

УДК 616.006.63

Странадко Е.Ф.¹, Гейниц А.В.¹, Волгин В.Н.², Малова Т.И.³, Кагоянц Р.В.²

Клиническая и социально-экономическая оценка фотодинамической терапии рака и неопухолевых заболеваний

Stranadko E.Ph., Geynits A.V., Volgin V.N., Malova T.I., Kagojants R.V.

Clinical and socio-economic assessment of photodynamic therapy for cancer and non-tumoural diseases

¹ ФГБУ «ГНЦ лазерной медицины ФМБА России», г. Москва² ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, ³ ООО «ВЕТА-ГРАНД»

За последние два десятилетия сформировались научно обоснованные направления применения ФДТ в онкологии и в целом ряде других отраслей медицины. По сравнению с традиционными методами лечения рака ФДТ имеет ряд неоспоримых преимуществ. Наряду с этим, в области лечения хронической гнойной инфекции (длительно не заживающих ран, трофических язв сосудистой этиологии и т. п.) ФДТ тоже имеет некоторые преимущества перед традиционными методами антибактериальной терапии. В 2002 г. ФДТ впервые включена в стандарты лечения злокачественных опухолей, а с 2013 г. ФДТ официально рассматривают в качестве одного из возможных альтернативных методов лечения большинства локализаций злокачественных новообразований. Для окончательного признания ФДТ в качестве новой медицинской технологии с перспективой широкого практического применения потребовалась оценка социально-экономической эффективности метода. На основании анализа отечественных и зарубежных публикаций по компьютеризированным моделям «стоимости-эффективности», экспертной оценки и собственного опыта авторы пришли к заключению о том, что стоимость ФДТ в 3 раза меньше стоимости хирургического лечения аналогичных больных, в 2 раза меньше стоимости лазерной фотодеструкции и многокурсовой полихимиотерапии. Кроме того, ФДТ обеспечивает в среднем на 129 дней большую продолжительность спасенной жизни больных с распространенным опухолевым процессом по сравнению с интенсивным хирургическим лечением и на 48 дней – по сравнению с химиотерапией. При распространенном опухолевом процессе в пищеводе с obturацией его просвета паллиативная ФДТ по продолжительности объективно регистрируемого результата оказалась более эффективной по сравнению с ИАГ-неодимовой реканализацией и более безопасной. *Ключевые слова:* фотодинамическая терапия, социально-экономическая оценка.

For the last two decades a scientifically-grounded direction on photodynamic therapy (PDT) application in oncology and in several other medical spheres has been developed. If to compare with traditional techniques for treating cancer, PDT has a number of indisputable advantages. Moreover, PDT has also some advantages in treating chronic purulent infection (unhealing wounds, trophic ulcers of vascular etiology, etc.). In 2002 for the first time PDT was included into standard registers for treating malignant neoplasms, and since 2013 PDT has officially been regarded as one of possible alternative techniques for malignant neoplasms in the majority of locations. To finally accept PDT as a new medical technology with a perspective of wide practical application a socio-economic assessment of this technique effectiveness is required. On analyzing Russian and foreign publications with computerized models «price-effectiveness», expert conclusions and own experience, the authors came to the conclusion that PDT costs 3 folds less than surgical treatment of similar patients; it is 2 times less expensive than laser photodestruction and multicourse polychemotherapy. Besides, PDT, in average, prolongs life of patients with an extensive tumoural process for 129 days more as compared to intensive surgical treatment and for 48 days more as compared to chemotherapy. In patients with an extensive tumoural process and esophageal obturation palliative PDT is objectively more effective and safe as compared to YAG-ND recanalisation. *Key words:* photodynamic therapy, socio-economic assessment.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – это эффективный, безопасный, органосохраняющий, щадящий и безопасный метод лечения рака различных локализаций, как наружных, так и висцеральных, а также целого ряда неопухолевых заболеваний.

Метод ФДТ выгодно отличается от традиционных методов лечения злокачественных опухолей (хирургической операции, лучевой и химиотерапии) высокой избирательностью поражения опухолевых клеток, отсутствием риска хирургического вмешательства, тяжелых местных и системных осложнений лечения, возможностью многократного повторения при необходимости лечебного сеанса и сочетанием в одной процедуре флюоресцентной диагностики и лечебного воздействия. Кроме того, для ликвидации опухоли у большинства больных достаточно однократного сеанса ФДТ, который к тому же проводится в амбулаторных условиях.

ФДТ позволяет лечить тех больных, у которых стандартные методы лечения оказались неэффективными или вообще неприменимы. Использование данного метода обеспечивает максимальное сохранение жизнеспособ-

ности окружающих опухоль здоровых тканей, что дает возможность добиться вполне удовлетворительного терапевтического, функционального и косметического результата.

Метод ФДТ за счет однократности лечебной процедуры, проводимой при большинстве локализаций рака в амбулаторных условиях, позволяет значительно сократить сроки лечения по сравнению с наиболее распространенными хирургическим и лучевым методами терапии рака, уменьшить количество осложнений, восстановить трудоспособность в соответствующих возрастных группах или сократить сроки нетрудоспособности больных.

ФДТ – трехкомпонентный метод лечения, в котором участвуют:

- 1) фотосенсибилизатор, обладающий уникальным свойством селективно накапливаться в тканях с интенсивным метаболизмом, прежде всего в тканях злокачественных опухолей;
- 2) возбуждающий фотосенсибилизатор красный свет с длиной волны, соответствующей длинноволновому пику поглощения фотосенсибилизатора;

3) кислород самих тканей, подвергаемых ФДТ (злокачественной опухоли).

Накопившийся в опухоли (или других патологических тканях с интенсивным метаболизмом) фотосенсибилизатор активируется путем локального светового воздействия на патологически измененные ткани. Возникающая в присутствии кислорода тканей фотохимическая реакция вызывает генерацию высокоактивного окислителя – синглетного кислорода и других активных форм кислорода, губительно действующих на опухолевые клетки, что приводит к некрозу и резорбции опухоли. Действие активных форм кислорода проявляется путем прямого цитотоксического повреждения раковых клеток или путем деструкции питающих опухоль кровеносных сосудов. По данным экспериментальных исследований, на сосудистый механизм приходится 60% противоопухолевого действия ФДТ, на прямое цитотоксическое повреждение клеток опухоли – 30% и на иммунные механизмы – 10%.

Использование света и фотосенсибилизаторов, повышающих чувствительность ткани к свету и имеющих максимум длинноволновой полосы поглощения в области «световой прозрачности кожи» (600–900 нм), открывает новые возможности для медицины вообще и для онкологии в частности. Это обусловлено тем, что солидные опухоли обладают свойством интенсивно накапливать и длительно удерживать некоторые красители с макроциклической химической структурой (порфирины, фталоцианины, хлорины). Избирательность фотоповреждения злокачественных опухолей при незначительном обратимом повреждении окружающих здоровых тканей обеспечивается за счет разности накопления фотосенсибилизатора в опухолевой и нормальной тканях, а также локальности подведения света.

Эффективность фотодинамического повреждения сенсibilизированных раковых клеток определяется внутриклеточной концентрацией сенсibilизатора, его локализацией в клетке и фотохимической активностью (квантовым выходом генерации синглетного кислорода и свободных радикалов), подводимой световой дозой лазерного облучения и способом его подведения. Для более избирательного поражения опухолевой ткани и сохранения окружающих нормальных тканей используются волоконно-оптические методы доставки лазерного излучения к опухоли. Это, наряду с избирательным накоплением фотосенсибилизатора в опухоли, позволяет создать в зоне облучения достаточно высокую концентрацию синглетного кислорода, вызывающего функциональные и структурные нарушения в опухолевых клетках.

Помимо прямого цитотоксического воздействия на опухолевые клетки, при ФДТ важную роль в деструкции опухоли играет повреждение эндотелия кровеносных сосудов с развитием их тромбоза, приводящего к геморрагическому некрозу опухоли, а также гипертермический эффект, связанный с активным поглощением энергии света опухолевыми клетками, цитокиновые реакции, обусловленные стимуляцией продукции фактора некроза опухоли, активацией макрофагов, лейкоцитов и лимфоцитов.

С появлением метода ФДТ значительно расширились **возможности современной онкологии**. Сформировалось несколько направлений применения ФДТ в онкологии.

1. При начальных стадиях рака ФДТ по радикальной программе, рассчитанной на излечение, применяется при раке кожи, языка, слизистой оболочки полости рта, гортани, легкого, пищевода, желудка, мочевого пузыря, гениталий и др. локализаций. ФДТ эффективна и при предраковых заболеваниях, таких как интраэпителиальная дисплазия III степени шейки матки и вульвы, актинический кератоз, пищевод Барретта и др.

2. При распространенных опухолевых процессах ФДТ используется в комбинированном и комплексном лечении в сочетании с хирургическим, лучевым методами и химиотерапией, а также при рецидивах рака кожи, нижней губы, языка, при внутрикожных метастазах и рецидивах рака молочной железы, при внутрикожных метастазах меланомы.

3. При далеко зашедших опухолевых процессах с обтурацией трахеи, крупных бронхов, пищевода, кардиального отдела желудка, желчных протоков ФДТ применяется в качестве паллиативного метода с целью реканализации просвета этих органов для ликвидации симптомов обтурации; от других методов лечения ФДТ отличается безопасностью, безболезненностью, селективностью разрушения опухоли и обеспечивает улучшение качества и продолжительности жизни больных, причем по сравнению с лазерной реканализацией сопровождается меньшим числом осложнений, а также приводит к более длительному периоду ремиссии.

4. Интраоперационная (интраперитонеальная) ФДТ применяется наряду с паллиативными операциями удаления основного массива опухоли (debulking) при карциноматозе брюшины (диссеминированный рак яичников, желудка, толстой кишки) и саркоматозе брюшины.

5. ФДТ в качестве предоперационного воздействия применяется при центральном раке легкого для перевода больных, неоперабельных по местной распространенности процесса, в операбельные и для уменьшения объема резекции легкого при низких функциональных показателях.

6. У больных с обширными распадающимися кровотокающими опухолями ФДТ может проводиться с целью гемостаза, так как одним из механизмов фотодинамического воздействия является тромбоз сосудов опухоли и нарушение ее кровоснабжения.

По сравнению с традиционными методами терапии рака ФДТ имеет следующие **преимущества**:

- избирательность воздействия на опухоль и высокая эффективность;
- широкий спектр показаний (различные локализации, радикальные и паллиативные курсы, предоперационная ФДТ, комбинированное лечение);
- ограниченное число противопоказаний;
- относительная безвредность (отсутствие риска хирургического вмешательства, отсутствие тяжелых и системных осложнений);
- простота выполнения;

- однократность процедуры, возможность (при необходимости) многократного повторения;
- сочетание диагностического и лечебного аспектов;
- относительно легкая переносимость для больных;
- возможность амбулаторного применения;
- экономическая эффективность.

Достоинства ФДТ особенно проявляются при лечении рака кожи на лице и других открытых участках тела, так как наряду с самым высоким процентом излечений ФДТ выгодно отличается от традиционных методов лечения еще и хорошими косметическими результатами, что оказывается бесценным фактором при локализации опухоли на лице, особенно у женщин.

Все более популярной в России становится **антибактериальная ФДТ** длительно не заживающих гнойных ран с антибиотико-резистентной флорой, трофических язв сосудистой этиологии, *аспе vulgaris* и др. гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей. Успехи ФДТ злокачественных новообразований способствовали тому, что исследователи начали искать пути ее использования для лечения различных неопухолевых заболеваний, в том числе гнойно-воспалительных. Раковые клетки солидных опухолей, клетки быстро размножающихся тканей и бактерии в инфицированных ранах проявляют одинаковые свойства захватывать и длительно удерживать фотосенсибилизаторы. Использование возможностей ФДТ для уничтожения патогенных микроорганизмов несет большой медицинский и технологический потенциал. Дело в том, что ФДТ в области лечения хронической гнойной инфекции имеет некоторые **преимущества перед традиционными методами антибактериальной терапии**:

- эффективность ФДТ не зависит от спектра чувствительности патогенных микроорганизмов к антибиотикам; ФДТ губительно действует на антибиотико-резистентные штаммы золотистого стафилококка, синегнойной палочки и др.;
- развитие резистентности микроорганизмов к действию ФДТ маловероятно, т. к. фотодинамическое повреждение обусловлено цитотоксическим действием синглетного кислорода и свободных радикалов;
- применяемые в клинике фотосенсибилизаторы не имеют темновой токсичности (сами по себе без света не действуют) и не обладают мутагенным действием. Это сводит на нет вероятность фоторезистентных штаммов микроорганизмов;
- противомикробное действие ФДТ не убывает со временем при длительном лечении хронических локальных инфекционных процессов;
- бактерицидный эффект ФДТ носит локальный характер, он не имеет системного губительного действия на сапрофитную микрофлору организма; это обусловлено тем, что ни одному из компонентов ФДТ – ни фотосенсибилизатору, ни низкоинтенсивному лазерному излучению – не свойственно системное бактерицидное действие или другие повреждающие эффекты;
- ФДТ одинаково эффективна при острой и хронической инфекции и даже при некоторых видах бактерионосительства.

Фотодинамическая реакция возникает только при действии адекватной плотности мощности световой энергии на фотосенсибилизатор в присутствии кислорода в среде. При этом фотодинамическое повреждение носит локальный характер и бактерицидный эффект лимитируется зоной светового воздействия, т. е. размером поля лазерного облучения сенсibilизированных тканей. Это позволяет избежать при ФДТ гнойных ран нежелательного побочного системного действия на сапрофитную флору, свойственного, например, антибиотикам.

В 2002 г. ФДТ впервые включена в «стандарты лечения» злокачественных опухолей [9], а с 2013 г. ФДТ рассматривается в качестве «одного из возможных альтернативных методов лечения» большинства локализаций злокачественных новообразований [6].

В последние годы появилась новая волна публикаций с оценкой экономических затрат в различных областях медицины. При этом подчеркивается, что «тарифы системы ОМС отражают пока лишь часть статей расходов медицинских организаций», ... «тарифы, несомненно, занижены по сравнению с потребностью». При оценке затрат на оказание медицинской помощи «в разных исследованиях используются различные подходы, вследствие чего результаты исследований несопоставимы. В одних работах расчеты выполняются на основе расценок на платные медицинские услуги, в других – используют тарифы обязательного медицинского страхования (ОМС), в третьих – нормативы финансового обеспечения Программы государственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи». Нормативы финансового обеспечения «Программы государственных гарантий занижены, что обычно приводится в качестве аргумента в пользу использования расценок на платные медицинские услуги для расчета прямых затрат» [8].

Экономический анализ потребовался для оценки ФДТ как новой медицинской технологии лечения злокачественных новообразований в связи с тем, что этот метод как бы вторгся в привычную сферу набора лечебных методов, продемонстрировал высокую клиническую эффективность и поэтому для убедительности его преимуществ перед традиционными методами в ряде сфер медицины появилась необходимость экономической оценки этого альтернативного метода лечения злокачественных опухолей. Существенными моментами экономической эффективности ФДТ является одноразовый характер этой щадящей неинвазивной органосохраняющей процедуры, возможность выполнения ее в амбулаторных условиях, отсутствие необходимости проведения реабилитационных мероприятий после резорбции опухоли, включая реконструктивно-пластические операции, и, тем не менее, обеспечивающей хорошие функциональные и косметические результаты.

В онкологии такие исследования начаты еще в 80-е годы прошлого столетия, они проводились в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена МЗ СССР совместно с Научно-исследовательским институтом экономики при Госплане СССР, Всесоюзном онкологическом научном центре АМН СССР, НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова МЗ СССР и др. НИИ [1–3, 5, 7, 10–12]. В работах тех

лет по экономической оценке лечебных мероприятий учитывались как текущие расходы, так и основные фонды лечебных учреждений [10–12]. Это очень важно учитывать при сравнительной оценке стоимости лечения тем или иным методом. Дело в том, что стоимость оснащения современной операционной, а тем более телегамматерапевтических аппаратов для лучевой терапии на несколько порядков больше стоимости полупроводникового лазера для ФДТ.

Основоположник ФДТ в США Томас Догерти еще в 1995 году отметил уникальность ФДТ как в отношении клинической эффективности и простоты выполнения процедуры, так и в отношении стоимости лечения данным методом [15].

По данным английских исследователей из Национального медицинского лазерного центра Великобритании, университетского колледжа Лондона и госпиталя Национальной службы здоровья, ФДТ с фотосенсибилизатором фосканом английского производства у больных с распространенным раком головы и шеи почти в 2 раза дешевле паллиативной химиотерапии (5741 фунт стерлингов против 9924 фунтов стерлингов) и почти в 3 раза дешевле хирургического лечения с применением расширенных и комбинированных операций. Кроме того, ФДТ обеспечивает в среднем на 129 дней больше сохраненных жизней больных с распространенным опухолевым процессом по сравнению с интенсивным хирургическим лечением и на 48 дней больше сохраненных жизней по сравнению с химиотерапией. По мнению авторов, применение ФДТ с фосканом вместо паллиативной химиотерапии больных раком головы и шеи в Великобритании дает экономию Национальной службе здравоохранения около 6 миллионов фунтов стерлингов и обеспечивает 184 года сохраненной жизни и полную резорбцию злокачественных опухолей у 140 больных. Авторы утверждают, что если заменить расширенные хирургические операции при раке у всех больных, которым показана ФДТ, это даст экономию Национальной службе здоровья около 16 миллионов фунтов стерлингов, 495 лет спасенной жизни и полную резорбцию злокачественных опухолей у 224 больных [13].

По данным Американского эндоскопического общества гастроэнтерологов, в рандомизированном многоцентровом исследовании по сравнительной оценке эффективности паллиативной эндоскопической ФДТ и ИАГ-неодимовой лазерной реканализации при распространенном раке пищевода, с obturацией просвета отмечено, что оба метода обеспечивают улучшение состояния больных с регистрацией объективного эффекта воздействия на опухоль, но значительно более продолжительный объективный эффект действия ФДТ [14]. Оценивая социально-экономическую эффективность ФДТ при obturирующем раке пищевода авторы указывают, что стоимость 150 мг фотосенсибилизатора Фотофрина II, необходимых в среднем для одного сеанса ФДТ, составляет 4674 доллара и стоимость различных световодов (от относительно простого и дешевого световода с цилиндрическим диффузором до сложного 2 просветного катетера с баллоном и оптическим диффузором) составляет от 470 до 1000 долларов, что

вполне сопоставимо со стоимостью ФДТ в предыдущем исследовании.

По нашим данным, на базе ГВКГ им. академика Н.Н. Бурденко ФДТ рака кожи ЛОР-органов характеризуется не только высокой лечебной эффективностью и хорошими косметическими результатами, но и высокой экономической эффективностью. Средняя стоимость ФДТ (использована калькуляция стоимости медицинских услуг на 01.01.2013 г.) почти в 2 раза ниже средней стоимости лазерной фотодеструкции (31 617 руб. против 62 590 руб.) и в 3,2 раза ниже стоимости хирургического лечения с пребыванием в стационаре (102 410 руб.). Эта разница в стоимости лечения обусловлена, прежде всего, характером однократной процедуры ФДТ, выполняемой у большинства больных в амбулаторных условиях, с одной стороны, и необходимостью пребывания в стационаре при хирургическом лечении, а также стоимостью самой хирургической операции, с другой.

В Сибирском центре лазерной медицины (г. Новосибирск) при медико-экономическом анализе вариантов лечения хронической обструктивной болезни легких методом эндобронхиальной ФДТ показано [4], что при комплексном лечении с применением ФДТ по сравнению с классическим консервативным лечением расходы уменьшились на 65% (с 6000 руб. до 2100 руб. на 1 больного в год), а при неспецифической эмпиеме плевральной полости – на 41% (с 3712,5 руб. до 2205 руб.). Если учесть, что в Сибирском центре лазерной медицины для ФДТ применяли лазерный комплекс с перестраиваемой длиной волны, который использовался и для других областей лазерной терапии и хирургии, что значительно снижало затраты на аппаратное обеспечение ФДТ, то экономия окажется еще более значительной [4].

ФДТ с каждым днем все шире внедряется в повседневную клиническую практику. Этому способствуют ее неоспоримые преимущества перед традиционными методами лечения рака и гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей. Окончательным доводом в пользу ФДТ является экономическое обоснование ее применения.

Оценивая в целом значение ФДТ в современной медицине, необходимо отметить, что при адекватных показаниях к ФДТ рака различных локализаций эта медицинская технология сопровождается наибольшей лечебной эффективностью, наименьшим процентом рецидивов и высокой экономической эффективностью по сравнению с традиционными методами лечения рака, а применение антибактериальной ФДТ при лечении длительно не заживающих гнойных ран, трофических язв, ожогов, огнестрельных и минно-взрывных ранений имеет большое значение для военной медицины и медицины катастроф, возможно, даже большее социальное значение, чем для онкологии.

Литература

1. Аксель Е.М., Двойрин В.В. Методика расчета «утраченного жизненного потенциала» в связи со смертностью от злокачественных новообразований // Метод. реком. М., 1986. 23 с.
2. Аксель Е.М., Двойрин В.В. Применение метода стандартизации для расчета «утраченного жизненного потенциала» в связи со смертностью от злокачественных новообразований // Сов. здравоохран. 1987. № 10. С. 35–38.

3. Аксель Е.М., Герасименко В.Н., Двойрин В.В., Дятченко О.Т., Странадко Е.Ф. и др. Социально-экономические аспекты организации противораковой борьбы. М., 1990. 156 с.
4. Васильев Н.Е., Осиренко А.П. Опыт медико-экономического обоснования новых лазерных технологий в торакальной хирургии // Лазерная медицина. 2001. Т. 5. Вып. 1. С. 4–6.
5. Двойрин В.В., Аксель Е.М. Социально-экономическое значение злокачественных новообразований // Вестник АМН СССР. 1985. № 12. С. 54–60.
6. Диагностика и лечение злокачественных новообразований. Клинические протоколы под ред. В.И. Чиссова. М., 2013. 599 с.
7. Дятченко О.Т., Шабашова Н.Я., Кожевников С.Ю. и др. Социально-экономические проблемы противораковой борьбы // Общ. онкол. (Руководство для врачей). Л., 1989. С. 334–352.
8. Омельяновский В.В., Авксентьева М.В., Деркач Е.В. и др. Методические проблемы анализа стоимости болезни // Мед. технол. 2011. № 1 (3). С. 42–50.
9. Старинский В.В., Попова А.А., Ковалев Б.Н., Зотов В.К. Алгоритмы объемов диагностики и лечения злокачественных новообразований. Метод. указ. под ред. В.И. Чиссова. М., 2002. 910 с.
10. Странадко Е.Ф., Рутгайзер В.М., Александрова Л.А., Хаджиев М.А. и др. Методика расчета экономической эффективности

- выявления, лечения и реабилитации онкологических больных // Метод. реком. М., 1987. 29 с.
11. Странадко Е.Ф., Рутгайзер В.М., Хаджиев М.А., Александрова Л.А. Медицинская и экономическая эффективность выявления, лечения и реабилитации больных раком желудка и раком шейки матки // Сов. медицина. 1988. № 9. С. 63–67.
12. Странадко Е.Ф., Александрова Л.А., Хаджиев М.А. Медико-социальный и экономический эффект противораковых мероприятий // Сб. науч. труд. НИИ онкол. и радиол. Казах. ССР «Организация противораковой борьбы». Алма-Ата, 1988. С. 21–27.
13. Hopper C., Niziol C., Sidhu M. The cost-effectiveness of Foscan mediated photodynamic therapy (Foscan-PDT) compared with extensive palliative surgery and palliative chemotherapy for patients with advanced head and neck cancer in the UK // Oral Oncol. 2004. V. 40. Issue 4. P. 372–382.
14. Petersen B.T., Chuttani R., Croffie J. et al. Technology Assessment Committee. Photodynamic therapy for gastrointestinal disease // Gastrointest. Endoscopy. 2006. V. 63. № 7. P. 927–932.
15. Thomas J. Dougherty. Is PDT a Useful Cancer Treatment? // Internat. Photodynam. 1995. Vol. 1. № 2. P. 1–2.

Поступила в редакцию 19.01.2015 г.

Для контактов: Странадко Евгений Филиппович
E-mail: seph04@yandex.ru

Ф. СП-1

ОБРАЗЕЦ

АБОНЕМЕНТ на газету 81699											
Лазерная медицина	(индекс издания)										
(наименование издания)	Количество комплектов 1										
на 20 <u>15</u> год по месяцам:											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
						X	X	X			
Куда	<u>123456</u>	<u>Москва</u>									
	(почтовый индекс)	(адрес)									
	<u>ул. Тверская, д. 7, кв. 54</u>										
Кому	<u>Ивановой З.Я.</u>										
	(фамилия, инициалы)										

ОБРАЗЕЦ

ДОСТАВочНАЯ КАРТОЧКА											
На газету 81699	(индекс издания)										
Лазерная медицина	(наименование издания)										
Стоимость	подписки	_____ руб. _____ коп.	Количество комплектов	1							
	пере-адресовки	_____ руб. _____ коп.	_____ коп.								
на 20 <u>15</u> год по месяцам:											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
						X	X	X			
Куда	<u>123456</u>	<u>Москва, ул. Тверская, д. 7, кв. 54</u>									
	(почтовый индекс)	(адрес)									
Кому	<u>Ивановой З.Я.</u>										
	(фамилия, инициалы)										