



УКРАЇНА

(19) UA (11) 15064 (13) U

(51) МПК (2006)

C07D 219/00

C07H 5/00

C07H 15/00

C07C 229/26 (2006.01)

C07C 229/24 (2006.01)

A61K 31/435

A61K 31/195 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ЗАГОСТРЕНЬ ПАРАНОЇДНОЇ ШИЗОФРЕНІЇ

1

2

(21) u200511595

(22) 06.12.2005

(24) 15.06.2006

(46) 15.06.2006, Бюл. № 6, 2006 р.

(72) Терьошина Ірина Федорівна, Фролов Валерій Митрофанович

(73) Терьошина Ірина Федорівна, Фролов Валерій Митрофанович

(57) 1. Спосіб профілактики загострень параноїдної шизофренії, що включає вживання нейролептиків у підтримуючих дозах, який **відрізняється**

тим, що додатково вводять глутаргін та циклоферон.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що глутаргін вводять сублінгвально по 0,25 г по 4 рази на день протягом 1-1,5 місяця у вигляді повторних курсів з інтервалом між курсами від 2 до 4 тижнів.

3. Спосіб за будь-яким з пп. 1, 2, який **відрізняється** тим, що циклоферон вводять усередину у вигляді таблеток по 150 мг 2 рази на тиждень протягом 3-6 місяців поспіль, в залежності від досягнутого ефекту.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до клінічної психіатрії, та присвячена способам профілактики загострень психічних хвороб, зокрема шизофренії.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана зі значною розповсюдженістю захворюваності на параноїдну шизофренію (ПШ) у сучасних умовах, поперед усього серед осіб молодого, найбільш працездатного віку, та недостатньою ефективністю існуючих у теперішній час способів профілактики загострень ПШ, що викликає значну частоту розвитку прогресивного перебігу шизофренічного процесу з втратою працездатності та виникненням інвалідності. З іншої сторони, при вдалій профілактиці загострень шизофренічного процесу можна домогтися досягнення стійкої та тривалої ремісії ПШ, та тим самим суттєво покращити як загальний прогноз хвороби, так і працездатність хворих на шизофренію.

Існує спосіб профілактики загострень ПШ, стосовно якого при досягненні ремісії захворювання проводять диспансерний нагляд за хворими, та в залежності від тих симптомів хвороби, які зберег-

лися в цей період, призначають симптоматичне лікування транквілізаторами при наявності астеничного стану, антидепресантами при переважанні депресивної симптоматики та таке інше [Шизофрения / Р.А. Наджаров, А.С. Жиганов, А.Б. Смулевич и др. // Руководство по психиатрии. - Т. 1. - М.: Медицина, 1988. - С. 420 – 446].

Однак цей спосіб профілактики загострень ПШ недостатньо ефективний і потребує подальшого удосконалення. Виходячи з цього, було запропоновано в періоді диспансерного обстеження хворих, після завершення лікування загострення шизофренії вводити хворим комбінацію нейролептиків у підтримуючих дозах, зокрема препарати пролонгованої дії - галоперидол або модитен-депо (одна ін'єкція 1 раз на місяць) та циклодол усередину по 0,002г 3 рази на добу протягом перших 10-ти діб та потім по 0,002г 1 раз на добу протягом тривалого часу [Жиганов А.С. Современное состояние учения о шизофрении // Рос. медицинский вестник. - 2001. - Т. 6, №1. - С. 41-45]. Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих і тому обраний в якості найближчого аналога.

(13) U

(11) 15064

(19) UA

До недоліків найближчого аналога відноситься те, що у низки хворих на ПШ все ж таки виникають загострення шизофренічного процесу, що потребує їхньої госпіталізації до психіатричного стаціонару та проведення довготривалого лікування нейролептиками. Тому було необхідним подальше удосконалення існуючого способу профілактики загострень ПШ.

Задачею корисної моделі було удосконалення відомого способу профілактики загострень ПШ, а саме зменшення ймовірності виникнення загострень та у випадку їхнього розвитку - суттєве зниження тривалості та тяжкості перебігу загострення шизофренічного процесу.

Вказана задача досягається шляхом введення хворим на ПШ додатково до комбінації нейролептиків препарату з детоксикуючою та антиоксидантною дією глутаргіну та імунноактивного препарату циклоферону. Ця пропозиція базується на вперше встановленій авторами корисної моделі закономірності, яка полягає в тому, що при загостренні ПШ закономірно посилюється активність процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та одночасно - явища ендогенної «метаболічної» інтоксикації, в той час як за нашими експериментальними та клінічними даними введення глутаргіну зменшує активність ПОЛ та прояви «метаболічної» інтоксикації. З іншого боку, за нашими даними, при виникненні загострень ПШ суттєво знижується рівень сироваткового інтерферону (СІФ), у той час як при введенні циклоферону хворим з різноманітною патологією рівень СІФ суттєво збільшується. Отже, наша пропозиція щодо додаткового введення хворим на ПШ у періоді нестійкої ремісії глутаргіну та циклоферону базується на ретельному вивченні особливостей патогенезу загострень шизофренічного процесу. Дана комбінація препаратів з метою удосконалення способу профілактики загострень ПШ застосована вперше.

Спосіб здійснюється таким чином. Хворим, які знаходяться в періоді відносної ремісії ПШ та отримують підтримуючу терапію психотропними препаратами, додатково призначають введення усередину циклоферону у вигляді таблеток по 150мг 2 рази на тиждень протягом 3-6 місяців поспіль в залежності від досягнутого ефекту, в якості лабораторного критерію якого є підвищення концентрації у крові СІФ, а в клінічному відношенні - наявність стійкої ремісії ПШ та відсутність загострень шизофренічного процесу. Одночасно таким хворим призначають глутаргін сублінгвально по 0,25г 3-4 рази на день протягом 1-1,5 місяців поспіль у вигляді повторних курсів з інтервалом між курсами від 2 до 4 тижнів. Лабораторним критерієм ефективності призначення глутаргіну є зниження концентрації «середніх молекул» (СМ) у сироватці крові, що свідчить про зниження проявів ендогенної («метаболічної») інтоксикації. У клінічному плані саме сполучення введення глутаргіну і циклоферону сприяє патогенетичне позитивним зсувам лабораторних показників (зменшенню концентрації СМ та підвищенню рівня СІФ, а в клінічному аспекті проблеми - досягненню стійкої та довготривалої ремісії ПШ та попередженню розвитку загострень шизофренічного процесу у хворих.

Вище вказані дози та курси введення глутаргі-

ну та циклоферону були підібрані нами досвідним шляхом. Саме при такій кратності введення глутаргіну забезпечується максимальне зниження концентрації СМ у сироватці крові, а при кратності та тривалості введення циклоферону, яка вказана в заявці на корисну модель - максимальне підвищення рівня СІФ. Отже, новою є як сама комбінація препаратів, яка нами вперше використовується в комплексній профілактиці загострень ПШ, так і схема застосування вказаних препаратів. Так, було встановлено в ході розробки заявки на корисну модель, що сублінгвальне введення глутаргіну забезпечує більш позитивні результати в плані зниження рівня СМ, ніж пероральне призначення глутаргіну.

При розробці заявленого способу було обстежено дві групи хворих на ПШ, які знаходилися у фазі нестійкої ремісії шизофренічного процесу та одержували стандартну підтримуючу терапію нейролептиками. Перша група хворих (65 осіб) додатково отримувала циклоферон по 0,15г у вигляді таблеток усередину 2 рази на тиждень протягом тривалого часу (3-6 місяців) та глутаргін по 0,25г сублінгвально 3-4 рази на день протягом 1-1,5 місяців поспіль та після перерви від 2 до 4 тижнів курс лікування повторювали. Аналізували динаміку клінічних показників в обстежених хворих, частоту виникнення загострень ПШ та в якості лабораторних критеріїв ефективності профілактичного лікування - динаміку СМ у крові та СІФ. Друга група хворих на ПШ (68 осіб) отримувала лише профілактичне лікування нейролептиками, однак не вживала глутаргін та циклоферон. Як клінічні, так і лабораторні показники порівнювали в обох групах хворих на ПШ.

До початку проведення профілактики загострення ПШ в обох групах, які були під наглядом - основній (першій), що потім отримувала профілактику загострень ПШ відповідно із заявленим способом, та зіставлення (другій), в якій профілактика здійснювалася стосовно до відомого способу найближчого аналога була однотипова клінічна симптоматика, яка характеризувалася наявністю астено-невротичного або астено-депресивного синдрому, в деяких випадках - також легких ідей відношення. Концентрація СМ у сироватці крові складала у першій групі $2,06 \pm 0,11$ г/л та в другій - $1,98 \pm 0,09$ г/л при нормі $0,52 \pm 0,03$ г/л, тобто була підвищена в першій групі в середньому в 3,96 рази відносно норми ($P < 0,001$) та в другій групі - в 3,81 рази ($P < 0,001$). При цьому не було встановлено вірогідної різниці між концентрацією СМ у сироватці крові хворих обох груп до початку проведення профілактики загострення ПШ ($P > 0,1$), що свідчить про однакове вираження синдрому «метаболічної» інтоксикації в обох групах обстежених хворих на ПШ.

Концентрація СІФ, за даними обстеження методом ІФА, складала в цей період у хворих на ПШ першої групи $1,26 \pm 0,03$ МО/мл та в другій групі - $1,32 \pm 0,025$ МО/мл, при нормі $2,89 \pm 0,09$ МО/мл, тобто була в середньому в 2,29 рази та в 2,19 рази нижче норми ($P < 0,001$). При цьому не було встановлено вірогідної різниці між вмістом СІФ у крові хворих на ПШ обох груп до початку проведення профілактики загострень ПШ ($P > 0,05$). Отже, як

підвищення концентрації СМ, так і зниження вмісту СІФ у крові в обох групах обстежених хворих на ПШ було однаковим відносно норми, що свідчить про одно типовість обстежених груп.

При клінічному та біохімічному моніторингу з моменту проведення профілактики загострення ПШ було встановлено, що в першій групі (в якій профілактика проводилася згідно до заявленого способу) в більшості випадків відмічалось покращення загального стану хворих, зменшення симптомів астенії, таких як загальна слабкість, нездужання, підвищена стомлюваність. У значної кількості обстежених осіб першої групи відмічено

також зменшення депресивних проявів, покращення сну і апетиту, посилення інтересу до навколишнього життя. Такі хворі почали більше уваги приділяти своїй зовнішності (особливо жінки), причепурюватися, вони проявляли інтерес до дітей та інших родичів. У той же час у другій групі у 32 осіб (47,1%) відмічено подальше прогресування астеничних, астено-невротичних або астено-депресивних проявів, поступово появились легкі психотичні розлади, що свідчило про початок формування загострення шизофренічного процесу.

Динаміка лабораторних тестів, які були досліджені в обстежених хворих, наведена в таблиці 1.

Таблиця 1

Динаміка концентрації СМ у сироватці та СІФ хворих на ПШ, в яких проводилася профілактика загострення шизофренічного процесу ($M \pm m$)

| Показники | Норма | Період проведення обстеження | | | |
|------------|-----------|---------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | | до початку профілактики загострень ПШ | через 1 місяць | через 2 місяці | через 3 місяці |
| СМ, г/л | 0,52±0,03 | $2,06 \pm 0,11^{***}$ | $1,51 \pm 0,09^{***}$ | $1,03 \pm 0,08^{**}$ | $0,96 \pm 0,05^{**}$ |
| | | $1,98 \pm 0,09^{***}$ | $2,32 \pm 0,15^{***}$ | $2,46 \pm 0,18^{***}$ | $2,56 \pm 0,22$ |
| | | P>0,1 | P<0,05 | P<0,001 | P<0,001 |
| СІФ, МО/мл | 2,89±0,09 | $1,26 \pm 0,03^{***}$ | $1,89 \pm 0,06^{***}$ | $2,36 \pm 0,8^{*}$ | $2,46 \pm 0,09^{*}$ |
| | | $1,32 \pm 0,025^{***}$ | $1,25 \pm 0,03^{***}$ | $1,22 \pm 0,05^{***}$ | $1,23 \pm 0,06^{***}$ |
| | | P>0,05 | P<0,05 | P<0,01 | P<0,001 |

Примітки: показник P відображає вірогідність різниці між рівнем СМ та СІФ у першій та другій групах на всіх етапах обстеження; у чисельнику - показники у хворих першої групи, у знаменнику - другої групи обстежених; вірогідність розбіжностей відносно відповідних показників норми * - при P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001.

З таблиці 1 видно, що динаміка вивчених лабораторних показників суттєво відрізнялася в першій та другій групах обстежених хворих на ГПТТ. Дійсно, при практично однакових вихідних показниках СМ у сироватці крові та СІФ у цих групах до початку проведення профілактики загострень ГПТТ, через 1 місяць з моменту проведення профілактики вміст СМ у сироватці крові хворих першої групи знизився в середньому на 36,4% відносно вихідного рівня, в той час як у пацієнтів другої групи - підвищився в середньому на 17,2%. Тому кратність різниці між цими двома показниками складала в цей період обстеження 53,6% при P<0,05.

Через 2 місяці з моменту початку профілактики концентрація СМ у сироватці крові обстежених хворих першої групи знизилася в середньому в 2 рази відносно вихідного рівня та складала $1,03 \pm 0,08$ г/л. У другій групі хворих на ПШ у цей час концентрація СМ у сироватці крові була підвищена в середньому в 1,24 рази відносно вихідного рівня. Кратність розбіжностей між концентрацією СМ у хворих першої та другої групи в цей період обстеження складала 2,39 рази (P<0,001), тобто вираження розбіжностей концентрації СМ за цей період обстеження суттєво збільшується. Проведення обстеження через 3 місяці з початку здійснення профілактики загострень ПШ дозволило встановити, що в цей період концентрація СМ у сироватці крові була знижена в середньому в 2,15 разів від-

носно вихідного рівня та складала $0,96 \pm 0,05$ г/л, що, однак, було в середньому в 1,85 разів вище норми (P<0,01).

В другій групі концентрація СМ у цей період обстеження була в середньому в 1,27 рази вище вихідного показника (P<0,05) та водночас в 4,85 разів вище норми (P<0,001). Вона досягала в цей період $2,56 \pm 0,22$ г/л та була в середньому в 2,63 разів вище відповідного показника в першій групі (P<0,001). Отже, встановлені суттєві розбіжності між концентрацією СМ в першій групі хворих на ПШ, яка отримувала профілактику загострень захворювання виходячи з заявленого способу, та пацієнтами другої групи, яким профілактика загострень шизофренії здійснювалася виходячи з існуючого способу-найближчого аналога.

Аналогічна закономірність виявлена відносно другого вивченого лабораторного показника - рівня СІФ у крові обстежених хворих. Дійсно, якщо до початку проведення профілактики загострень ПШ концентрація СІФ у крові в обох групах була практично однакова, то вже через 1 місяць з початку проведення профілактики загострень ПШ були виявлені суттєві розбіжності між рівнем СІФ у цих обох групах. В першій групі (яка отримувала профілактику загострень ПШ відповідно до заявленого способу) рівень СІФ збільшився в середньому на 50,0% відносно вихідного показника та досягнув $1,89 \pm 0,06$ МО/мл, в той час як в другій групі концентрація СІФ у крові зменшилася на 5,6% відносно

вихідного рівня. Кратність розбіжностей між цими показниками складала в цей період обстеження 1,51 рази ($P < 0,05$). Через 2 місяці з моменту початку проведення профілактики загострення ПШ було відмічено, що концентрація СІФ в першій групі хворих ще більше зросла, та складала вже в середньому в $2,36 \pm 0,08$ МО/мл, що було в 1,87 рази вище вихідного рівня ($P < 0,01$). У другій групі обстежених хворих в цей період рівень СІФ був на 7,3% нижче вихідного показника для цієї групи, та складав в середньому $1,23 \pm 0,06$ МО/мл. Кратність розбіжностей між вказаними показниками в цей період обстеження складала 2 рази ($P < 0,001$).

За даними диспансерного обстеження протягом 3 місяців з моменту початку проведення профілактики загострень ПШ у першій групі помірно виражені загострення виникли у 3 осіб (4,6%). В другій групі за цей період загострення виникли у 23 осіб (33,8%), в тому числі помірно виражені у 6 та значно виражені, з розвитком психотичного стану, що потребувало тривалого лікування в умовах психіатричного стаціонару - у 17 хворих. Отже, в цілому при проведенні профілактики загострень ПШ за допомогою заявленого способу частота виникнення загострень шизофренії зменшувалася в 7,35 рази та суттєво знижувалася їхня тяжкість.

Виходячи з отриманих даних, можна вважати заявлений спосіб профілактики загострень ПШ ефективним та перспективним для використання в клінічній психіатрії. Він не потребує дефіцитних та коштовних препаратів та обладнання, не виникає небажаних побічних реакцій, у тому числі алергічних. Тому заявлений спосіб профілактики загострень ПШ може бути рекомендований для поширеного використання в умовах психіатричних диспансерів при проведенні диспансерного нагляду за хворими ПШ, особливо з безперервно-прогресивним варіантом клінічного перебігу захворювання (F 20.00).

Наводимо конкретні приклади виникнення заявленого способу.

Приклад 1.

Хворий С., 36 років, хворіє на ПШ протягом 8 років, за даними медичної документації страждає на безперервно-прогресивний варіант клінічного перебігу хвороби (F 20.01). На момент початку обстеження знаходився в періоді ремісії хвороби, отримував нейролептики у підтримуючих дозах (галоперидол - 1 ін'єкція 1 раз на місяць та циклодол по 0,002г на добу протягом усього часу, коли він знаходився на диспансерному обліку). Однак за даними родичів хворого та лікуючого лікаря за останні 2-3 тижні у хворого суттєво посилюлися астеничні та депресивні прояви, а також він почав думати, його хтось хоче отруїти, та відмічав появу дифузного головного болю, підвищеної дратівливості. Обстежений лабораторне - встановлено підвищення концентрації СМ у сироватці крові до 2,12г/л, тобто в 4 рази відносно норми та зниження концентрацій СІФ у крові до 1,22 МО/мл, тобто в 2,37 рази відносно норми.

У зв'язку з наявністю вищевказаних клініко-лабораторних показників експертним шляхом констатовано висока можливість розвитку загострення ПШ, і тому додатково до психотропних препаратів хворому було назначено у відповідності з

заявленою корисною моделлю введення глутаргіну сублінгвально по 0,25г 3 рази на день протягом 1 місяця, та повторення курсу прийому глутаргіну після перерви (2 тижня) ще протягом 1 місяця; та циклоферон усередину у вигляді таблеток по 1 таблетці (150мг) 2 рази на тиждень протягом 3 місяців поспіль.

Під впливом впровадженого курсу профілактичних загострень ПШ, загальний психічний стан хворого поступово покращився, зменшилися прояви астеничного та депресивного синдромів, зник головний біль, покращився апетит, пацієнт став охоче спілкуватися з родичами. При проведенні диспансерного обстеження встановлено, що в клінічному плані в нього поступово виникла стійка ремісія захворювання. За даними лабораторного дослідження через 1 місяць після початку проведення профілактики загострення ПШ відповідно до заявленого способу концентрація СМ у сироватці крові знизилася до 1,48г/л, а рівень СІФ збільшився до 1,96 МО/мл. Через 2 місяці з початку проведення профілактики рівень СМ у сироватці зменшився до 1,01г/л, а концентрація СІФ збільшилася до 2,38 МО/мл. Через 3 місяці з моменту початку профілактики загострення ПШ рівень СМ зменшився до 0,93г/л а концентрація СІФ у крові збільшилася до 2,49 МО/мл. За даними диспансерного обстеження протягом 1 року після завершення профілактичного курсу введення глутаргіну та циклоферону психічний стан хворого С. залишався задовільним, астеничний синдром був виражений помірно, не було потреби в госпіталізації хворого до психіатричного стаціонару, зберігався стан тривалої та повноцінної ремісії ПШ.

Приклад 2.

Хвора Н., 32 років, хворих на ПШ вже протягом 8 років, за даними медичної документації хвороба має нападopodobно-прогресивний варіант клінічного перебігу (F 20.00). Неодноразово госпіталізувалася до психіатричного стаціонару, де проводилося лікування загострень шизофренічного процесу. На момент обстеження хвора знаходилася у стані нестійкої ремісії, що встановлено при черговому диспансерному огляді. Скаржилася на загальну слабкість, нездужання, відчуження що в неї "порожня голова", що "з голови витекли всі думки". За останні два тижні в хворі посилювався депресивний синдром, вона неохоче вступає до мовного контакту, надає лише односложні відповіді. При проведенні лабораторного обстеження хворі встановлений рівень СМ у сироватці 2,18г/л та концентрація СІФ у крові 1,22 МО/мл. Отже, рівень СМ був в середньому в 4,2 рази вище норми та концентрація СІФ - в 2,37 рази нижче норми. Виходячи з особливостей клінічних та лабораторних даних під час обстеження експертним шляхом у хворі Н. було встановлено високий ступінь ймовірності виникнення загострення шизофренічного процесу. Тому було прийняте рішення проведення цей хворі профілактичного курсу стосовно до заявленого способу. Додатково до підтримуючого введення нейролептиків, яке хвора одержувала на момент обстеження (галоперидол - 1 ін'єкція 1 раз на місяць та циклодол по 0,002г на добу) хвора Н. отримувала стосовно із заявленим способом ще сублінгвально глутаргін по 0,25г 4 рази на день

протягом 1,5 місяця, та повторно такий же саме курс після перерви протягом 4 тижнів та циклофен-рон у вигляді таблеток по 150мг 2 рази на день протягом 6 місяців поспіль.

Під впливом введення вказаних препаратів додатково до нейролептиків загальний стан та особливо психічний стан хворої суттєво покращилися, зменшилися астеничні прояви, зникла відчуження пустоти у голові, хвора більш охоче вступає до мовного контакту, відмічає покращення самопочуття.

За даними лабораторного обстеження концентрація СМ у сироватці хворої Н. через 1 місяць з моменту початку проведення профілактики склав 1,58г/л, рівень СІФ у крові в цей період обстеження був 1,82 МО/мл, через 2 місяці з моменту початку профілактики загострення ПШ рівень СМ у сироватці знизився до 1,08г/л та концентрація у

крові СІФ збільшилася до 2,28г/л, та через 3 місяця з моменту початку проведення профілактики загострення ПШ концентрація СМ у сироватці крові зменшилася до 0,95г/л та рівень СІФ у крові збільшився до 2,63 МО/мл. Таким чином, відмічена чітко виражена тенденція до зменшення показника СМ, що свідчить про зниження проявів "метаболічної" інтоксикації, та одночасно збільшувався рівень СІФ у крові, що дозволяє відмітити позитивну динаміку з боку інтерференового статусу організму.

При диспансерному обстеженні протягом 1 року відмічено відсутність загострень ПШ. Психічний стан хворої весь цей період залишався задовільним, за клінічними даними мала місце стійка та тривала ремісія шизофренічного процесу.

Заключні дані обстеження хворих на ПШ узагальнені в таблиці 2.

Таблиця 2

| Вивчені показники | Способи профілактики загострень ПШ | | Р |
|------------------------|------------------------------------|---------------------------|--------|
| | Найближчий аналог (n=68) | заявлений (n=68) | |
| частота загострень | $\frac{23}{33,8 \pm 3,1}$ | $\frac{3}{4,6 \pm 1,1}$ | <0,001 |
| відсутність загострень | $\frac{45}{66,2 \pm 3,9}$ | $\frac{62}{95,4 \pm 4,6}$ | <0,05 |

З таблиці 2 видно, що при використанні заявленого способу профілактики загострень ПШ суттєво знижується частота загострень ($P < 0,001$), та в більшості випадків відмічається відсутність загострень шизофренічного процесу внаслідок досягнення стійкої та тривалої ремісії ПШ у обстежених хворих.

Отже, отримані дані свідчать про достатню ефективність заявленого способу профілактики

загострень ПШ, який суттєво перевищує ефективність профілактики загострень, що відмічається при застосуванні відомого способу-найближчого аналогу. Таким чином, заявлений спосіб суттєво перевищує за ефективністю відомий спосіб-найближчий аналог. Заявлена корисна модель не потребує коштовних та дефіцитних реактивів та обладнання, а тому може бути рекомендована для поширеного використання в клінічній практиці.