

Доказательная медицина в реальной клинической практике: исследование START

Диабетическая нейропатия (ДН) – наиболее часто встречающееся осложнение сахарного диабета (СД), при котором поражаются различные отделы нервной системы, прежде всего периферические соматические и вегетативные нервы, с формированием соответствующей клинической картины. Раннее выявление и адекватное лечение ДН чрезвычайно важны, так как это осложнение является одним из важнейших факторов риска развития синдрома диабетической стопы и ампутации нижних конечностей. Внедрение в клиническую практику принципов доказательной медицины позволило врачам делать правильный выбор для адекватной терапии и профилактики СД и его осложнений. Об экстраполировании результатов рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по лечению ДН в реальную клиническую практику, о возможностях, которые продемонстрировало недавно закончившееся исследование START, рассказал руководитель исследования, заведующий кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, заслуженный деятель науки и техники Украины, член президиума рабочей группы по изучению диабетической нейропатии Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета, доктор медицинских наук, профессор Борис Никитич Маньковский.



Б.Н. Маньковский

Эпидемиология ДН

ДН диагностируется клинически как минимум у половины пациентов с СД. При использовании высокочувствительных методов диагностики, таких как электрофизиологические тесты, позволяющих выявить субклинические формы ДН, показатель распространенности ДН возрастает до 80% и более (A.J.M. Boulton, 1997).

В связи с особенностями патогенеза СД 2 типа – нарушения углеводного и липидного обмена развиваются задолго до манифестации заболевания – уже к моменту его диагностики у 7,5-10% пациентов выявляют ДН.

Приблизительно в половине случаев ДН протекает практически бессимптомно, однако именно эти пациенты требуют наибольшего внимания со стороны врачей, так как относятся к группе самого высокого риска развития синдрома диабетической стопы и ампутации нижних конечностей.

В 10-20% случаев отмечается болевая форма ДН, при которой возникают трудности в связи с наличием выраженного и нередко резистентного к терапии болевого синдрома.

Клиника

В клиническом течении ДН выделяют следующие стадии:

– субклиническая (бессимптомная) нейропатия;

– клиническая нейропатия: острая болевая, хроническая болевая, безболевого типа с полной/частичной утратой чувствительности;

– поздние осложнения: язвы, остеоартропатия, ампутации нижних конечностей.

Клиническая картина наиболее часто встречающейся формы ДН – симметричной дистальной сенсорно-моторной полинейропатии – представлена такими симптомами, как постепенно нарастающие боли, онемение, чувство жжения, парестезии, судороги с локализацией в области нижних и реже верхних конечностей (преимущественно в дистальных отделах по типу «носков и перчаток», захватывая со временем все более проксимальные отделы).

Следует отметить, что больные ДН предъявляют жалобы на появление указанных выше симптомов преимущественно в ночное время и в состоянии покоя, что является дифференциально-диагностическим признаком данного осложнения диабета, в то время как при диабетической ангиопатии нижних конечностей болевой синдром возникает в течение дня, особенно при физической нагрузке.

С практической точки зрения важным является разделение симптомов ДН на позитивные и негативные. К позитивным

симптомам относят боль, чувство жжения, парестезию, аллодинию (вид дизестезии, при котором обычное неболевое раздражение, например легкое прикосновение, воспринимается пациентом как выраженный болевой раздражитель). **Негативными симптомами** являются чувство онемения и снижение чувствительности (температурной, болевой, тактильной, вибрационной, проприоцептивной). Больные с позитивными симптомами гораздо чаще обращаются к врачу, и, соответственно, диагноз ДН им ставят раньше, чем пациентам, у которых преобладают негативные симптомы. Еще раз следует подчеркнуть, что именно снижение чувствительности предрасполагает к развитию синдрома диабетической стопы и существенно повышает риск ампутации нижних конечностей в будущем. Поэтому врач должен активно выявлять негативные симптомы у пациентов с СД с целью своевременной диагностики ДН и раннего назначения патогенетической терапии (на достаточно длительное время), что позволяет приостановить прогрессирование нейропатии.

Диагностика

Следует помнить, что ДН – это всегда диагноз исключения. Только исключив другие возможные причины поражения периферических нервов у больных СД, мы можем установить диагноз ДН. К сожалению, многие врачи диагностируют ДН лишь при наличии двух факторов – признаков нейропатии и СД. Дифференциальную диагностику ДН следует проводить с поражением периферических нервов при инфекционных заболеваниях, алкоголизме, гипотиреозе, почечной недостаточности, недостаточности витаминов (прежде всего фолиевой кислоты, витамина В₁₂), интоксикации лекарственными препаратами, солями тяжелых металлов (свинцом, ртутью, мышьяком), генетических заболеваниях, поражении сосудов, злокачественных заболеваниях и др.

Диагноз ДН устанавливают на основании характерных клинических проявлений, данных неврологического обследования (снижение рефлексов, температурной, болевой, тактильной, вибрационной чувствительности), результатов электрофизиологических методов исследования (снижение скорости нервной проводимости), ЭКГ (изменение интервала RR, парасимпатической и симпатической составляющей спектрального анализа при суточном мониторинге сердечного ритма).

Для объективизации субъективных жалоб пациента и оценки степени выраженности клинических проявлений ДН (как при первичной диагностике заболевания, так и для его мониторинга) были разработаны специальные опросники и шкалы: шкала неврологических симптомов

(Neuropathy Symptom Score, NSS), общая шкала неврологических симптомов (Total Symptoms Score, TSS), Мичиганский опросник для скрининга нейропатии (The Michigan Neuropathy Screening Instrument, MNSI), нейропатический дисфункциональный счет (Neuropathic Disability Score, NDS), шкала нейропатических нарушений (Neuropathy Impairment Score, NIS) и шкала нейропатических нарушений со стороны нижних конечностей (Neuropathy Impairment Score Low Limbs, NISLL), Гамбургский опросник боли (Hamburg Pain Adjective List, HPAL). Наиболее часто используемыми и легко воспроизводимыми являются шкалы TSS и NSS, оценивающие выраженность таких симптомов, как онемение, жжение, наличие парестезий, болей в конечностях, а также продолжительность и время их возникновения.

Достаточно простыми в осуществлении и в то же время высокоинформативными в плане диагностики ДН являются методы определения чувствительности: температурной, болевой (игла с затупленным концом), тактильной (10-граммовый монофиламент), вибрационной (калиброванный неврологический камертон). У пациентов с ДН обнаруживают резкое повышение порога чувствительности.

Профилактика

С целью профилактики развития ДН больным СД рекомендуют добиться компенсации заболевания и в дальнейшем постоянно поддерживать нормогликемию, контролировать показатели артериального давления (АД) и липидного профиля, отказаться от курения и злоупотребления алкоголем. В исследовании по контролю диабета и его осложнений (Diabetes Control and Complications Trial, DCCT, 1993) было показано, что жесткий контроль гликемии снижает риск развития ДН на 60%.

Основные принципы терапии

Современный алгоритм лечения ДН включает: поддержание нормогликемии, патогенетическую и симптоматическую терапию, физиотерапевтические методы, обучение пациента.

Гипергликемия является основным звеном в этиопатогенезе ДН, она не только лежит в основе развития этого осложнения, но и способствует его прогрессированию. Поддержание гликемии на целевом уровне в течение длительного периода времени даже у больных с выраженными проявлениями нейропатии приводит к замедлению или остановке прогрессирования повреждения периферических нервов. До настоящего времени не получены убедительные доказательства, указывающие на преимущество какого-либо вида сахароснижающей терапии

в лечении ДН. Поэтому первостепенной задачей является достижение и поддержание компенсации СД с использованием диеты и всего арсенала сахароснижающих лекарственных средств.

Неотъемлемый компонент лечения ДН – обучение больных правилам ухода за ногами с целью профилактики и раннего выявления диабетических язв стопы. Следует обращать внимание пациентов на необходимость регулярного самостоятельного осмотра стоп и обуви, использования увлажняющих кремов, правильный выбор носков и обуви, аккуратность при приеме тепловых процедур и проведении педикюра и т.д.

С точки зрения патогенеза ДН практически единственная хорошо обоснованная возможность медикаментозного лечения заключается в назначении препаратов α-липоевой (тиоктовой) кислоты. Множественные фармакологические эффекты тиоктовой кислоты проявляются в оптимизации процессов клеточного энергообразования, углеводного, липидного, белкового обмена. Как кофермент энзимного комплекса митохондрий α-липоевая кислота участвует в работе цикла Кребса и окислительном декарбоксилировании аминокислот с разветвленной цепью, способствует утилизации лактата с образованием пирувата, препятствуя ацидозу. Положительное влияние тиоктовой кислоты на обмен углеводов проявляется в снижении интенсивности глюконеогенеза и кетогенеза, гликозилирования белков, активации процессов окисления глюкозы, уменьшении гиперинсулинемии и инсулинорезистентности (предположительно за счет восстановления глутатиона). α-Липоевая кислота увеличивает активность супероксиддисмутазы, связывает свободные радикалы, подавляет неэнзиматическое гликозилирование белков, улучшает эндоневральный кровоток и скорость распространения возбуждения в периферических нервах, улучшает трофику нервных волокон и др.

Все эти эффекты клинически проявляются в виде уменьшения интенсивности и частоты как позитивных, так и негативных симптомов ДН (боль, жжение, онемение, парестезии, нарушение чувствительности и др.).

Эффективность и безопасность α-липоевой кислоты в сравнении с плацебо доказана в многочисленных рандомизированных экспериментальных и клинических исследованиях (ALADIN I-III, ORPIL, DEKAN, SYDNEY). При этом было показано оптимальное соотношение эффективности/безопасность α-липоевой кислоты для дозы 600 мг/сут внутривенно.

За более чем 20-летний период применения препаратов α-липоевой кислоты доказана целесообразность назначения их не только и не столько для купирования клинических проявлений, сколько

Продолжение на стр. 24.

Доказательная медицина в реальной клинической практике: исследование START

Продолжение. Начало на стр. 23.

с целью замедления прогрессирования заболевания. Поэтому длительность курса терапии препаратом α -липовой кислоты должна составлять как минимум 1,5-2 мес, а при выраженной ДН – до 6 мес и более, поскольку при этом тормозится прогрессирование патологического процесса в периферических нервах. Рекомендуются доза α -липовой кислоты для лечения ДН составляет 600 мг/сут внутривенно капельно (на курс 10-15 инфузий) и/или 600-1200 мг/сут перорально (1-2 раза в сутки по 600 мг).

Целесообразность оценки эффективности и безопасности применения препаратов α -липовой кислоты в широкой клинической практике у пациентов с СД послужило причиной проведения мультицентрового обсервационного проспективного нерандомизированного исследования START (Study of Tiocitic Acid in Real clinical practice for Treatment of diabetic neuropathy). Препаратом выбора стал Берлитион® – первый препарат α -липовой кислоты на фармацевтическом рынке Украины, которому отдают предпочтение большинство украинских врачей и который применяется с 1998 г. Наличие нескольких лекарственных форм Берлитиона® (ампулы 300 и 600 мг для приготовления раствора для инъекций, капсулы 300 и 600 мг, таблетки 300 и 600 мг)

делают его очень удобным для проведения ступенчатой терапии.

В исследовании START α -липовую кислоту назначали пациентам по общепринятой схеме:

– 600 ЕД в 200 мл 0,9% NaCl в течение 30-45 мин внутривенно капельно (1 раз в сутки, на курс – 10-15 инфузий);

– далее по 600 мг/сут перорально не менее 2 мес.

Контрольный осмотр пациентов проводили до начала лечения, через 2-3 нед и через 2 мес. Эффективность терапии оценивали по динамике показателей шкал TSS и NSS, то есть по выраженности симптомов нейропатии. Также оценивали динамику уровня гликемии. Оценка безопасности лечения включала регистрацию системных побочных эффектов и определение локальной переносимости.

Результаты многоцентрового украинского исследования START

В исследовании, проводившемся в 62 медицинских центрах Украины, приняли участие 1511 пациентов с СД и диабетической полинейропатией (ДПН), в том числе 730 женщин и 781 мужчина. Средний возраст пациентов – 54,3±0,4 года. Большинство (72%) составляли больные СД 2 типа, 28% – СД 1 типа. Средняя продолжительность диабета у участников исследования START превысила 10 лет, длительность ДПН составила 6,3 года. Поэтому неудивительно, что у значительного количества пациентов отмечались микро- и макрососудистые осложнения диабета к моменту включения в исследование, в том числе нефропатия – у 32,5%, ретинопатия – у 59,5%, инфаркт миокарда в анамнезе – у 5,6%, острые нарушения мозгового кровообращения – у 11%. Язвенные поражения нижних конечностей на момент осмотра выявлены у 12,5% больных, в анамнезе – у 17,8%. Артериальная гипертензия (АГ) отмечена у 65%. Средний балл по шкале NDS составил 8,9 (табл. 1), по TSS и NSS – 7,82 и 5,35 балла соответственно (табл. 2), что свидетельствовало о выраженной ДПН. Наиболее выраженными симптомами ДПН были боль и онемение – 2,3 балла по TSS.

В результате применения Берлитиона уже через 2-3 нед терапии было отмечено статистически достоверное снижение выраженности основных симптомов ДПН по шкалам NSS и TSS. К концу периода наблюдения была отмечена еще более существенная динамика – показатели достоверно снизились не только по сравнению с исходным уровнем, но и

с результатами, полученными через 2 нед терапии. В целом выраженность клинических проявлений нейропатии по шкалам NSS и TSS уменьшилась более чем на 70% (табл. 2), при этом существенные изменения отмечены в отношении всех основных позитивных симптомов – боли, онемения, жжения, покалывания (рис. 1).

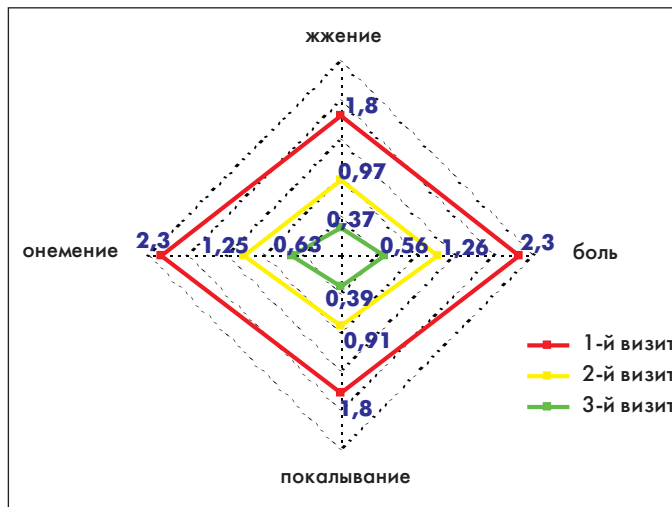


Рис. 1. Динамика показателей ДПН при лечении α -липовой кислотой (препарат Берлитион®) по шкале TSS

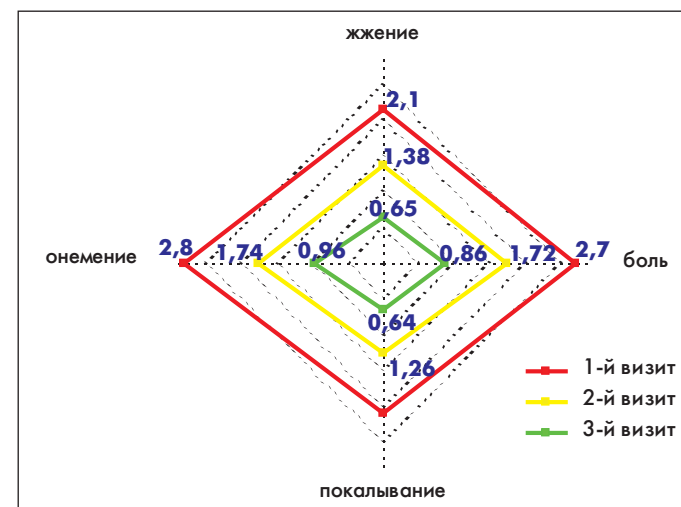


Рис. 2. Динамика показателей ДПН при лечении α -липовой кислотой (препарат Берлитион®) по шкале TSS у пациентов с язвенными поражениями нижних конечностей

Уровень гликемии натощак исходно составлял 9,5 ммоль/л, на 3-м визите (через 2 мес терапии) – 7,5 ммоль/л (на 21% ниже). Это связано как с более качественным гликемическим контролем и соответствующей коррекцией терапии, так и с позитивным влиянием на утилизацию глюкозы Берлитиона.

Также проведен субанализ в подгруппах в зависимости от наличия язвенных поражений нижних конечностей и типа диабета. Отмечено, что язвенные поражения нижних конечностей отмечались у лиц более старшего возраста (в среднем – 61,1 года) с достоверно ($p < 0,05$) большей продолжительностью диабета (14,7 года) и ДПН (9,5 года) в сравнении с общей когортой. У них достоверно ($p < 0,05$) чаще выявляли АГ, а также макро- и микрососудистые осложнения диабета (табл. 3). Таким образом, в целом подгруппу с язвенными поражениями

Таблица 3. Характеристика пациентов, имеющих язвенные поражения нижних конечностей в анамнезе (n=269)

Показатель	M+m
Возраст, годы	61,1±0,8
ИМТ, кг/м ²	28,5±0,4
Тип СД: 1 тип, n (%) 2 тип, n (%)	54 (20) 215 (80)
Длительность СД с момента установки диагноза, годы	14,7±0,54*
Длительность ДПН с момента установки диагноза, годы	9,5±0,38*
Уровень АД, мм рт. ст. АД сист. АД диаст.	151,7±1,5* 90,1±0,7
Удельный вес пациентов с АГ, n (%)	220 (82)*
Макро- и микрососудистые осложнения СД: нефропатия, n (%) ретинопатия, n (%) инфаркт миокарда, n (%) ОНМК, n (%)	134 (49,1)* 200 (74,5)* 39 (14,5)* 26 (9,8)
Шкала невропатического дисфункционального счета (NDS), балл	11,8±0,4*

*Имеется достоверная разница ($p < 0,05$) с показателями общей группы.

нижних конечностей составляли пациенты с более тяжелым течением заболевания, однако и у них были получены очень хорошие результаты при применении α -липовой кислоты как минимум в течение 2 мес – снижение выраженности симптомов приблизительно в 3 раза по шкалам NSS и TSS (табл. 4, рис. 2), хотя в конце 2-месячного курса у них оставалась более выраженная симптоматика ДПН, чем у пациентов общей когорты. Возможно, применение α -липовой кислоты у пациентов с нейропатической или нейроишемической формой синдрома диабетической стопы требует более длительной терапии – до 4-6 мес. Подтверждение данного факта требует дальнейшего изучения.

Подгруппы пациентов с СД 1 и 2 типа отличались по возрасту (средний возраст – 38,6 и 60,3 года соответственно), длительность СД и ДПН имели достоверно большие значения у больных с СД 1 типа. ИМТ был достоверно выше у пациентов с СД 2 типа. Микрососудистые осложнения чаще отмечались при СД 1 типа, в то время как макрососудистые и АГ – при СД 2 типа (табл. 5). Выраженность симптомов нейропатии была достоверно выше в группе с СД 2 типа, хотя длительность диабета и нейропатии была достоверно ниже в сравнении с пациентами с СД 1 типа (табл. 6, 7). Этот факт можно связать с поздней манифестацией СД 2 типа, дополнительными факторами могут выступать инсулинорезистентность, дислипидемия, присутствующие у пациентов с СД 2 типа с повышенным ИМТ.

Эффективность α -липовой кислоты была высокой в обеих группах с небольшим преимуществом у пациентов с СД 1 типа (табл. 6, 7).

Таким образом, результаты исследования START позволили сделать следующие основные выводы:

– α -липовая кислота (Берлитион®) является эффективным патогенетическим средством для лечения ДПН (обеспечивает уменьшение выраженности

Таблица 1. Общая характеристика пациентов (n=1511)

Показатель	M+m
Возраст, годы	54,3±0,4
ИМТ, кг/м ²	27,9±0,14
Тип СД: 1 тип, n (%) 2 тип, n (%)	423 (28) 1088 (72)
Длительность СД с момента установки диагноза, годы	10,1±0,18
Длительность ДПН с момента установки диагноза, годы	6,3±0,14
Уровень АД, мм рт. ст. АД сист. АД диаст.	142,8±0,54 86,6±0,27
Удельный вес пациентов с АГ, n (%)	982 (65)
Макро- и микрососудистые осложнения СД: нефропатия, n (%) ретинопатия, n (%) инфаркт миокарда, n (%) ОНМК, n (%)	491 (32,5) 899 (59,5) 85 (5,6) 166 (11,0)
Язвенные поражения нижних конечностей на момент осмотра, n (%) имелись в анамнезе, n (%)	189 (12,5) 269 (17,8)
Шкала невропатического дисфункционального счета (NDS), балл	8,9±0,2

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Таблица 2. Динамика выраженности ДПН при лечении α -липовой кислотой (препарат Берлитион®) (n=1511)

Оценочная шкала	1	2	3	4	5	6
	1-й визит (до лечения)	2-й визит (через 2 недели)	3-й визит (через 2 месяца)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Шкала неврологических симптомов (NSS)	5,35±0,06	2,99±0,05	1,31±0,03	<0,05	<0,05	<0,05
Редукция симптомов по шкале NSS (% от исходного)	-	44,1	75,3	<0,05	<0,05	<0,05
Общая шкала неврологических симптомов (TSS)	7,82±0,09	4,3±0,08	1,94±0,06	<0,05	<0,05	<0,05
Редукция симптомов по шкале TSS (% от исходного)	-	45,00	75,10	<0,05	<0,05	<0,05

Таблиця 4. Динаміка вираженості ДПН при ліченні α -ліпоєвої кислотою (препарат Берлітійон®) у пацієнтів з язвенними ураженнями нижніх кінцівок (n=269)

Оціночна шкала	1	2	3	4	5	6
	1-й візит (до лічення)	2-й візит (через 2 нед)	3-й візит (через 2 мес)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Шкала неврологічних симптомів (NSS)	6,4±0,2*	3,94±0,16*	2,16±0,12*	<0,05	<0,05	<0,05
Редукція симптомів по шкалі NSS (% від вихідного)	-	38,5	66,2	<0,05	<0,05	<0,05
Обща шкала неврологічних симптомів (TSS)	9,66±0,25*	6,05±0,23*	3,1±0,19*	<0,05	<0,05	<0,05
Редукція симптомів по шкалі TSS (% від вихідного)	-	37,3	67,9	<0,05	<0,05	<0,05

Таблиця 5. Характеристика пацієнтів з СД 1 і 2 типу

Показатель	1 тип n=423	2 тип n=1088
	M+m	M+m
Вік, роки	38,6±0,6	60,3±0,3*
ІМТ, кг/м ²	24,4±0,2	29,3±0,16*
Длительність діабету з моменту встановлення діагнозу, роки	11,8±0,4	9,5±0,2*
Длительність ДПН з моменту встановлення діагнозу, роки	7,3±0,32	5,8±0,14*
Уровень АД, мм рт. ст.		
АД сист.	130,0±0,9	147,6±0,6*
АД диаст.	81,3±0,5	88,5±0,3*
Удельний вес пацієнтів з АГ, n (%)	154 (36,4)	823 (75,6)*
Макро- і мікросудинні ускладнення СД:		
нефропатія, n (%)	178 (42,1)	313 (28,8)*
ретинопатія, n (%)	262 (62,5)	635 (58,4)*
інфаркт міокарда, n (%)	2 (0,5)	84 (7,7)*
ОНМК, n (%)	5 (1,2)	159 (14,6)*
Шкала невропатического дисфункціонального рахунку (NDS), балл	8,5±0,4	8,5±0,22

*Имеется достоверная разница (p<0,05) с показателями общей группы.

симптомів нейропатії (показателів по шкалам NSS і TSS) приблизительно на 75% при курсі лічення не менше 2 мес);

– препарат Берлітійон® характеризується високим профілем безпеки – не було зафіксовано ні одного випадку

Таблиця 6. Динаміка вираженості ДПН при ліченні α -ліпоєвої кислотою (препарат Берлітійон®) у пацієнтів з СД 1 типу (n=423)

Оціночна шкала	1	2	3	4	5	6
	1-й візит (до лічення)	2-й візит (через 2 нед)	3-й візит (через 2 мес)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Шкала неврологічних симптомів (NSS)	5,05±0,12	2,73±0,1	1,13±0,06	<0,05	<0,05	<0,05
Редукція симптомів по шкалі NSS (% від вихідного)	-	45,9	77,6	<0,05	<0,05	<0,05
Обща шкала неврологічних симптомів (TSS)	7,27±0,19	3,8±0,15	1,67±0,08	<0,05	<0,05	<0,05
Редукція симптомів по шкалі TSS (% від вихідного)	-	47,8	77,0	<0,05	<0,05	<0,05

Таблиця 7. Динаміка вираженості ДПН при ліченні α -ліпоєвої кислотою (препарат Берлітійон®) у пацієнтів з СД 2 типу (n=1088)

Оціночна шкала	1	2	3	4	5	6
	1-й візит (до лічення)	2-й візит (через 2 нед)	3-й візит (через 2 мес)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Шкала неврологічних симптомів (NSS)	5,47±0,08*	3,1±0,06*	1,35±0,04*	<0,05	<0,05	<0,05
Редукція симптомів по шкалі NSS (% від вихідного)	-	43,3	75,3	<0,05	<0,05	<0,05
Обща шкала неврологічних симптомів (TSS)	7,97±0,05*	4,42±0,09*	1,96±0,06*	<0,05	<0,05	<0,05
Редукція симптомів по шкалі TSS (% від вихідного)	-	44,5	75,4	<0,05	<0,05	<0,05

*Имеется достоверная разница (p<0,05) с показателями пациентов с СД 1 типа.

тяжелых нежелательных реакций, 18 случаев (1,2%) болезненного введения были связаны с нарушением техники и скорости введения.

Данные результаты представляются очень важными для врачей-эндокринологов, поскольку расширяют возможности эффективной терапии ДПН,

проводимой с позиций доказательной медицины.

Дальнейший подробный анализ в подгруппах позволит выявить новые факты относительно особенностей течения ДН у пациентов с СД 1 и 2 типа.

Підготувала **Наталія Мищенко**



ЕНДОГЕННИЙ АНТИОКСИДАНТ МЕТАБОЛІЧНИЙ ЗАСІБ приймає участь у регуляції вуглеводного та ліпідного обміну



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

№ П.07.00/01961
№ UA/6426/01/01
№ UA/6426/02/01
№ UA/6426/02/02
№ UA/6426/01/02