



УКРАЇНА

(19) UA (11) 42533 (13) A

(51) 7 A61B5/00, A61B5/091, A61B5/093,
A61K38/00, A61K38/22МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЗАГОСТРЕНЬ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

(21) 2001032078

(22) 29 03 2001

(24) 15 10 2001

(33) UA

(46) 15 10 2001, Бюл. № 9, 2001 р

(72) Яшина Людмила Олександрівна, Гогунська Ін-
на Володимирівна, Ігнат'єва Вікторія Ігорівна(73) ІНСТИТУТ ФІЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІ
ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НА-
УК УКРАЇНИ, UA

(57) Спосіб лікування загострень бронхіальної ас-
тми, що полягає у введенні інгаляційного кортико-
стероїду, який відрізняється тим, що визначають
величину пікової об'ємної швидкості видиху і при її
значенні 80-50% відносно належних величин при-
значають індивідуальну оптимальну дозу цього
препарату протягом 7-10 днів з подальшим зни-
женням дози до підтримуючої

Винахід відноситься до медицини, а саме до
пульмонології, - і може бути застосований для лі-
кування загострень бронхіальної астми у дорос-
лих

На сьогодні загострення бронхіальної астми,
які проявляються збільшенням частоти і зростан-
ням важкості нападів задухи, є основною причи-
ною смерті від бронхіальної астми. Загострення
хвороби можуть бути зумовленими різними причи-
нами, які іноді неможливо уникнути (вірусні інфек-
ції, контакт з подразнюючими речовинами). При
невчасному і неадекватному лікуванні загострення
бронхіальної астми набувають тяжкого перебігу,
ускладнюються, що значно погіршує прогноз ліку-
вання і потребує великих матеріальних затрат на
лікування і реабілітацію хворих. Своєчасне вияв-
лення, адекватна оцінка важкості стану та відпові-
дна терапія - важлива задача лікування хворих з
загостренням бронхіальної астми.

Відомий спосіб лікування загострень бронхі-
альної астми, який полягає у призначенні систем-
них кортикостероїдів (дексаметазону, преднізоло-
ну), бета-2-агоністів короткої дії, теофіліну (див.
Chechani V. Corticosteroids in asthma // J. Assoc.
Acad. Minor Phys. - 1991 - V. 2 - № 3 - P. 109-
117). Така терапія потребує постійного моніторингу
в умовах стаціонару. Однак застосування систем-
них стероїдів призводить до небажаних системних
ефектів, має обмеження у хворих з високою гіпер-
тензією, цукровим діабетом (особливо, стероїд-
ним), глаукомою, вагітних жінок, дітей.

В останні роки з'явилися відомості про позити-
вну роль інгаляційних кортикостероїдів у відносно
високих дозах у хворих цієї категорії. Ефективність
застосування інгаляційних кортикостероїдів дослі-
джувалась у пацієнтів, що лікуються в режимі ба-

зисної терапії, тобто постійно їх застосовують. У
таких пацієнтів при наявності клінічних ознак заго-
стрення підвищується доза інгаляційних кортико-
стероїдів вдвічі, в порівнянні з базисною терапією.

Як прототип обраний спосіб лікування заго-
стрень бронхіальної астми, який передбачає засто-
сування інгаляційного кортикостероїду, наприклад,
будезоніду або флутиказону пропіонату в подвоє-
ній дозі, по відношенню до дози, яка застосовува-
лась при базисній терапії (див. Effect of inhaled
formoterol and budesonide on exacerbations of
asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing
Therapy (FACET) International Study Group / RA
Pauwels, CG Lofdahl, DS Postma, AE Tattersfield,
P. O'Byrne, PJ Barnes, A Ullman // N. Engl. J. Med. -
1997 - V. 337 - № 20 - P. 1405-1411).

До недоліків способу слід віднести

- відсутність універсальних критеріїв як для по-
двоєння дози інгаляційного кортикостероїду, так і
до її зменшення,

- неможливість застосовувати це лікування у
хворих, які не лікувались цими препаратами у
режимі базисної терапії (відсутня початкова доза
інгаляційних стероїдів, яку потрібно подвоювати),

- відсутність ефекту у частини пацієнтів, для
яких подвоєної дози не досить для ліквідації за-
гострення,

- висока частота місцевих побічних реакцій від
застосування високих доз тривалий час - канди-
дамікоз ротової порожнини, захриплість голосу.

Тобто основною причиною невисокої ефектив-
ності щодо інгаляційної кортикостероїдної терапії
при лікуванні загострень бронхіальної астми є від-
сутність критеріїв до призначення відповідної до-
жкості загострення дози. Через відсутність кри-
теріїв до зменшення дози, інгаляційні кортикосте-

(19) UA (11) 42533 (13) A

роїди для запобігання загострення бронхіальної астми застосовуються у високих дозах тривалий час (місяць і довше), що призводить до високої частоти місцевих побічних реакцій

В основу винаходу поставлене завдання удосконалити спосіб лікування загострень бронхіальної астми, в якому шляхом призначення оптимальної індивідуальної дози інгаляційного кортикостероїду за встановленими клінічними та функціональними критеріями відповідно до важкості загострення з подальшим її зниженням за визначеною схемою досягають підвищення ефективності лікування за рахунок більшого числа хворих, у яких відбувається ліквідація загострення бронхіальної астми, що проявляється значним покращанням або нормалізацією показників функції зовнішнього дихання і зникненням або зменшенням клінічних симптомів астми, а також зменшення частоти місцевих побічних проявів інгаляційної кортикостероїдної терапії

Поставлене завдання вирішується тим, що у способі лікування загострень бронхіальної астми, що полягає у введенні інгаляційного кортикостероїду, згідно з винаходом, визначають величину пікової об'ємної швидкості видиху і при її значенні 80-50% відносно належних величин, призначають індивідуальну оптимальну дозу цього препарату протягом 7-10 днів з подальшим зниженням дози до підтримуючої

Дослідним шляхом, в процесі терапії загострень бронхіальної астми було встановлено, що при легкому загостренні, якому відповідають значення пікової об'ємної швидкості видиху (ПОШвид) 80-76% відносно належних величин, будезонід ефективний (ліквідує загострення у 95% хворих) в дозі 1200 мкг/добу, а флютиказону пропіонат - в дозі 500 мкг/добу, при значенні ПОШвид 75-70%, ці препарати ефективні в дозах, відповідно, 1400 мкг/добу і 625 мкг/добу, при ПОШвид 66-69%, відповідно, 1600 мкг/добу і 750 мкг/добу. При тяжкому загостренні, якому відповідають значення ПОШ 65-60%, будезонід ефективний в дозі 1800 мкг/добу, а флютиказону пропіонат - в дозі 1000 мкг/добу, при ПОШвид 50-59%, відповідно, в дозі 2000 мкг/добу і 1200 мкг/добу. Критерієм зниження дози до підтримуючої було відновлення знижених показників функції зовнішнього дихання - ПОШвид до 77-88%, об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1) до 77-88% і зникнення або зменшення симптомів астми за бальною шкалою, так щоб загальний астма рахунок симптомів не перевищував 4 балів (нічна астма - 0, ранкова скутість - 0, денна астма - 1, кашель протягом дня - 1, кількість інгаляцій швидкодіючих бронхолітиків - 2). У 95% хворих ці показники відновлювались при застосуванні інгаляційних кортикостероїдів (будезоніду чи флютиказону пропіонату) в зазначених вище дозах при легкому загостренні через 7 днів, при тяжкому загостренні - через 10 днів. Дослідним шляхом також було встановлено, що для запобігання погіршення стану хворих за показниками функції зовнішнього дихання і симптомами астми при зниженні дози (загострення на фоні лікування), дозу інгаляційних кортикостероїдів необхідно зменшувати поступово. Зниження дози на $\frac{1}{4}$ після відновлення показників функції зовнішнього дихання у 100% хворих не призводило до загос-

трення астми, на відміну від інших варіантів зниження дози. Тому ми застосували в запропонованій схемі зниження дози на $\frac{1}{4}$ через 7-10 днів. Продовження лікування цими дозами сприяло подальшому покращанню показників функції зовнішнього дихання до норми. ПОШвид - 100-90%, ОФВ1 - 100-90%, зникнення симптомів астми з загальним астма рахунком 2-3 бали. В результаті спостереження за хворими встановлено, що зниження дози в 2 рази через 4 тижні не призводило до погіршення показників функції зовнішнього дихання і відновлення симптомів астми.

Спосіб здійснюють таким чином

Для лікування загострень бронхіальної астми застосовують індивідуальні оптимальні дози інгаляційних кортикостероїдів згідно з важкістю загострення. При легкому загостренні, якому відповідають значення пікової об'ємної швидкості видиху (ПОШвид) 80-65% від належних значень, при значенні ПОШвид 80-76% будезонід застосовують в дозах 1200 мкг/добу, а флютиказону пропіонат - 500 мкг/добу, при значенні ПОШ 75-70%, відповідно, 1400 мкг/добу і 625 мкг/добу, при значенні ПОШвид 66-69%, відповідно, 1600 мкг/добу і 750 мкг/добу протягом 7 днів, після чого дози зменшують на $\frac{1}{4}$ і лікують ще 4 тижні, після чого дозу зменшують в 2 рази до підтримуючої. При важкому загостренні, якому відповідають ПОШвид 65-50% від належних значень, при значенні ПОШвид 65-60% будезонід вводять в дозах 1800 мкг/добу, а флютиказону пропіонат - 1000 мкг/добу, при значенні ПОШвид 59-50%, відповідно, 2000 мкг/добу і 1250 мкг/добу протягом 10 днів, після чого дози зменшують на $\frac{1}{4}$ і лікують ще 4 тижні, після чого дозу зменшують в 2 рази до підтримуючої.

Наводимо конкретні приклади здійснення способу

Приклад 1 (за способом-прототипом) Хвора Ч, амбулаторна карта № 1452, 38 років, з'явилась на прийом до алерголога міської лікарні № 1 м. Мелітополя 17.04.2000 р. з приводу загострення бронхіальної астми. При обстеженні у хворої встановлене легке загострення. ПОШвид - 72%, ОФВ1 - 70%, нічні симптоми - 1 бал, денні симптоми - 3 бали, ранкова скутість - 1 бал, кашель протягом дня - 2 бали, кількість інгаляцій швидкодіючих бронхолітиків - 6, загальний астма рахунок - 13. Хвора отримувала при базисній терапії 800 мкг/добу будезоніду. Хворій призначене наступне лікування: подвоєна доза будезоніду до 1600 мкг/добу. Стан хворої поліпшився через 3 дні - зменшились симптоми астми, а через 7 днів нормалізувався ПОШвид - 86%, ОФВ1 - 80%, нічні симптоми - 0 балів, денні симптоми - 1 бал, ранкова скутість - 0 балів, кашель протягом дня - 0 балів, кількість інгаляцій швидкодіючих бронхолітиків - 2, загальний астма рахунок - 3. Терапію будезонідом в дозі 1600 мкг/добу продовжували місяць, після чого дозу зменшили в 2 рази. Через 5 тижнів хвора скаржилась на кандидамікоз ротової порожнини, який розвинувся внаслідок тривалого застосування будезоніду в високій дозі 1600 мкг/добу.

Приклад 2 (за способом-прототипом) Хвора Ф, амбулаторна карта № 11549, 51 рік, з'явилась на прийом до алерголога міської лікарні № 1 м. Мелітополя 04.09.2000 р. з приводу загострення

бронхіальної астми. При обстеженні у хворої встановлене тяжке загострення. ПОШвид - 52%, ОФВ1 - 61%, нічні симптоми - 3 бали, денні симптоми - 3 бали, ранкова скутість - 3 бали, кашель протягом дня - 2 бали, кількість інгаляцій швидкодіючих бронхолітиків - 10, загальний астма рахунок - 21. Хвора отримувала при базисній терапії 400 мкг/добу будезоніду. Хворій призначене наступне лікування будезонід в дозі 800 мкг/добу (подвоєна доза по відношенню до дози базисної терапії). Стан хворої залишався незадовільним протягом 5 днів, вираженість симптомів залишалась такою ж, значення показників ОФВ1 і ПОШвид були на тому ж рівні. Лікування визнане неефективним, хвора була госпіталізована, їй призначений системний кортикостероїд дексаметазон в дозі 12 мг, після 7 днів лікування стан хворої покращився і через 2 тижні нормалізувався. Але при переході на базисну терапію інгаляційними кортикостероїдами, показники функції зовнішнього дихання знову погіршилися, з'явилися симптоми бронхіальної астми, хоча вони були менш виражені, ніж при першому загостренні. Хвора була виписана із стаціонару через 4 тижні у відносно задовільному стані. ПОШвид - 72%, ОФВ1 - 71%, нічні симптоми - 1 бал, денні симптоми - 2 бали, ранкова скутість - 1 бал, кашель протягом дня - 2 бали, кількість інгаляцій швидкодіючих бронхолітиків - 6, загальний астма рахунок - 12.

Приклад 3 (за способом, що пропонується). Хвора Щ., амбулаторна карта № 1227, 27 років, з'явилась на прийом до алерголога міської лікарні № 1 м. Мелітополя 11.05.2000 р з приводу загострення бронхіальної астми. При обстеженні у хворої встановлене легке загострення. ПОШвид - 74%, ОФВ1 - 72%, нічні симптоми - 1 бал, денні симптоми - 2 бали, ранкова скутість - 1 бал, кашель протягом дня - 2 бали, кількість інгаляцій швидкодіючих бронхолітиків - 6, загальний астма рахунок - 12. Хвора отримувала при базисній терапії 800 мкг/добу будезоніду. Хворій призначене наступне лікування: доза будезоніду 1400 мкг/добу. Стан хворої поліпшився через 3 дні - зменшилися симптоми астми, а через 7 днів нормалізувався. ПОШвид - 88%, ОФВ1 - 84%, нічні симптоми - 0 балів, денні симптоми - 1 бал, ранкова скутість - 0 балів, кашель протягом дня - 0 балів, кількість інгаляцій швидкодіючих бронхолітиків - 2, загальний астма рахунок - 3. Дозу будезоніду зменшили на 1/4 до 1000 мкг/добу. Стан хворої зберігався задовільним і через 4 тижні дозу будезоніду зменшили до 500 мкг/добу. Через 2 місяці стан хворої залишався задовільним, скарг не було. Переносимість інгаляційної кортикостероїдної терапії була задовільною.

Приклад 4 (за способом, що пропонується). Хворий О., амбулаторна карта № 1279, 40 років з'явився на прийом алерголога міської лікарні № 1 м. Мелітополя 10.04.2000 р з приводу загострення бронхіальної астми. При обстеженні у хворого встановлене тяжке загострення. ПОШвид - 50%, ОФВ1 - 56%, нічні симптоми - 3 бали, денні симптоми - 3 бали, ранкова скутість - 3 бали, кашель протягом дня - 3 бали, кількість інгаляцій швидкодіючих бронхолітиків - 10, загальний астма рахунок - 22. Хворий отримував при базисній терапії 600 мкг/добу будезоніду. Хворому призначене на-

ступне лікування будезонід в дозі 2000 мкг/добу. Стан хворого почав покращуватись з 3-го дня лікування і через 7 днів симптоми бронхіальної астми значно зменшилися, покращилися показники функції зовнішнього дихання. ПОШвид - 78%, ОФВ1 - 80%, нічні симптоми - 1 бал, денні симптоми - 2 бали, ранкова скутість - 1 бал, кашель протягом дня - 0 балів, кількість інгаляцій швидкодіючих бронхолітиків - 4, загальний астма рахунок - 8. Тобто стан хворого покращився на 14 балів за астма рахунком. Хворому зменшена доза будезоніду до 1400 мкг/добу. Через 2 тижні лікування стан хворого майже нормалізувався. ПОШвид - 88%, ОФВ1 - 86%, нічні симптоми - 0 балів, денні симптоми - 1 бал, ранкова скутість - 0 балів, кашель протягом дня - 0 балів, кількість інгаляцій швидкодіючих бронхолітиків - 2, загальний астма рахунок - 3. Ще через тиждень стан хворого залишався задовільним, загальний астма рахунок залишався 3 бали, доза будезоніду зменшена до 700 мкг/добу, тобто доза базисної терапії. При подальшому спостереженні за хворим протягом 3-х місяців загострень бронхіальної астми не було.

Приклад 5 (за способом, що пропонується). Хвора З., амбулаторна карта № 1607, 29 років, з'явилась на прийом алерголога міської лікарні № 1 м. Мелітополя 15.04.2000 р з приводу загострення бронхіальної астми. При обстеженні у хворої встановлене легке загострення. ПОШвид - 74%, ОФВ1 - 72%, нічні симптоми - 1 бал, денні симптоми - 2 бали, ранкова скутість - 1 бал, кашель протягом дня - 2 бали, кількість інгаляцій швидкодіючих бронхолітиків - 6, загальний астма рахунок - 12. Хвора ніколи не отримувала інгаляційних кортикостероїдів в режимі базисної терапії. За способом-прототипом хвору лікувати не можна через відсутність початкової дози інгаляційних кортикостероїдів. За існуючими методами лікування хвору належало б госпіталізувати і призначити системні стероїди, до яких у неї протипоказання цукровий діабет. Згідно з винаходом хворій призначене наступне лікування: призначений флютиказону пропіонат в дозі 625 мкг/добу. Стан хворої поліпшився через 2 дні - зменшилися симптоми астми, а через 7 днів нормалізувались. ПОШвид - 88%, ОФВ1 - 90%, нічні симптоми - 0 балів, денні симптоми - 1 бал, ранкова скутість - 0 балів, кашель протягом дня - 0 балів, кількість інгаляцій швидкодіючих бронхолітиків - 2, загальний астма рахунок - 3. Дозу флютиказону пропіонату зменшили на 1/4 до 500 мкг/добу. Стан хворої зберігався задовільним і через 4 тижні дозу флютиказону пропіонату зменшили до 250 мкг/добу. Через 2 місяці стан хворої залишався задовільним, скарг не було. Переносимість інгаляційної кортикостероїдної терапії була задовільною.

Запропонований спосіб лікування був застосований у 40 пацієнтів з загостренням бронхіальної астми (основна група). Контролем ефективності запропонованого способу були 20 хворих з загостренням бронхіальної астми, яких лікували за способом-прототипом (контрольна група).

При застосуванні способу лікування загострення бронхіальної астми, в якому будезонід і флютиказону пропіонат застосовують у подвоєних дозах по відношенню до базисної терапії протягом 1-го місяця, отриманий позитивний ефект (ліквіда-

ція загострення), що проявлялося нормалізацією показників функції зовнішнього дихання і зникненням симптомів астми у 60% хворих (решту хворих через неефективність терапії перевели на системні кортикостероїди), у 4 (25%) хворих з числа тих, що лікувались інгаляційними кортикостероїдами були місцеві побічні реакції. При застосуванні інгаляційних кортикостероїдів будезоніду і флютиказону пропіонату у індивідуальних оптимальних дозах згідно з важкістю загострення, відповідно, 1200-2000 мкг/добу і 500-1200 мкг/добу ліквідація загострення досягнута у 95% хворих, побічні місцеві ефекти були у 2 (5%) хворих, на відміну від прототипу. Крім цього, темпи ліквідації загострення були більш швидкими у хворих, які лікувались за запропонованим способом. Результати лікування за даними функції зовнішнього дихання (ФЗД) і клінічними симптомами загострення наведені в табл. 1 і 2.

Як свідчать дані табл. 1-2, в результаті застосування будезоніду і флютиказону пропіонату в індивідуальних дозах, відповідних важкості загострення бронхіальної астми, ефективність лікування значно вище, ніж при застосуванні способу-прототипу, в якому використовують подвоєні дози цих препаратів по відношенню до доз базисної терапії. Ефективність лікування була вищою за всіма симптомами загострення - денними, нічними симптомами астми, ранковою скутістю, кількістю інгаляцій швидкодіючих бронхолітиків і загального астма рахунку. Темпи зменшення симптомів загострення швидші у хворих, які лікувались індивідуальними дозами, ніж за способом-прототипом. Така ж закономірність виявляється і при зіставленні показників функції зовнішнього дихання ПОШ і ОФВ1, значення яких на початку лікування в обох групах не відрізнялись, але вже з першої неділі лікування показники в групі, що лікувались індивідуальними дозами, значно покращились, у порівнянні з хворими, що лікувались подвоєними дозами будезоніду і флютиказону. Тобто спосіб, що пропонується, має переваги за ефективністю і переносністю (частота побічних ефектів), ніж спосіб-прототип.

20 хворих основної групи ніколи не лікувались інгаляційними кортикостероїдами в режимі базисної терапії (тобто не мали початкової дози). Всі ці хворі за існуючими підходами лікування загострення бронхіальної астми повинні лікуватись системними стероїдами в умовах стаціонару. Ми застосували у них інгаляційні кортикостероїди за розробленим способом згідно з важкістю загострення і отримали у 95% позитивний ефект - ліквідацію загострення. Лікування цих хворих за способом, що пропонується, в амбулаторних умовах дало значний економічний ефект, тому що були заощаджені кошти на лікування ліжко. До того ж у 4 з 40 хворих (10%) були протипоказання до призначення системних стероїдів - цукровий діабет і гіпертонічна хвороба.

На відміну від способу прототипу новий спосіб дозволяє

- призначати інгаляційні кортикостероїди в індивідуальних оптимальних дозах на підставі розроблених критеріїв за показником пікової об'ємної швидкості видиху і знижувати її до підтримуючої, також керуючись цими критеріями,
- застосовувати інгаляційні кортикостероїди для терапії загострень бронхіальної астми у хворих, які не лікувались цими препаратами у режимі базисної терапії (відсутня початкова доза інгаляційних стероїдів, яку можливо подвоювати),
- на 35% підвищити ефективність лікування за рахунок ліквідації загострення бронхіальної астми,
- на 20% зменшити частоту небажаних побічних ефектів.

Перевагою даного способу є також те, що хворих лікують амбулаторно, за рахунок чого заощаджуються значні кошти на лікування ліжко.

Таким чином, спосіб, що пропонується, може знайти широке застосування в закладах практичної охорони здоров'я алергологічного і пульмонологічного профілю.

Таблиця 1

Динаміка симптомів у хворих з загостренням бронхіальної астми під час лікування, бали

Симптом астми	До лікування		Після початку лікування					
	Контроль-на група	Основна група	1-й тиждень		3-й тиждень		5-й тиждень	
			Контроль-на група	Основна група	Контроль-на група	Основна група	Контроль-на група	Основна група
Нічна астма	2,8±0,1	2,7±0,1	2,1±0,2	1,5±0,1*	1,5±0,1	0,7±0,1*	1,1±0,1	0,2±0,1*
Ранкова скутість	1,8±0,2	1,9±0,1	1,4±0,1	1,0±0,1*	0,8±0,1	0,1±0,05*	0,8±0,1	0,1±0,01*
Денна астма	2,7±0,1	2,9±0,1	2,0±0,1	1,5±0,1*	1,5±0,1	0,7±0,01*	1,1±0,1	0,2±0,1*
Кількість інгаляцій швидкодіючих бронхолітиків	10,9±0,5	11,1±0,3	8,5±0,3	6,4±0,2*	6,7±0,1	4,5±0,2*	4,2±0,1*	1,2±0,1*
Загальний астма рахунок	18,2±0,2	18,6±0,1	14,0±0,1	10,4±0,2*	10,5±0,1	6,0±0,1	6,8±0,1*	0,3±0,1*

Примітка * - $p < 0,05$ по відношенню до способу прототипу

Таблиця 2

Динаміка показників ФЗД і пікфлоуметрії під час лікування

Симптом астми	До лікування		Після початку лікування					
	Контроль-на група	Основ-на група	1-й тиждень		3-й тиждень		5-й тиждень	
			Контроль-на група	Основ-на група	Контроль-на група	Основ-на група	Контроль-на група	Основ-на група
ОФВ ₁ , % від належних значень	64,9±3,9	67,2±3,8	74,7±4,1	84,9±3,9*	77,6±4	86±3,8*	80,5±4,2	88,1±4,1*
ПОШвид, % від належних значень	62,1±4,4	61,3±3,9	81,3±4,1	85,6±5,6*	84,8±4,2	95,6±4,1*	90,1±3,4	98,5±3,3

Примітка * - $p < 0,05$ по відношенню до способу прототипу

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2002 р. Формат 60x84 1/8
Обсяг _____ обл.-вид арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180
(044) 268-25-22
