



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **81630** (13) **U**

(51) МПК (2013.01)

A61K 35/00

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 14608	(72) Винахідник(и): Суворова-Григорович Ганна Олександрівна (UA), Шурма Ігор Михайлович (UA)
(22) Дата подання заявки: 20.12.2012	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.07.2013	(73) Власник(и): Суворова-Григорович Ганна Олександрівна, вул. Оборонна, 7, кв. 17, м. Луганськ, 91005 (UA), Шурма Ігор Михайлович, вул. Клапцова, 52, кв. 46, м. Харків, 61010 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.07.2013, Бюл.№ 13	

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ДОРΟΣЛИХ ХВОРИХ З ПОСТТРАВМАТИЧНИМИ СТРЕСОВИМИ РОЗЛАДАМИ

(57) Реферат:

Спосіб лікування дорослих хворих з посттравматичними стресовими розладами включає введення антидепресантів групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну й засобів анксиолітичної терапії. При цьому як анксиолітичний засіб вводять гліцин.

UA 81630 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до психіатрії.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана зі значним поширенням за останні роки так званих посттравматичних стресових розладів (ПТСР), які, згідно останньої редакції міжнародної класифікації хвороб (МКХ-10), є відставленою чи затяжною реакцією на виключно потужну, але нетривалу травматичну подію, що загрожує психічній або фізичній цілісності людини (природна чи техногенна катастрофа, нещасний випадок, участь у бойових діях, злочинний замах та інше), або передбачають різку зміну соціального становища чи оточення. ПТСР виникає після латентного періоду (від кількох тижнів до шести місяців) і клінічно характеризується повторними переживаннями психотравми у вигляді нав'язливих спогадів, жахливих сновидінь, фантазій та уявлень; як фон останніх спостерігаються почуття "зацепленості" й емоціональної притупленості, соціальної відчуженості, знижена реакція на те, що оточує, уникнення ситуацій, що нагадують про психотравму, гострі епізоди страху, паніки, агресії, викликані несподіваними спогадами про психотравму чи реакцію на неї; підвищенням вегетативної збудженості, порушеннями сну, реакціями переляку. Тому розробка ефективних способів лікування хворих з наявністю ПТСР важлива для клінічної практики.

Відомий спосіб лікування дорослих хворих з ПТСР шляхом введення їм підтримуючих добових доз трициклічних антидепресантів (ТЦА), а саме амітриптиліну в дозі 0,05-0,1 г на добу [Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных (Руководство для врачей). - М.: Медицина, 1981.-496 с.].

Однак цей спосіб не забезпечує достатнього терапевтичного ефекту в більшості хворих, особливо при частих загостреннях захворювання, а також не сприяє формуванню якісних ремісій, викликає розвиток значних побічних ефектів, що пов'язані з холінолітичною дією антидепресантів групи ТЦА.

Існує також спосіб лікування дорослих хворих з ПТСР, який включає введення їм, поряд із підтримуючими дозами антидепресантів групи ТЦА, так званих "малих" нейпролептиків, а саме соннапаксу або флюанксолу [Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. - М.: Медицина, 1996.-217 с.].

Цей спосіб виявився більш ефективним, ніж попередній, однак при його використанні у хворих відмічаються підпорогові тимопатичні коливання, зберігаються зловживання психоактивними речовинами, звуження соціального функціонування, а також побічні дії препаратів у вигляді розвитку екстрапірамідних порушень.

Тому був запропонований спосіб лікування дорослих хворих з ПТСР, що передбачає введення їм, у періоді загострення симптоматики, комбінації антидепресантів групи селективних інгібіторів зворотнього захоплення серотоніну (СІЗЗС) (стимулотон, флуоксетин) і засобів анкіолітичної терапії - похідних бензодіазепінів (феназепаму, гідазепаму, хлордіазепоксиду) у середньотерапевтичних дозах [Смулевич А.Б., Ротштейн В.Г. Психогенные заболевания. - М.: Медицина, 2001.-256 с.].

Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих і тому вибраний як найближчий аналог.

До недоліків найближчого аналога належить те, що введення великих доз препаратів групи СІЗЗС, при тривалому застосуванні останніх, часто викликає явища серотонінергічного синдрому й посилення соматичних симптомів у хворих з ПТСР. До того ж, використання похідних бензодіазепіну протягом тривалого часу призводить у подальшому до виникнення синдромів залежності, відміни й сприяє розвитку резистентності до психофармакотерапії, що проводиться, і внаслідок цього до зменшення ефективності лікування.

Задачею корисної моделі було підвищення ефективності існуючого способу лікування дорослих хворих з ПТСР, а саме запобігання виникнення коливань настрою, нав'язливих спогадів, уявлень і сновидінь, зловживань психоактивними речовинами й водночас формування стійких якісних ремісій хвороби з відновленням соціальної адаптації.

Поставлена задача вирішується шляхом введення дорослим хворим з ПТСР у періоді лікування поряд з антидепресантами групи СІЗЗС у терапевтичних дозах як сучасного препарату анкіолітичної дії гліцину.

Гліцин - засіб із метаболічною дією, що нормалізує й активує процеси захисного гальмування в центральній нервовій системі, зменшує психоемоційну напругу. Гліцин характеризується гліцин- і ГАМК-ергічною, альфа1-адреноблокуючою, антиоксидантною, антитоксичною й седативною дією, регулює діяльність глутаматних (NMDA) рецепторів, за рахунок чого препарат здатний: зменшувати психоемоційну напругу, агресивність, конфліктність, вегето-судинні розлади й токсичну дію алкоголю, покращувати соціальну адаптацію, настрій та працездатність, нормалізувати сон. Гліцин виробляється фармацевтичною промисловістю Росії (медичний науково-виробничий комплекс "Біотіки") і є в достатній кількості в аптечній мережі України, тому цей препарат може без яких-небудь

труднощів використовуватися при реалізації запропонованої корисної моделі. Гліцин зареєстрований в Україні як фармакологічний препарат, і дозволений до використання в клінічній практиці (Наказ МОЗ України № 739 від 13.10.09 р.; реєстраційне посвідчення № UA/2003/01/01).

Наша пропозиція щодо включення гліцину як анксиолітичного засобу, поряд з антидепресантами групи СІЗЗС у терапевтичних дозах, до комплексу лікування дорослих хворих з ПТСР базується на вперше встановленій авторами корисної моделі закономірності, яка полягає в прояві позитивних рис фармакологічної дії гліцину в плані нормалізації показників електричної активності мозку, а в клінічному плані сприяє покращанню емоційного стану пацієнтів, більш швидкій редукції obsесивних і компульсивних потягів, позитивно впливає на тривожно-ажитовану симптоматику й інсомнічні розлади. Саме комбінація антидепресантів групи СІЗЗС у терапевтичних дозах і гліцину в запропонованій схемі введення забезпечує максимальний позитивний ефект у плані редукції депресивної, вегетативної й залежної симптоматики у хворих з ПТСР, тому й схема введення гліцину, яка була розроблена в клініці досвідним шляхом, також входить до предмету корисної моделі. Раніше гліцин як анксиолітичний засіб при лікуванні ПТСР у дорослих хворих не використовувався.

Заявлений спосіб здійснюється таким чином. Дорослому хворому з ПТСР, який підлягає лікуванню виходячи з даних попереднього психопатологічного обстеження, вводять, поряд з антидепресантами групи СІЗЗС у середньотерапевтичних дозах, метаболічний препарат гліцин усередину 3 рази на добу по 1 таблетці (0,1 г) протягом 30-40 діб поспіль, у залежності від досягнутого ефекту.

При розробці заявленого способу було обстежено 2 групи дорослих хворих з ПТСР, які підлягали проведенню лікування, у віці від 18 до 55 років (57 чоловіків і 35 жінок). Основна група (47 осіб) отримувала лікування за допомогою заявленого способу (антидепресанти групи СІЗЗС + гліцин), група зіставлення (45 осіб) - за допомогою способу-найближчого аналога (антидепресанти групи СІЗЗС + похідні бензодіазепінів - феназепам, гідазепам). Обидві групи хворих з ПТСР, що знаходилися під наглядом, були рандомізовані за віком і статтю. У них переважали пацієнти з середнім ступенем важкості ПТСР і наявністю залежної симптоматики в анамнезі (F 43.1 стосовно МКХ-10).

До початку проведення лікування в обох групах обстежених пацієнтів спостерігалися коливання настрою в бік неспокійної субдепресії, повторні спогади про психотравму, нав'язливі думки, жахливі сновидіння, відчуття невпевненості в собі, зниження професійних навичок, порушення відносин у родині, стомлюваність, порушення уваги, збудження, загальмованість, безсоння або сонливість, зниження або підвищення апетиту, в окремих випадках, реакції уникання, соціальна відгородженість, зловживання спиртними напоями й іншими психоактивними речовинами (таблиця 1).

Таблиця 1

Психичні прояви у дорослих хворих з ПТСР до початку їх лікування (абс. і %)

Психопатологічні прояви	Групи хворих		Р
	основна (n=47)	зіставлення (n=45)	
коливання настрою	40/85,1±6,4	37/82,2±5,1	>0,05
відчуття невпевненості	34/72,3±6,0	33/73,3±3,5	>0,1
зниження професійних навичок	36/76,3±6,1	33/70,2±4,8	>0,1
стомлюваність	27/57,4±5,7	25/55,5±4,7	>0,1
порушення уваги	25/53,2±2,2	22/48,8±4,2	>0,1
збудження	12/25,5±3,8	10/22,2±1,7	>0,1
загальмованість	16/34±2,6	14/31,1±1,9	>0,1
безсоння	35/74,5±2,9	31/68,9±2,9	>0,1
сонливість	9/19,1±3,0	8/17,7±3,0	>0,05
зниження апетиту	11/23,4±2,8	10/22,2±2,8	>0,1
підвищення апетиту	7/14,9±2,2	6/13,3±2,1	>0,1
порушення відносин у родині	40/85,1±7,5	38/84,4±7,4	>0,1
нав'язливі спогади	41/87,2±1,9	38/84,5±1,8	>0,05
реакції уникання	38/80,8±3,7	36/76,5±3,7	>0,1
соціальна відгородженість	34/72,3±3,9	30/66,6±3,9	>0,1
компульсивний потяг	14/29,8±3,9	13/28,8±3,9	>0,1

Продовження таблиці 1

Психопатологічні прояви	Групи хворих		Р
	основна (n=47)	зіставлення (n=45)	
обсесивний потяг	17/36,2±3,9	15/33,3±3,9	>0,05

Примітки: у таблицях 1-4 стовпчик Р відображає ймовірність різниці між показниками в основній групі й групі зіставлення.

З таблиці 1 видно, що частота виявлення психопатологічних проявів у пацієнтів основної групи відносно групи зіставлення не мала виразної різниці ($P>0,1-0,05$), що свідчить про однакову вираженість основної симптоматики психічних проявів в обох групах, тобто про однакову ступінь важкості в них ознак невротичного синдрому з проявленнями соціальної дезадаптації.

В останні роки в зв'язку з подальшим розвитком електроенцефалографії (ЕЕГ), як допоміжного методу обстеження при різноманітних патологічних станах, значна увага приділяється використанню цього методу й для діагностики всіляких функціональних розладів. У наших дослідженнях для об'єктивізації функціональних змін у хворих з ПТСР ми використовували ЕЕГ із автоматичною комп'ютерною обробкою результатів. Аналіз включав характеристику всіх ритмів, зареєстрованих на ЕЕГ із оцінкою регулярності фонового ритму, рівномірності, частоти й амплітуди останніх, наявності зональних розбіжностей, синхронізації й латералізації ритму, наявності порушень реактивності, а також наявності чи відсутності патологічних коливань і пароксизмальної активності. У процесі проведення медичної реабілітації ми застосовували повторне електроенцефалографічне обстеження. Аналіз отриманих даних відображений в таблиці 2.

Таблиця 2

Значення показників ЕЕГ у хворих з ПТСР до проведення їм лікування

Показники ЕЕГ	Величина в півкулі			
	Основна група (n=47)		Група зіставлення (n=45)	
	Ліва	Права	Ліва	Права
Бета-ритм	0,15±0,02	0,16±0,01	0,14±0,02	0,13±0,01
Альфа-ритм	0,52±0,05	0,54±0,04	0,55±0,05	0,56±0,04
Тета-ритм	0,21±0,02	0,17±0,02	0,18±0,02	0,20±0,02
Дельта-ритм	0,11±0,01	0,13±0,02	0,10±0,01	0,11±0,02
Індекс пароксизмальної активності	1,12±0,70	1,97±0,90	1,14±0,70	1,92±0,90

20

У хворих як основної групи, так і групи зіставлення за перевагою альфа-ритму розрізняють чотири типи ЕЕГ, а саме: перший тип - ЕЕГ дезорганізована, з незначною перевагою альфа-ритму в потиличних областях, повільних хвиль у передніх проєкціях, бета-хвиль у всіх проєкціях, пароксизмальною активністю при гіпервентиляції у формі поодиноких коротких розрядів загострених повільних хвиль, гострих альфаподібних коливань; другий тип ЕЕГ є дезорганізованим типом, що характеризується поліморфізмом, а саме незначною перевагою повільних хвиль у всіх відведеннях, частіше тета-діапазону, альфа-ритм у вигляді фрагментів реєструється лише у потиличних областях, бета-коливання в помірній кількості є у фоновій записі, декілька зростають при гіпервентиляції, пароксизмальна активність реєструється при гіпервентиляції у вигляді поодиноких розрядів загострених повільних хвиль у всіх відведеннях, виражена незначно, ближче до помірної, типові форми епіактивності з'являються при гіпервентиляції, виражені незначно, представлені поодинокими гострохвильовими комплексами й гострими потенціалами; третій тип ЕЕГ характеризується явною перевагою повільних хвиль частіше тета-, рідше дельта-діапазону, редукцією альфа-ритму, значною кількістю швидких коливань, що нашаровуються на повільні хвилі, пароксизмальна активність виражена помірно, реєструється переважно при гіпервентиляції, подана у формі розрядів загострених повільних хвиль у всіх областях мозку, типові форми епіактивності з'являються при гіпервентиляції, представлені гострохвильовими комплексами; четвертий тип ЕЕГ - це десинхронізований тип, що характеризується перевагою значної кількості бета-коливань, що нашаровуються на

35

сплощені повільні хвилі, редукцією альфа-ритму. Перший та другий тип ЕЕГ характеризуються також наявністю білатерально-синхронних спалахів.

Після проведеного лікування в основній групі хворих спостерігалася позитивна динаміка в плані редукції клінічних проявів ПТСР. Так, у цій групі хворих відмічалася майже повне покращання настрою, зникнення нав'язливих психотравмуючих спогадів, уявлень, жажливих сновидінь, унікаючої поведінки, явищ ангедонії, стомлюваності, збудження або загальмованості, нормалізація апетиту й ваги. Хворі стали більш соціально активними, спокійніше ставилися до оточуючих, зменшився компульсивний та obsесивний потяг до психоактивних речовин (таблиця 3).

Таблиця 3

Психічні прояви у хворих з ПТСР після лікування (абс. і %)

Психопатологічні прояви	Групи хворих		Р
	Основна (n=47)	Зіставлення (n=45)	
коливання настрою	4/8,5±1,1	12/26,6±3,1	<0,05
відчуття невпевненості	3/6,4±0,8	8/17,7±2,3	<0,05
зниження професійних навичок	3/6,4±0,8	11/24,4±2,9	<0,05
стомлюваність	9/19,1±1,6	22/48,8±4,6	<0,05
порушення уваги	6/12,8±1,3	10/22,2±3,7	<0,05
збудження	1/2,1±0,2	5/11,1±2,7	>0,01
загальмованість	3/6,4±0,8	8/17,7±2,3	<0,01
безсоння	2/4,2±0,6	7/15,5±2,1	<0,05
сонливість	2/4,2±1,2	3/6,6±3,1	<0,05
зниження апетиту	6/12,8±1,3	7/15,5±3,7	<0,05
підвищення апетиту	2/4,2±0,6	5/11,1±2,1	<0,05
порушення відносин у родині	7/14,9±1,4	11/24,4±0,4	<0,05
нав'язливі спогади	3/6,4±0,2	6/13,3±1,7	<0,05
соціальна відгородженість	5/10,6±1,2	10/22,2±2,6	<0,05
реакції уникання	4/8,5±1,2	11/24,4±2,6	<0,05
компульсивний потяг	1/2,1±1,2	5/11,1±2,6	<0,05
obsесивний потяг	2/4,2±1,2	8/17,7±2,6	>0,01

У хворих групи зіставлення частота виявлення психопатологічних проявів також зменшувалася, однак була значно вище за аналогічні показники у хворих основної групи.

Крім того, у результаті проведеного лікування у хворих обох груп також мало місце значне поліпшення психічного стану, яке було більш виражене в основній групі хворих, що лікувалося за допомогою заявленого способу. У пацієнтів групи зіставлення після лікування утримувалися слабкість, швидка стомлюваність, періодичні жажливі сновидіння, спалахи страху, паніки, періодичні нав'язливі думки, епізоди зловживань психоактивними речовинами.

Нарешті, після проведеного лікування в основній групі хворих спостерігалася позитивна динаміка, що характеризувалася значним зменшенням явищ дезорганізації з формуванням регулярного альфа-ритму, стійких зональних розбіжностей та оптимізації відносної потужності спектра ритмів біоактивності головного мозку, зменшенням кількості гострих хвиль, значним зменшенням кількості генералізованих білатерально-синхронних спалахів гострих хвиль, відсутністю пароксизмальної активності. У хворих з третім типом ЕЕГ зменшилася кількість хвиль дельта-діапазону, спостерігався зсув у бік тета-хвиль, типові форми епіактивності редукувалися. У хворих із четвертим типом ЕЕГ значно збільшилась амплітуда повільних хвиль, зникла пароксизмальна активність (таблиця 4).

Таблиця 4

Значення показників ЕЕГ у хворих з ПТСР після проведення їм лікування

Показники ЕЕГ	Величина в півкулі			
	Основна група (n=47)		Група зіставлення (n=45)	
	Ліва	Права	Ліва	Права
Бета-ритм	0,10±0,02	0,11±0,01	0,11±0,02	0,12±0,01

Продовження таблиці 4

Показники ЕЕГ	Величина в півкулі			
	Основна група (n=47)		Група зіставлення (n=45)	
	Ліва	Права	Ліва	Права
Альфа-ритм	0,57±0,05	0,59±0,04	0,56±0,05	0,57±0,04
Тета-ритм	0,26±0,02	0,25±0,02	0,26±0,02	0,19±0,02
Дельта-ритм	0,6±0,01	0,8±0,02	0,09±0,01	0,09±0,02
Індекс пароксизмальної активності	-	-	0,99±0,70	1,04±0,90

У хворих групи зіставлення також відмічалася позитивна динаміка зі зниженням амплітуди активності протягом запису, переважанням альфа-ритму в потиличних областях, зниженням кількості бета-ритму (але в меншому обсязі), зменшилася кількість пароксизмальної неепілептиформної активності (з'являлася лише при гіпервентиляції, характеризувалася зональними розбіжностями), але при третьому типі зберігалася епілептиформна активність у вигляді поодиноких гострохвильових комплексів.

Таким чином, отримані дані свідчать про ефективність заявленого способу лікування хворих з ПТСР і його переваги відносно відомого способу-найближчого аналога, оскільки заявлений спосіб сприяє практично повній та більш швидкій нормалізації психоемоційного стану пацієнтів, зменшенню кількості, тривалості й вираженості загострень, у той час як при використанні відомого способу-найближчого аналога позитивна динаміка вказаних показників менш значуща (особливо ознак залежної поведінки) і повної їх нормалізації не відмічається.

Приводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

Приклад 1.

Хворий В., 21 рік, продавець, захворів після значного психоемоційного стресу (трагічна загибель батька в автомобільній катастрофі). Обстежений в умовах психоневрологічної клініки. Була встановлена наявність ПТСР (F 43.1 стосовно МКХ-10). Після виписки зі стаціонару хворий відмічав періодичні коливання настрою з тривогою, нав'язливі думки й спогади, відчуття невпевненості в собі й майбутньому, порушення відносин у родині, безсоння, соціальну відгородженість, почав зловживати спиртними напоями, перестав водити машину, користуватися громадським транспортом, відмічав у цих обставинах епізоди паніки, відчуття утрудненого дихання, страх смерті.

Хворому В. було призначено лікування у відповідності до заявленого способу, а саме, введення антидепресанту (флуоксетин усередину по 0,02 г на добу впродовж 3 місяців) та анксиолітичного засобу - гліцину всередину по 1 таблетці (0,1 г) 3 рази на добу протягом 30 діб поспіль без залежності від вживання їжі. Після проведеного лікування відмічалася редукція клінічних проявів ПТСР. Так, у ході лікування періодичні безсоння й порушення апетиту зникли через 14 діб, епізоди паніки, періодичні спогади й нав'язливі думки через 24 доби, коливання настрою через 29 діб.

Ніяких побічних ефектів від призначення відповідно заявленого способу гліцину не було виявлено. Отже, отримані дані свідчать про досягнення у хворого В. нормалізації емоційного стану й стійкої ремісії ПТСР до 30 доби, що свідчить про досягнення задачі корисної моделі.

Приклад 2.

Хвора П., 45 років, викладач математики, захворіла на ПТСР через 5 місяців після втрати роботи. Після виписки зі стаціонару відмічалися стомлюваність, порушення уваги, загальмованість, підвищення апетиту, порушення відносин у родині, невпевненість у собі й майбутньому, нав'язливі думки, спогади, порушення циркадних ритмів, безсоння, не може не приймати феназепам. Хворій було призначено лікування у відповідності до заявленого способу, а саме, введення антидепресанту (флуоксетин усередину по 0,02 г на добу впродовж 3 місяців) та анксиолітичного засобу - гліцину по 1 таблетці (0,1 г) 3 рази на добу протягом 40 діб без залежності від вживання їжі. У ході проведення лікування відмічалася редукція клінічних проявів ПТСР, спостерігалася відновлення соціального функціонування. Так, при проведенні лікування стомлюваність, загальмованість безсоння зникли на 20 добу, порушення уваги й підвищення апетиту - на 29 добу, слабкість, нав'язливі думки й спогади - на 37 добу.

Ніяких побічних ефектів від призначення відповідно заявленого способу гліцину не було виявлено. Отже, отримані дані свідчать про досягнення у хворої П. нормалізації психоемоційного стану й стійкої ремісії ПТСР до 40 діб, що також указує про досягнення задачі корисної моделі.

Отже, отримані дані свідчать про ефективність і перспективність використання заявленого способу лікування хворих з ПТСР. Спосіб корисний, оскільки сприяє більш швидкій редукції психопатологічної симптоматики й формуванню якісних і стійких ремісій в порівнянні з відомим способом-найближчим аналогом, у зв'язку з чим є можливість констатувати, що він має суттєві переваги відносно останнього. Клінічний досвід авторів корисної моделі показує, що введення гліцину в дозах і в строки, які вказані в заявці, добре переноситься хворими з ПТСР, не пригнічує їх психомоторну функцію й працездатність, не викликає в них залежність та інші небажані побічні ефекти.

Заявлений спосіб, до того ж, доступний для використання, тому що не потребує дефіцитних або коштовних ліків, він оснований на призначенні хворим з ПТСР комбінації препаратів, які є в достатній кількості в аптечній мережі України. Виходячи з цього, можна рекомендувати заявлений спосіб для поширеного використання в умовах психоневрологічних відділень, лікарень і диспансерів.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб лікування дорослих хворих з посттравматичними стресовими розладами, що включає введення антидепресантів групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну й засобів ансіолітичної терапії, який **відрізняється** тим, що як ансіолітичний засіб вводять гліцин.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що гліцин вводять усередину по 1 таблетці (0,1 г) 3 рази на добу протягом 30-40 днів поспіль, у залежності від досягнутого ефекту.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601