/UA/14726/01/301-1/UA/14726/01/302-1/UA/14726/01/303-1/UA/14726/01/304-1/UA/14726/01/305-1/UA/14726/01/306-1/UA/14726/01/307-1/UA/14726/01/308-1/UA/14726/01/309-1/UA/14726/01/310-1/UA/14726/01/311-1/UA/14726/01/312-1/UA/14726/01/313-1/UA/14726/01/314-1/UA/14726/01/315-1/UA/14726/01/316-1/UA/14726/01/317-1/UA/14726/01/318-1/UA/14726/01/319-1/UA/14726/01/320-1/UA/14726/01/321-1/UA/14726/01/322-1/UA/14726/01/323-1/UA/14726/01/324-1/UA/14726/01/325-1/UA/14726/01/326-1/UA/14726/01/327-1/UA/14726/01/328-1/UA/14726/01/329-1/UA/14726/01/330-1/UA/14726/01/331-1/UA/14726/01/332-1/UA/14726/01/333-1/UA/14726/01/334-1/UA/14726/01/335-1/UA/14726/01/336-1/UA/14726/01/337-1/UA/14726/01/338-1/UA/14726/01/339-1/UA/14726/01/340-1/UA/14726/01/341-1/UA/14726/01/342-1/UA/14726/01/343-1/UA/14726/01/344-1/UA/14726/01/345-1/UA/14726/01/346-1/UA/14726/01/347-1/UA/14726/01/348-1/UA/14726/01/349-1/UA/14726/01/350-1/UA/14726/01/351-1/UA/14726/01/352-1/UA/14726/01/353-1/UA/14726/01/354-1/UA/14726/01/355-1/UA/14726/01/356-1/UA/14726/01/357-1/UA/14726/01/358-1/UA/14726/01/359-1/UA/14726/01/360-1/UA/14726/01/361-1/UA/14726/01/362-1/UA/14726/01/363-1/UA/14726/01/364-1/UA/14726/01/365-1/UA/14726/01/366-1/UA/14726/01/367-1/UA/14726/01/368-1/UA/14726/01/369-1/UA/14726/01/370-1/UA/14726/01/371-1/UA/14726/01/372-1/UA/14726/01/373-1/UA/14726/01/374-1/UA/14726/01/375-1/UA/14726/01/376-1/UA/14726/01/377-1/UA/14726/01/378-1/UA/14726/01/379-1/UA/14726/01/380-1/UA/14726/01/381-1/UA/14726/01/382-1/UA/14726/01/383-1/UA/14726/01/384-1/UA/14726/01/385-1/UA/14726/01/386-1/UA/14726/01/387-1/UA/14726/01/388-1/UA/14726/01/389-1/UA/14726/01/390-1/UA/14726/01/391-1/UA/14726/01/392-1/UA/14726/01/393-1/UA/14726/01/394-1/UA/14726/01/395-1/UA/14726/01/396-1/UA/14726/01/397-1/UA/14726/01/398-1/UA/14726/01/399-1/UA/14726/01/400-1/UA/14726/01/401-1/UA/14726/01/402-1/UA/14726/01/403-1/UA/14726/01/404-1/UA/14726/01/405-1/UA/14726/01/406-1/UA/14726/01/407-1/UA/14726/01/408-1/UA/14726/01/409-1/UA/14726/01/410-1/UA/14726/01/411-1/UA/14726/01/412-1/UA/14726/01/413-1/UA/14726/01/414-1/UA/14726/01/415-1/UA/14726/01/416-1/UA/14726/01/417-1/UA/14726/01/418-1/UA/14726/01/419-1/UA/14726/01/420-1/UA/14726/01/421-1/UA/14726/01/422-1/UA/14726/01/423-1/UA/14726/01/424-1/UA/14726/01/425-1/UA/14726/01/426-1/UA/14726/01/427-1/UA/14726/01/428-1/UA/14726/01/429-1/UA/14726/01/430-1/UA/14726/01/431-1/UA/14726/01/432-1/UA/14726/01/433-1/UA/14726/01/434-1/UA/14726/01/435-1/UA/14726/01/436-1/UA/14726/01/437-1/UA/14726/01/438-1/UA/14726/01/439-1/UA/14726/01/440-1/UA/14726/01/441-1/UA/14726/01/442-1/UA/14726/01/443-1/UA/14726/01/444-1/UA/14726/01/445-1/UA/14726/01/446-1/UA/14726/01/447-1/UA/14726/01/448-1/UA/14726/01/449-1/UA/14726/01/450-1/UA/14726/01/451-1/UA/14726/01/452-1/UA/14726/01/453-1/UA/14726/01/454-1/UA/14726/01/455-1/UA/14726/01/456-1/UA/14726/01/457-1/UA/14726/01/458-1/UA/14726/01/459-1/UA/14726/01/460-1/UA/14726/01/461-1/UA/14726/01/462-1/UA/14726/01/463-1/UA/14726/01/464-1/UA/14726/01/465-1/UA/14726/01/466-1/UA/14726/01/467-1/UA/14726/01/468-1/UA/14726/01/469-1/UA/14726/01/470-1/UA/14726/01/471-1/UA/14726/01/472-1/UA/14726/01/473-1/UA/14726/01/474-1/UA/14726/01/475-1/UA/14726/01/476-1/UA/14726/01/477-1/UA/14726/01/478-1/UA/14726/01/479-1/UA/14726/01/480-1/UA/14726/01/481-1/UA/14726/01/482-1/UA/14726/01/483-1/UA/14726/01/484-1/UA/14726/01/485-1/UA/14726/01/486-1/UA/14726/01/487-1/UA/14726/01/488-1/UA/14726/01/489-1/UA/14726/01/490-1/UA/14726/01/491-1/UA/14726/01/492-1/UA/14726/01/493-1/UA/14726/01/494-1/UA/14726/01/495-1/UA/14726/01/496-1/UA/14726/01/497-1/UA/14726/01/498-1/UA/14726/01/499-1/UA/14726/01/500-1/UA/14726/01/501-1/UA/14726/01/502-1/UA/14726/01/503-1/UA/14726/01/504-1/UA/14726/01/505-1/UA/14726/01/506-1/UA/14726/01/507-1/UA/14726/01/508-1/UA/14726/01/509-1/UA/14726/01/510-1/UA/14726/01/511-1/UA/14726/01/512-1/UA/14726/01/513-1/UA/14726/01/514-1/UA/14726/01/515-1/UA/14726/01/516-1/UA/14726/01/517-1/UA/14726/01/518-1/UA/14726/01/519-1/UA/14726/01/520-1/UA/14726/01/521-1/UA/14726/01/522-1/UA/14726/01/523-1/UA/14726/01/524-1/UA/14726/01/525-1/UA/14726/01/526-1/UA/14726/01/527-1/UA/14726/01/528-1/UA/14726/01/529-1/UA/14726/01/530-1/UA/14726/01/531-1/UA/14726/01/532-1/UA/14726/01/533-1/UA/14726/01/534-1/UA/14726/01/535-1/UA/14726/01/536-1/UA/14726/01/537-1/UA/14726/01/538-1/UA/14726/01/539-1/UA/14726/01/540-1/UA/14726/01/541-1/UA/14726/01/542-1/UA/14726/01/543-1/UA/14726/01/544-1/UA/14726/01/545-1/UA/14726/01/546-1/UA/14726/01/547-1/UA/14726/01/548-1/UA/14726/01/549-1/UA/14726/01/550-1/UA/14726/01/551-1/UA/14726/01/552-1/UA/14726/01/553-1/UA/14726/01/554-1/UA/14726/01/555-1/UA/14726/01/556-1/UA/14726/01/557-1/UA/14726/01/558-1/UA/14726/01/559-1/UA/14726/01/560-1/UA/14726/01/561-1/UA/14726/01/562-1/UA/14726/01/563-1/UA/14726/01/564-1/UA/14726/01/565-1/UA/14726/01/566-1/UA/14726/01/567-1/UA/14726/01/568-1/UA/14726/01/569-1/UA/14726/01/570-1/UA/14726/01/571-1/UA/14726/01/572-1/UA/14726/01/573-1/UA/14726/01/574-1/UA/14726/01/575-1/UA/14726/01/576-1/UA/14726/01/577-1/UA/14726/01/578-1/UA/14726/01/579-1/UA/14726/01/580-1/UA/14726/01/581-1/UA/14726/01/582-1/UA/14726/01/583-1/UA/14726/01/584-1/UA/14726/01/585-1/UA/14726/01/586-1/UA/14726/01/587-1/UA/14726/01/588-1/UA/14726/01/589-1/UA/14726/01/590-1/UA/14726/01/591-1/UA/14726/01/592-1/UA/14726/01/593-1/UA/14726/01/594-1/UA/14726/01/595-1