

Диабетическая нейропатия: результаты многоцентрового исследования STEP в украинской популяции

Увеличивающаяся заболеваемость сахарным диабетом (СД) в глобальных масштабах приводит к повышению распространенности хронических осложнений данной патологии. Диабетическая полинейропатия (ДПН) представляет серьезную проблему здравоохранения. Нейропатическая боль имеет значимое отрицательное влияние на качество жизни пациентов.

ДПН — это наличие симптомов и/или признаков нарушения функции периферического нерва у больных СД после исключения других причин (Международное руководство по амбулаторному ведению диабетической периферической нейропатии, 1995). Истинная эпидемиология ДПН из-за диагностических проблем в настоящее время требует уточнений. Частота развития различных форм нейропатии среди больных СД, по данным ряда авторов, составляет 65–80%. Можно предположить, что при ожидаемом к 2030 г. количестве больных диабетом в 592 млн (International Diabetes Federation: Diabetes Atlas, 2013) число пациентов с нейропатическими осложнениями будет насчитывать сотни миллионов.

Патогенез периферической нейропатии отличается гетерогенностью и многофакторностью. В основе ДПН лежит прогрессивная потеря миелинизированных волокон — сегментная демиелинизация, аксональная дегенерация и, как следствие, замедление проведения нервного импульса. Демиелинизирующее аксональное повреждение впервые было выявлено при электронной микроскопии биоптата икроножного нерва в конце 1960-х гг. (R.A. Malik, 2014). В случаях развития демиелинизирующей формы, при которой повреждена миелиновая оболочка нейрона, но аксон остается нетронутым, прогноз благоприятен, так как поврежденные фрагменты миелиновой оболочки могут регенерировать в процессе деления клеток.

При аксональной нейропатии происходит дегенерация аксонального цилиндра. Это означает, что вследствие нарушения аксоплазматического транспорта структурные элементы больше не могут перемещаться и дистальные участки нейронов погибают. До тех пор, пока не затронута миелиновая оболочка, скорость проведения нервного импульса не снижается или снижается медленно. В таких случаях обычно прогноз неблагоприятен. В идеальных условиях аксон в нерве человека за 1 день вырастает примерно на 1 мм. Следовательно, если дегенерации подвержено волокно длиной 30 см, то на регенерацию необходимо около 1 года. За это время могут произойти тяжелые вторичные изменения, такие как атрофия мышц и изменения суставов, поэтому исходное состояние уже не может быть достигнуто. Ввиду этого нельзя забывать о тяжести такого осложнения СД, как ДПН.

Использование α-липоевой (тиоктовой) кислоты (АЛК) в медицинской практике в большей степени связано с развитием представлений об окислительном стрессе и перекисном окислении липидов как

о достаточно универсальном патогенетическом механизме повреждения клеток и тканей. АЛК является одним из самых сильных антиоксидантов, используемых в лечении ДПН. АЛК — естественный коэнзим митохондриального мультиэнзимного комплекса, катализирующего окислительное декарбоксилирование α-кетокислот, таких как пируват и α-кетоглутарат. В 1966 г. клиницисты Германии впервые начали использовать АЛК для лечения ДПН и цирроза печени, потому что имелись наблюдения о ее низком уровне у этой категории пациентов. АЛК является мощным липофильным антиоксидантом и по праву считается золотым стандартом патогенетического лечения ДПН. Антиоксидантный эффект АЛК обусловлен наличием двух тиоловых групп в молекуле (отсюда приставка «тио»), а также способностью связывать свободные радикалы и свободное тканевое железо, тем самым предотвращая его участие в перекисном окислении липидов. АЛК не только обладает самостоятельным антиоксидантным потенциалом, но и обеспечивает мощную поддержку работы других антиоксидантных систем организма. Также эффективность АЛК обусловлена тем, что она является коэнзимом ключевых ферментов цикла Кребса. Дополнительным преимуществом в механизме действия АЛК считается эффект усиления утилизации глюкозы.

Накапливаясь в нервных волокнах, АЛК:

- снижает содержание свободных радикалов;
- увеличивает эндоневральный кровоток;
- нормализует содержание NO, регулятора расслабления сосудистой стенки (если его много, как при СД, он начинает действовать как свободный радикал);
- улучшает эндотелиальную функцию;
- снижает уровень общего холестерина, увеличивает уровень антиатерогенной фракции липопротеинов высокой плотности.

Комплексный механизм действия АЛК также предполагает ее эффективность в отношении всех соматически обусловленных нейропатий, патогенез которых связан с токсико-дисметаболическим и сосудистым компонентом.

За несколько десятилетий использования АЛК накоплены многочисленные доказательства эффективности данного препарата в отношении регресса симптомов ДПН. Клиническое применение АЛК в терапии ДПН началось в 1950-е гг. До конца 1980-х гг. применялись дозы от 30 до 300 мг (как внутривенно, так и перорально) для оценки влияния на боль, рефлексы, вибрационную чувствительность и скорость распространения возбуждения. С 1988 по 1995 год дозы АЛК



Рис. 1. Динамика симптомов нейропатии в общей популяции пациентов

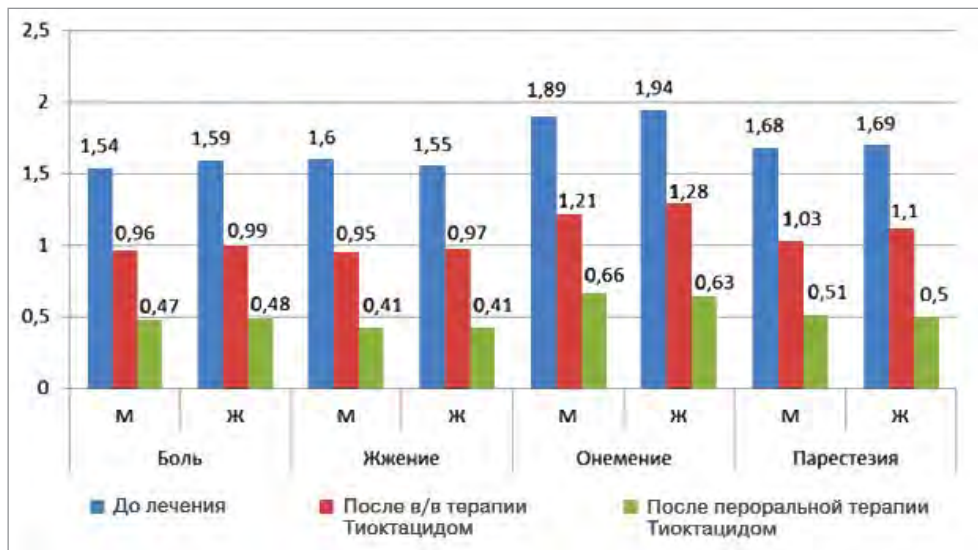


Рис. 2. Динамика симптомов ДПН относительно исходного уровня у мужчин и женщин

в проводимых исследованиях были увеличены до 400–600 мг. Полученные результаты были противоречивы, а для сравнения использовались данные больных, принимавших витамины группы В. Создавалось впечатление, что эффективно только внутривенное введение АЛК. Кроме того, различались сроки лечения, а критерии оценки эффекта АЛК были недостаточно четко определены, что затрудняло метаанализ этих испытаний.

В основе адекватного и рационального применения препаратов АЛК лежат результаты многочисленных исследований (ALADIN I, II, III; ORPIL, NATHAN, DECAN, SYDNEY), в которых отрабатывались доза, кратность приема и длительность курса с применением препарата Тиоктацид (Asta Medica) (D. Ziegler et al., 1999). Проведенные исследования позволили сделать вывод, что препарат хорошо переносится больными, терапия им безопасна. Изучение механизма действия АЛК у пациентов с ДПН показало комплексное влияние, выражающееся в нормализации эндоневрального кровотока, редукции оксидативного стресса и улучшении васкулярной дисфункции.

Вопрос об эффективности лечения ДПН короткими курсами таблетированной формы АЛК остается актуальным. Имеются данные о том, что прием 1800 мг АЛК в течение 3 нед не уступает по эффективности внутривенному введению препарата (Тиоктацид 600 Т).

Учитывая важность изучения терапевтических подходов к лечению ДПН у населения Украины, проведено исследование STEP (Study of efficacy Treatment of diabEtic Polyneuropathy).

В исследовании использовался препарат Тиоктацид. Применялась следующая схема терапии: Тиоктацид 600 Т 10 внутривенных инфузий, далее Тиоктацид 600 HR перорально по 1 таблетке в сутки в течение 2 мес.

Длительность наблюдения за пациентами составляла 3 мес. За это время участники трижды посещали лечащего врача. Оценка

эффективности терапии проводилась по шкале TSS после каждого посещения пациентом врача.

Исследуемая популяция включала пациентов женского и мужского пола в возрасте от 18 до 75 лет с установленным диагнозом СД 1 типа / 2 типа с наличием ДПН, а также с впервые выявленным СД. Критериями исключения из исследования считались:

- индивидуальная непереносимость препарата;
- тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации;
- гестационный СД;
- беременность и период лактации.

Результаты и обсуждение

Динамика симптомов нейропатии в общей популяции пациентов представлена в таблице 1, данные которой демонстрируют, что до начала лечения степень выраженности симптомов ДПН у больных в среднем составляла около 7 баллов по шкале TSS. Наиболее выраженным симптомом было онемение (немногим менее 2 баллов).

Курс внутривенной терапии Тиоктацидом 600 Т продемонстрировал достаточную эффективность, так как позволил уменьшить выраженность каждого из четырех симптомов ДПН более чем на треть (в среднем на 37,1%).

Таким образом, внутривенная терапия Тиоктацидом 600 Т является целесообразной с точки зрения получения быстрой динамики в ведении ДПН.

Самый выраженный до начала лечения симптом — онемение — оказался и самым устойчивым к терапии. В ходе первого этапа лечения он уменьшился только на 35,1% (с 1,91 до 1,24 балла). Сохранение этого и других симптомов к окончанию внутривенной терапии Тиоктацидом 600 Т демонстрирует как сложность ведения ДПН, так и обоснованность длительного назначения препаратов АЛК таким больным.

Показатель	До лечения (V ₁)	После в/в терапии Тиоктацидом (V ₂)	После пероральной терапии Тиоктацидом (V ₃)	Уменьшение в период V ₁ -V ₂ , %	Уменьшение в период V ₂ -V ₃ , %	Уменьшение в период V ₁ -V ₃ , %
Боль	1,57	0,98	0,47	-37,6	-52,0	-70
Жжение	1,58	0,96	0,4	-39,2	-58,3	-75
Онемение	1,91	1,24	0,63	-35,1	-49,2	-67
Парестезия	1,71	1,08	0,5	-36,8	-53,7	-71
Общий счет симптомов	6,77	4,26	2	-37,1	-53,1	-70

Дальнейшая терапия Тиоктацидом 600 HR per os в дозе 600 мг/сут сопровождалась последующим достоверным улучшением всех клинических симптомов и их общего счета как по сравнению с исходными данными, так и по сравнению с визитом 2. Назначение Тиоктацида 600 HR в течение 2 мес позволило снизить выраженность симптомов нейропатии более чем на 53% по сравнению с данными после применения Тиоктацида 600 T. Наиболее эффективным было уменьшение жжения — на 58%.

Полученные результаты подтверждают целесообразность назначения длительной пероральной терапии Тиоктацидом 600 HR.

Применение Тиоктацида по предложенной схеме позволяет значительно снизить симптомы нейропатии, такие как боль, жжение, онемение, парестезия (рис. 1). Эффективность последовательной схемы назначения Тиоктацида (Тиоктацид 600 T + Тиоктацид 600 HR) в отношении снижения общего счета симптомов нейропатии составила 70%.

Динамика симптомов нейропатии в мужской и женской популяции

Средний возраст мужчин, принимавших участие в исследовании, составил $54,80 \pm 0,57$ года, женщин — $59,18 \pm 0,56$ года ($p < 0,0001$). В обоих подгруппах продемонстрирована положительная динамика симптомов, аналогичная таковой в общей выборке; при этом у женщин достоверно лучше снижалась степень онемения (при приеме таблетированного препарата Тиоктацид 600 HR). У женщин также была достоверно лучше динамика парестезии между визитами 2 и 3 ($-0,60$ балла) по сравнению с таковой у мужчин ($-0,52$ балла; $p < 0,05$). В итоге динамика общего счета между визитами 2 и 3 в подгруппе женщин была достоверно более положительной по сравнению с таковой у мужчин — $-2,30$ и $-2,10$ балла соответственно ($p < 0,05$). Таким образом, добавление таблетированного препарата в схему лечения сопровождается положительной динамикой у всех пациентов, при этом более высокая

эффективность в отношении онемения, парестезии и общего счета симптомов имеет место у женщин.

На рисунке 2 показана степень уменьшения симптомов ДПН относительно исходного уровня отдельно у мужчин и женщин.

Исходные данные показывают, что боль и онемение были более выражены у женщин. Парестезия имеет место у мужчин и женщин практически в равной степени. Такой симптом, как жжение, сильнее беспокоил мужчин. Эффективность внутривенной терапии Тиоктацидом 600 T была более значимой у мужчин: снижение общего счета на 38,3%, уменьшение жжения на 40,6%, онемения на 36%, парестезии на 38,7%; тогда как у женщин эта динамика составила 36, 37,4, 34 и 34,9% соответственно. В то же время пероральная терапия Тиоктацидом 600 HR в течение 2 мес была более эффективной в женской популяции (снижение общего счета на 53,1%) по сравнению с соответствующим показателем у мужчин (50,5%). Гендерные различия в ответе на терапию АЛК еще раз подчеркивают необходимость индивидуального подхода к лечению пациентов с ДПН. Так, у мужчин с выраженным онемением целесообразно назначение более длительной (>2 мес) пероральной терапии Тиоктацидом 600 HR.

Динамика симптомов нейропатии у пациентов с СД 1 и 2 типа

Одной из задач данного исследования было изучить особенности применения Тиоктацида в зависимости от типа СД у пациентов. Результаты этого фрагмента работы представлены на рисунке 3.

В исследовании принимали участие 309 пациентов с СД 1 типа, их средний возраст составил $41,16 \pm 0,85$ года. У остальных 1059 участников исследования (средний возраст — $61,49 \pm 0,31$ года) имел место СД 2 типа. Больные СД 2 типа были достоверно старше, чем пациенты с СД 1 типа ($p < 0,0001$).

Несмотря на более молодой возраст пациентов с СД 1 типа, клиническая выраженность нейропатии до начала лечения при этом типе СД была несколько выше (общий счет — 7,19 балла) по сравнению с таковой

на фоне СД 2 типа (общий счет — 6,63 балла). При СД 1 типа также была более выражена парестезия на всех трех визитах (V_1 — 1,86 балла, V_2 — 1,22 балла, V_3 — 0,62 балла) по сравнению с соответствующим показателем у больных СД 2 типа (V_1 — 1,66 балла, V_2 — 1,05 балла, V_3 — 0,46 балла; $p < 0,01$).

Эффективность внутривенной терапии Тиоктацидом 600 T (общее снижение симптомов) у пациентов обеих групп (с СД 1 и 2 типа) была достаточно высока и составляла для СД 1 типа 36%, 2 типа — 37%. К моменту окончания курса внутривенной терапии симптомы нейропатии при СД 1 типа были достоверно более высокими, чем при СД 2 типа, — 4,59 и 4,16 балла соответственно ($p < 0,05$). Что касается второго этапа лечения (прием таблетированного препарата), как и оценки общего курса терапии, то, несмотря на разницу в исходных данных, положительная динамика симптомов ДПН не отличалась при разных типах СД. Однако можно сказать, что при СД 1 типа эффективность терапии была несколько выше, так как при изначально худших показателях к концу лечения общий счет симптомов ДПН при СД 1 типа достоверно не отличался от такового при СД 2 типа.

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что пациентам с тяжелой полинейропатией при СД 1 типа показан более длительный курс лечения Тиоктацидом 600 T для достижения лучшего эффекта внутривенной терапии перед началом приема таблетированного препарата.

Динамика симптомов нейропатии в зависимости от индекса массы тела

Избыточная масса тела и ожирение, а также снижение массы тела так или иначе лежат в основе патофизиологических нарушений при СД в зависимости от его типа.

По определению ВОЗ, избыточная масса тела — это состояние, при котором ИМТ равен или превышает 25 кг/м^2 , а снижение

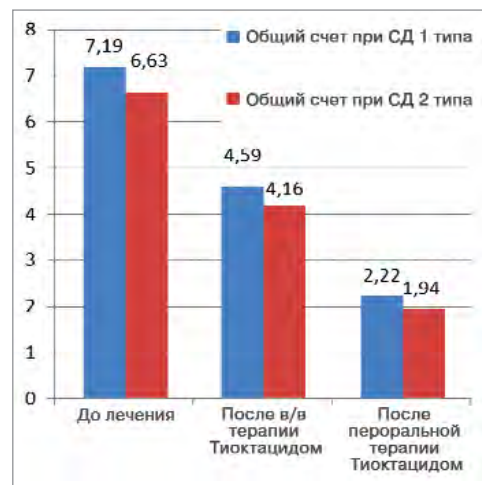


Рис. 3. Динамика симптомов ДПН в зависимости от типа СД

массы тела — это уровень ИМТ $< 18 \text{ кг/м}^2$. Все пациенты были распределены на 3 группы в зависимости от ИМТ и проанализировали особенности течения ДПН под влиянием терапии АЛК (рис. 4, 5).

Результаты свидетельствуют, что в группе пациентов со сниженной массой тела (ИМТ $< 18 \text{ кг/м}^2$) отмечается более выраженная симптоматика нейропатии (боль, онемение, парестезия) по сравнению с таковой в группах пациентов с нормальным весом и избыточной массой тела. Эта тенденция отражается и на общем счете симптомов нейропатии: 7,63 балла у пациентов со сниженной и 6,56 балла у пациентов с избыточной массой тела.

Внутривенное назначение Тиоктацида пациентам с низкой массой тела позволило уменьшить проявления нейропатии на 34,6%. Особенно эффективным было снижение симптома онемения — 42%. Наименее эффективным было снижение симптома боли — на 23,3%, поэтому у таких

Продолжение на стр. 36.

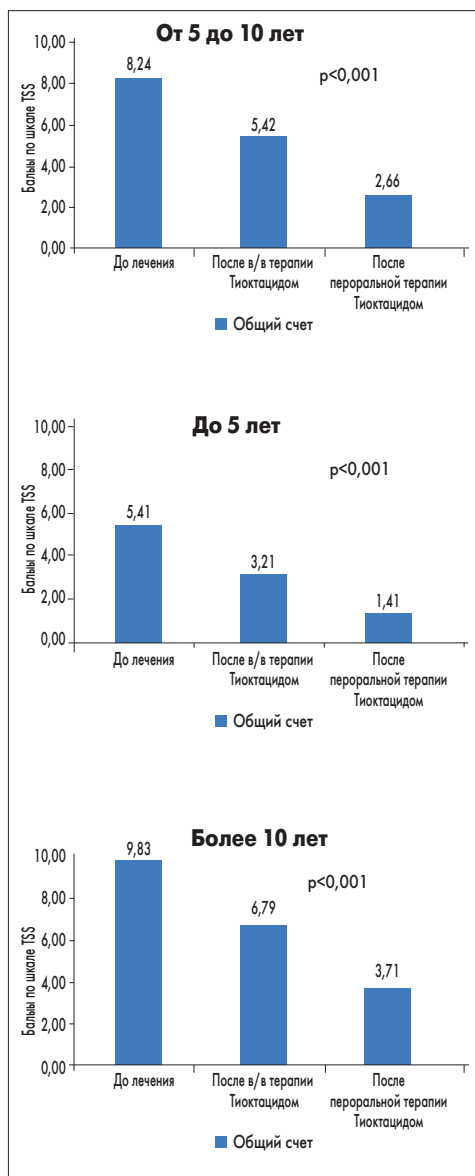


Рис. 4. Результаты исследования STEP: длительность нейропатии

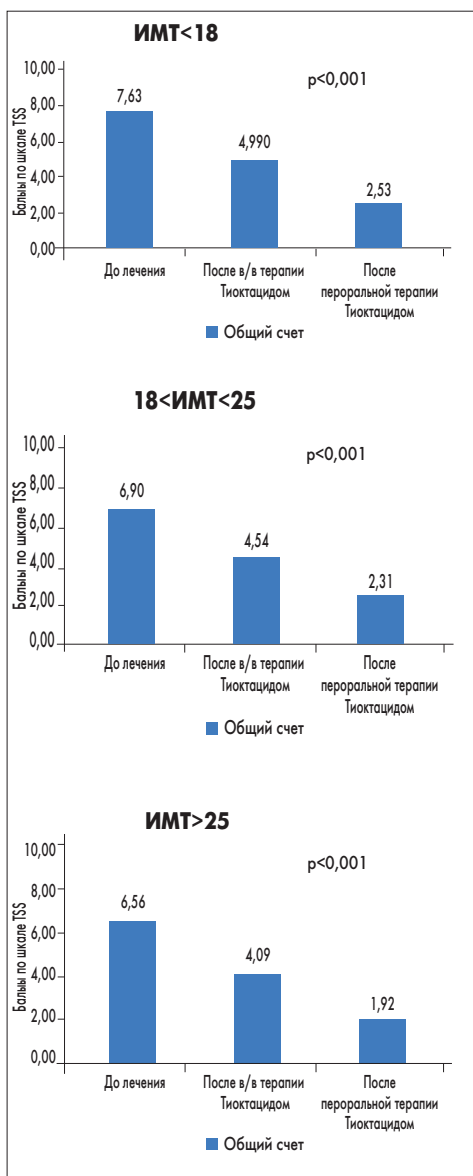


Рис. 5. Результаты исследования STEP: индекс массы тела

Тиоктацид®

Ощущение жизни

Оригинальный препарат α-липоевой кислоты для лечения диабетической нейропатии¹

- Эффективность, доказанная исследованиями¹
- Лекарственные формы, обеспечивающие максимальную эффективность и безопасность¹,²

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Тиоктацид®

Склад лікарського засобу: Тиоктацид® 600 T: 1 ампула (24 мл) розчину містить триметамолової солі тіоктової кислоти 952,3 мг (що відповідає 600 мг тіоктової (α-ліпоевої) кислоти). Тиоктацид® 600 HR: 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить 600 мг тіоктової (альфа-ліпоевої) кислоти. **Показання.** Лікування симптомів периферичної (сенсомоторної) діабетичної полінейропатії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до тіоктової кислоти та інших компонентів препарату. **Спосіб застосування та дози.** Тиоктацид® 600 T: Внутрішньовенно вводити 1 ампулу на добу, у звичайних випадках вводити до 1200 мг на добу протягом 2-4 тижнів. Внутрішньовенне введення нерозведеного розчину слід проводити повільно за допомогою шприца для ін'єкцій і перфузора зі швидкістю не більше 2 мл розчину Тиоктацид® 600 T в кв (час введення мас становити 12 хвилин). Препарат вводять внутрішньовенно крапельно протягом 30 хв, перед цим ампулу препарату Тиоктацид® 600 T розводити в 0,9% розчині натрію хлориду до 100-250 мл. Розчин, який вводиться пацієнту, необхідно захищати від дії сонячного світла за допомогою алюмінієвої фольги. Захисний таким чином розчин може зберігатися протягом 6 годин. **Тиоктацид® 600 HR:** Дорослим призначають по 1 таблетці Тиоктацид® 600 HR один раз на добу приблизно за півгодини до першого прийому їжі. Препарат приймають натще, не розжовуючи і запиваючи достатньою кількістю води. **Побічні реакції.** В окремих випадках повідомлялося про шлунково-кишкові симптоми, такі як нудота, блювання, біль у шлунку/кишечнику, а також діарея можуть спостерігатися алергічні реакції, такі як шкірний висип, кропивниця і свербіж; через поліпшене засвоєння глюкози може знизитися рівень цукру в крові. У таких випадках описані симптоми подібні до гіпоглікемічних, що включають в себе запаморочення, пітливість, головний біль і розлад зору. При швидкому внутрішньовенному введенні можливі підвищення внутрішньочерепного тиску, затримка дихання. У деяких випадках після внутрішньовенного введення спостерігалися судом, диплопією. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** «МЕДА Менюфакчеринг ГмбХ». Р.П. UA/5289/01/01 від 25.11.2011. Р.П. UA/6616/01/01 від 19.07.2012.

МЕДА Фармасьютикалс Свіцсерленд ГмбХ
Представительство в Україні та країнах СНГ:
01054, г. Київ, ул. О. Гончара, 57б, 6 этаж.
Тел. +38 044 482 482 1551. Факс +38 044 482 1599.
2. Rosak et al, MMW 1994.

МЕДА
www.meda.ua

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников.

Н.А. Кравчук, д.м.н., професор, И.В. Чернявская, к.м.н., ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков

Диабетическая нейропатия: результаты многоцентрового исследования STEP в украинской популяции

Продолжение. Начало на стр. 34.

пациентов требуется более длительная внутривенная терапия Тиоктацидом 600 Т. Эффективность пероральной терапии составила 49,3%. Наибольшая эффективность пероральной терапии имела место относительно снижения симптомов боли и жжения (53,6 и 54,9% соответственно). Весь курс терапии Тиоктацидом снижал проявления ДПН на 67% и в целом по эффективности не отличался от результатов лечения у пациентов с нормальной массой тела, за исключением симптома боли. Упорный характер боли у больных СД с низкой массой тела требует дополнительного уточнения ее причины. Если врач приходит к выводу, что боль связана с ДПН, следует рассмотреть вопрос о более длительном лечении Тиоктацидом как на первом этапе лечения, так и в ходе приема пероральной формы Тиоктацида 600 HR.

В группе пациентов с нормальной массой тела ДПН была несколько менее выраженной (6,90 балла), чем у участников с низкой массой тела (ИМТ <18 кг/м²).

Исходная степень выраженности симптомов ДПН при избыточной массе тела характеризовалась меньшими тяжестью боли, онемения, парестезии и общим счетом симптомов, чем при нормальной и сниженной массе тела. Эти же симптомы достаточно динамично уменьшались как на первом, так и на втором этапе лечения Тиоктацидом. Динамика жжения не зависела от массы тела пациента. Полученные в данной подгруппе результаты лечения можно отнести к особым успехам терапии Тиоктацидом, так как

известно, что избыточная масса тела присуща больным с СД 2 типа, многие из которых — лица пожилого возраста. Применение Тиоктацида в лечении такого осложнения СД, как ДПН, имеет хорошую перспективу у пожилых людей с избыточной массой тела.

Динамика симптомов нейропатии в зависимости от длительности заболевания

Влияние стажа ДПН на результаты лечения является чрезвычайно важным в плане определения возможностей терапии и показаний для раннего назначения АЛК. Мы изучили результаты лечения отдельно для больных со стажем ДПН <5 лет (n=758), от 5 до 10 лет (n=325) и >10 лет (n=172) (рис. 4).

Полученные результаты отображают общепризнанную закономерность: с увеличением длительности заболевания повышается его тяжесть. При стаже ДПН до 5 лет общий счет симптомов составил 5,41 балла, от 5 до 10 лет — 8,24 балла, свыше 10 лет — 9,83 балла. Наше исследование показывает, что с увеличением стажа ДПН успешность терапии снижается. И действительно, внутривенная терапия Тиоктацидом 600 Т была самой эффективной у пациентов со стажем нейропатии <5 лет, составляя 40,8% в отношении снижения общего счета симптомов, тогда как в общей популяции больных данный показатель в среднем равнялся 37,1%. При стаже нейропатии >5 лет эффективность терапии Тиоктацидом 600 Т была ниже, чем в общей популяции, — 34,2%, а при длительности ДПН >10 лет составляла

только 31%. При малом стаже ДПН эффективность пероральной терапии Тиоктацидом 600 HR (56,1%) также превышала таковую в общей популяции больных (53,1%), с увеличением стажа заболевания до >5 лет не достигала средних значений и составляла 50,8%, а при длительности >10 лет — только 45,3%. Данная тенденция имеет место и в отношении общего результата двух этапов терапии, а также каждого симптома в отдельности. Таким образом, начинать терапию Тиоктацидом следует как можно раньше при появлении самых ранних, даже незначительно выраженных симптомов ДПН, что позволит добиться наилучших результатов лечения.

Выводы

По результатам исследования STEP были сделаны следующие выводы.

1. Назначение внутривенных инъекций Тиоктацида 600 Т у пациентов с ДПН снижало клинические проявления (выраженность симптомов) более чем на 37%. Внутривенная терапия Тиоктацидом 600 Т является целесообразной в отношении получения быстрой динамики в лечении ДПН.

2. Необходимость последующего назначения длительной (не менее чем на 2 мес) пероральной терапии Тиоктацидом 600 HR всем пациентам обусловлена возможностью дополнительно снизить выраженность симптомов нейропатии более чем на 53%.

3. Эффективность схемы назначения Тиоктацида (Тиоктацид 600 Т + Тиоктацид 600 HR) относительно снижения симптомов нейропатии в общей популяции пациентов составила 70%.

4. У мужчин является целесообразным назначением более длительной пероральной терапии (более 2 мес) Тиоктацидом 600 HR, особенно при наличии выраженного симптома онемения.

5. У пациентов с СД 1 типа ДПН имеет более выраженную клиническую симптоматику (боль, жжение, онемение, парестезии). Пациентам с тяжелой полинейропатией при СД 1 типа показан более длительный курс Тиоктацида 600 Т для достижения лучшего эффекта внутривенной терапии перед началом приема таблетированного препарата.

6. При наличии болевого синдрома у пациентов с низким ИМТ (<18 кг/м²) следует рассмотреть вопрос о более длительном лечении Тиоктацидом как внутривенно, так и с помощью таблетированного препарата.

В исследовании принимали участие:

В.И. Якшина, О.В. Чурсина, Т.В. Ткачук (Мариуполь); Н.Г. Гурьева, Т.М. Кудым, Е.А. Доценко (Харьков); М.А. Сивцева, Ю.В. Красная (Луганск); Н.С. Питерякова, М.В. Голодникова (Макеевка); Э.Д. Измалкова, Л.Г. Бут, Г.Д. Капанадзе (Донецк); Ю.С. Кирильчик (Полтава); И.В. Лемижанская (Кременчуг); Е.А. Смирнова, О.А. Бондарчук (Симферополь); Л.А. Еремизина (Керчь); Н.В. Пидопригора (Кривой Рог); Е.В. Волкова, Е.А. Шаповал, В.А. Музычева (Запорожье); Н.И. Григорьева, Н.В. Танакина, Е.О. Яцуба (Днепропетровск); И.В. Юрченко (Одесса); И.И. Демидова (Винница); М.А. Струк, О.В. Чепак, Е.Д. Карапетян, Б.Ю. Мурашова (Киев); Ю.Н. Гученко (Бровары); Т.Ф. Балагура (Луцк); В.Н. Кобулько (Хмельницкий); О.В. Максакова (Ивано-Франковск); Н.В. Мельник, Е.С. Литвиненко, У.Я. Дмитрук (Львов); Л.М. Приймич (Стрый); Л.И. Клеменко (Черновцы).

Передплата на 2015 рік!

Здоров'я України

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2,
тел./факс: +380 (44) 521-86-98
ЄДРПОУ 38419790, р/р 26007052613634 у ФКВ «Приватбанк»
Розрахунковий центр
м. Києва, МФО 320649
Свідоцтво платника єдиного податку (за ставкою 7%)
Серія А № 612706

Рахунок № 8 П-14/15
від «___» _____ 2015 р.

№ з/п	Назва видання	Кількість комплектів	Ціна без ПДВ (грн.)		Сума до сплати без ПДВ
			І півріччя 2015 року (січень – червень)	2015 рік (січень – грудень)	
1	«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»	1	300,00 (12 номерів)	600,00 (24 номери)	
2	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
3	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
4	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»	1	150,00 (3 номери)	300,00 (6 номерів)	
5	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
6	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»	1	100,00 (2 номери)	250,00 (5 номерів)	
7	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
8	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
9	Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
10	Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
11	Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Клінічна фармація»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
12	Журнал «Серцева недостатність»	1	–	150,00 (3 номери)	
13	Журнал «Природна медицина® / Medical Nature»	1	–	150,00 (3 номери)	
14	Журнал «Природна медицина. Фітотека»	1	–	90,00 (3 номери)	
Разом без ПДВ:					
ПДВ:				0,00	
Усього з ПДВ:					

(Пільга згідно з пп. 5.1.2 Закону України «Про податок на додану вартість»)

Усього на суму: _____ грн. _____ коп.

Без ПДВ

Генеральний директор

Головний бухгалтер

Т.В. Черкасова

Т.Є. Пашенко

ПРИМІТКА. Передплатник заповнює рахунок до сплати згідно з обраними виданнями та передплатним періодом.

Своєчасна доставка видань здійснюється за умови отримання редакцією заповненої картки-доручення.

Заповніть картку-доручення та надішліть її на адресу редакції у зручний для Вас спосіб:

- факсом – +380 (44) 521-86-98;
- поштою – ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя», вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035;
- електронною поштою – podpiska@health-ua.com

КАРТКА-ДОРУЧЕННЯ

Назва організації												
П.І.Б. та посада передплатника												
Поштова адреса												
Тел. () код міста	Факс			E-mail								
Зазначте період передплати на 2015 рік та кількість примірників на місяць												
Видання	Місяць передплати											
	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»												
Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»												
Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Клінічна фармація»												
Журнал «Серцева недостатність»												
Журнал «Природна медицина® / Medical Nature»												
Журнал «Природна медицина. Фітотека»												