



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **104030** (13) **U**

(51) МПК (2015.01)

**A61K 31/14** (2006.01)

**A61K 38/00**

**A61P 11/00**

**A61P 31/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2015 06500**

(22) Дата подання заявки: **02.07.2015**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **12.01.2016**

(46) Публікація відомостей **12.01.2016, Бюл.№ 1**  
про видачу патенту:

(72) Винахідник(и):

**Дзюблик Олександр Ярославович (UA),  
Гуменюк Микола Іванович (UA),  
Недлінська Ніна Миколаївна (UA),  
Капітан Георгій Борисович (UA),  
Ячник Віталій Анатолійович (UA),  
Сухін Ростислав Євгенович (UA),  
Мухін Олександр Олександрович (UA),  
Денисова Ольга Василівна (UA)**

(73) Власник(и):

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "НАЦІОНАЛЬНИЙ  
ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ  
ІМ. Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ  
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ",  
вул. М. Амосова, 10, м. Київ, 03680 (UA)**

## (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ЗАГОСТРЕННЯМ ХРОНІЧНОГО БРОНХІТУ ВІРУСНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

(57) Реферат:

Спосіб лікування хворих із загостренням хронічного бронхіту вірусної етіології включає призначення антисептика декаметоксину і муколітика. Додатково щодня всередину призначають амінокислотий препарат L-аргініну аспартат у фармакопейно припустимій дозі та режимі.

**UA 104030 U**



Корисна модель належить до медицини, насамперед до пульмонології, та може бути використана для лікування хворих із загостренням хронічного бронхіту вірусної етіології.

Згідно із класифікацією, хронічний бронхіт (ХБ) - хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, яке характеризується наявністю продуктивного кашлю тривалістю 3 або більше місяців протягом 2 років при відсутності інших захворювань, які можуть викликати зазначені симптоми.

Характерною рисою хронічного бронхіту є виникнення загострення. Загострення хронічного бронхіту супроводжується посиленням кашлю, збільшенням кількості мокроти і зміною його характеру, підвищенням температури тіла, появою симптомів інтоксикації і втомлюваності. Відповідно до сучасних міжнародних консенсусів, основним принципом лікування загострення ХБ залишається муколітична та антибактеріальна і, при необхідності, бронходилатуюча та протизапальна терапії. Враховуючи, що у більшості пацієнтів з інфекційним загостренням (ІЗ) ХБ основним етіологічним чинником загострення є інфекція, особлива увага приділяється антибактеріальній терапії. Головною метою антибактеріального лікування загострення ХБ є елімінація (ерадикація) основних збудників респіраторної інфекції. Досягнення ерадикації збудників запобігає подальшому прогресуванню ушкодження бронхів та розвитку вторинної бактеріальної інфекції, що зменшує частоту загострення та подовжує термін між ними, тобто розриває хибне коло інфекційного процесу і поліпшує якість життя пацієнта.

Відомий спосіб лікування хворих із загостренням хронічного бронхіту (див. Левофлоксацин в лікуванні обострених хронического бронхита [Текст] /Дворецкий Л.И. [и др.] //Пульмонология и аллергология. - 2003. - № 3. - С. 22-24.), що ґрунтується на призначенні, в комплексній терапії загострення хронічного бронхіту, антибактеріального препарату левофлоксацину дозою 500 мг 1 раз на добу протягом 5-10 днів до покращання клініко-лабораторних ознак загострення.

Проте цей спосіб має такі недоліки:

- не враховані патогенетичні особливості перебігу загострення ХБ (порушення стану антиоксидантного захисту організму в результаті вірусної інфекції та загострення);
- не враховується етіопатогенна роль вірусних збудників у виникненні загострення ХБ (доцільність застосування антисептичного чи противірусного препарату);
- не враховується непереносимість лікування та наявність небажаних явищ.

Відомий також спосіб лікування хворих із інфекційним загостренням хронічного бронхіту із додаванням декаметоксину до комплексної терапії, що включає призначення муколітика та фізіотерапевтичні процедури (див. Результати експериментального і клінічного дослідження ефективності антисептичного препарату декасану [Текст] /Ковальчук З.П. [и др.] //Вісник Вінницького державного медичного університету. - 2002. - № 2. - С. 292-294.), вибраний як прототип. Декаметоксин призначають дозою 5-10 мл інгаляційно через небулайзер протягом 10 днів, з метою протимікробної дії на мікрофлору дихальних шляхів та протизапального впливу на слизові оболонки бронхів.

Однак, цей спосіб має такі недоліки:

- не враховані патогенетичні особливості перебігу загострення ХБ (порушення стану антиоксидантного захисту організму в результаті вірусної інфекції та загострення);
- ліквідація загострення спостерігається на 8-10 день.

Відомо, що одним із механізмів патогенезу хронічних запальних захворювань нижніх дихальних шляхів є дисфункція ендотелію, що може призводити до порушення мікроциркуляції в легенях. Крім цього, має місце розвиток системного запалення, що супроводжується зростанням концентрації С-реактивного білка, прозапальних цитокінів -IL-1 $\beta$ , -2, -6, TNF- $\alpha$ , активності матриксних металопротеїназ, інактивацією антипротеаз та активацією Т- і В-клітинних механізмів. Системне запалення призводить до інгібування системного ендотеліального синтезу оксиду азоту, може призводити до розвитку ендотеліальної дисфункції.

Зважаючи на це, хворому на фоні загальноприйнятої терапії доцільно додатково призначати фармакологічний засіб з антигіпоксичною, мембраностабілізуючою, цитопротекторною, антиоксидантною і дезінтоксикаційною дією. Цим вимогам відповідає амінокислота L-аргінін, що і стало підставою для її застосування в комплексній терапії хворих із загостренням хронічного бронхіту вірусної етіології.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалити спосіб лікування хворих із загостренням хронічного бронхіту вірусної етіології, в якому на тлі призначення антисептика декаметоксину і муколітика, додатково щоденно всередину призначають амінокислотний препарат L-аргініну аспартат для нормалізації перекисного окислення ліпідів та покращання стану антиоксидантного захисту організму, зникнення симптомів інтоксикації, катаральних змін носоглотки, припинення кашлю, виділення мокротиння і скорочення тривалості загострення.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі лікування хворих із загостренням хронічного бронхіту вірусної етіології, включає призначення антисептика декаметоксину і муколітика. Додатково щодня всередину призначають амінокислотний препарат L-аргініну аспартат у фармакопейно припустимій дозі та режимі.

5 Аргінін ( $\alpha$ -аміно- $\delta$ -гуанідиновалеріанова кислота) - лікарський засіб, що являє собою амінокислоту, яка належить до класу умовно незамінних амінокислот і є активним і різностороннім клітинним регулятором багаточисельних життєво важливих функцій організму, надає важливі протекторні ефекти в критичному стані організму ("Тівортін аспартат", реєстраційний № UA/9941/01/01 від 29.07.2014 до 29.07.2019).

10 Аргінін є субстратом для NO-синтази - ферменту, який каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах. Препарат активує гуанілатциклазу і підвищує рівень цГМФ в ендотелії судин, знижує активацію і адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез протеїнів адгезії VCAM-1 і MCP-1, запобігаючи, таким чином, утворенню і розвитку атеросклеротичних бляшок, пригнічує синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації і міграції гладком'язових клітин судинної стінки. Аргінін пригнічує також синтез асиметричного диметиларгініну - потужного ендогенного стимулятора оксидативного стресу. Препарат стимулює діяльність тимусу, який продукує Т-клітини, регулює вміст глюкози в крові під час фізичного навантаження, сприяє корекції кислотно-лужної рівноваги. Ця амінокислота є одним з основних субстратів у циклі синтезу сечовини в печінці.

20 Гіпоамоніємічний ефект реалізується шляхом активації перетворення аміаку в сечовину. Має гепатопротекторну дію завдяки антиоксидантній, антигіпоксичній і мембраностабілізуючій активності, позитивно впливає на процеси енергозабезпечення в гепатоцитах (див. L-аргінин с точки зрення доказательной медицины [Текст] /А.В. Бабушкина //Український медичний часопис. - 2009. - № 6 (74). - С. 1-6.).

25 В доступній нам літературі даних про застосування L-аргініну аспартату в лікуванні загострення хронічного бронхіту вірусної етіології немає.

Спосіб здійснюють таким чином.

Хворим із загострення хронічного бронхіту вірусної етіології призначають комбіновану терапію: антисептик декаметоксин і муколітик та додатково щодня всередину L-аргініну аспартат дозою 4 г на добу (по 5 мл (1 г) 4 рази на день) протягом 10 днів.

Наводимо конкретні приклади застосування способу.

Приклад 1 (за способом-прототипом).

35 Хвора Т., 20 років, госпіталізована у відділення неспецифічних захворювань легень ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України" (НІФП НАМНУ) із загостренням хронічного бронхіту (медична карта стаціонарної хворої № 2626). Діагноз клінічний: Хронічний бронхіт, фаза загострення. ГРВІ. ЛН 0 ст. Хр. гастрит, хр. синусит. Давність захворювання на ХБ 2 роки. Загострення ХБ виникло на 3 добу ГРВІ.

40 Для лікування загострення ХБ хворій призначали декаметоксин інгаляційно через небулайзер дозою 2,0 мл 3 рази на день протягом 10 днів, амброксол дозою 30 мг 3 рази на день протягом 10 днів.

Хворій проводили комплексне клініко-функціональне та лабораторне обстеження для визначення ступеню вираженості симптомів інтоксикації, катаральних змін носоглотки, інтенсивності кашлю, наявності мокротиння, його характеру, оцінювали аускультативні дані.

45 До початку лікування у хворої мали місце скарги на слабкість, підвищення температури тіла до 38,0 °С, катаральні зміни носоглотки, посилення кашлю (постійний інтенсивний кашель протягом доби), збільшення мокротиння слизово-гнійного характеру до 50 мл на день.

Після проведеного лікування зменшились симптоми інтоксикації, зникли катаральні зміни носоглотки, зменшились тривалість та інтенсивність кашлю (малоінтенсивний періодичний) та кількість харкотиння, яке набуло слизового характеру. Переносимість лікування була

50 задовільною.

Таким чином, внаслідок лікування було досягнуто:

- зменшення симптомів інтоксикації на 5 день;
- зникнення катаральних змін носоглотки на 4 день; зменшення тривалості та інтенсивності кашлю на 5 день;
- 55 - тривалість загострення склала 10 днів;
- переносимість лікування задовільна, небажаних явищ не відмічалось.

Приклад 2 (за способом, що заявляється).

Хвора П., 58 років, госпіталізована у відділення неспецифічних захворювань легень НІФП НАМНУ із загостренням хронічного бронхіту (медична карта стаціонарної хворої № 1674).

Діагноз клінічний: Хронічний бронхіт, фаза загострення. ГРВІ. ЛН 0 ст. Дрібновузловий зоб. Еутиреоз. Давність захворювання ХБ біля 10 років. Загострення ХБ виникло на 2 добу ГРВІ.

З приводу загострення ХБ хворій призначали декаметоксин інгаляційно через небулайзер дозою 2,0 мл 3 рази на день протягом 10 днів, амброксол дозою 30 мг 3 рази на день внутрішньо протягом 10 днів. На фоні цієї терапії застосовували щодня всередину L-аргініну аспартат дозою 4 г на добу (по 5 мл (1 г) 4 рази на день) протягом 10 днів.

Хворій проводили комплексне клініко-функціональне та лабораторне обстеження для визначення ступеню вираженості симптомів інтоксикації, катаральних змін носоглотки, інтенсивності кашлю, наявності мокротиння, його характеру, оцінювали аускультативні дані, проводили вірусологічні дослідження та вивчали інтенсивність вільнорадикальних окислювальних реакцій і стан ферментних антиоксидантних систем до та після лікування.

До початку лікування у хворої мали місце скарги на слабкість, першіння та незначний біль в горлі, підвищення температури тіла до 37,4 °С, посилення кашлю (постійний інтенсивний кашель протягом доби), збільшення мокротиння слизово-гнійного характеру до 20 мл на добу.

Інтенсивність вільнорадикальних окислювальних реакцій і стан ферментних антиоксидантних систем до початку лікування:

- активність каталази - 8,21 U/л;
- активність супероксиддисмутази - 800,0 U/мл;
- продукти вільнорадикального окислення ліпідів (ТБК-позитивні продукти, МДА) - 9,36 мкмоль/мл.;
- продукти вільнорадикального окислення білків - 8,2 ум. од/мл.;
- активність мієлопероксидази - 0,079 ΔE460/хв.

Після проведеного курсу комплексного лікування з додатковим призначенням L-аргініну аспартата зникли симптоми інтоксикації, катаральні зміни носоглотки, кашель (малоінтенсивний періодичний), а біохімічні показники інтенсивності вільнорадикальних окислювальних реакцій і стану ферментних антиоксидантних систем хворої достовірно покращились і становили:

- активність каталази - 12,05 U/л;
- активність супероксиддисмутази - 1286,0 U/мл;
- продукти вільнорадикального окислення ліпідів (ТБК-позитивні продукти, МДА) - 8,58 мкмоль/мл.;
- продукти вільнорадикального окислення білків - 3,40 ум. од/мл.;
- активність мієлопероксидази - 0,01 ΔE460/хв.

Таким чином, внаслідок лікування було досягнуто:

- зникнення симптомів інтоксикації на 3 день;
- зникнення катаральних змін носоглотки на 3 день;
- зникнення кашлю та виділення харкотиння на 4 день;
- нормалізація активності вільнорадикального перикисного окислення ліпідів;
- тривалість загострення склала 4,5 дня;
- переносимість лікування задовільна, небажаних явищ не відмічалось.

Приклад 3 (за способом, що заявляється).

Хворий О., 22 років, звернувся до НІФП НАМНУ із скаргами на підвищення температури тіла до 37,2 °С, слабкість, біль у горлі, збільшення частоти і інтенсивності кашлю та виділення слизово-гнійного харкотиння (до 30 мл). Госпіталізований у відділення неспецифічних захворювань легень НІФП НАМИ (медична карта стаціонарного хворого № 2741). Діагноз клінічний: Хронічний бронхіт, фаза загострення. ГРВІ. ЛН 0 ст. Хр. Ларингофарингіт. Давність захворювання ХБ 2 роки. Загострення ХБ виникло на 5 добу ГРВІ.

З приводу інфекційного загострення хронічного бронхіту хворому на тлі небулайзерної (декаметоксин дозою 2,0 мл 3 рази на день протягом 10 днів) і муколітичної терапії (ацетилцистеїн дозою 200 мг 3 рази на день внутрішньо протягом 10 днів) призначили щодня всередину L-аргініну аспартат дозою 4 г на добу (по 5 мл (1 г) 4 рази на день) протягом 10 днів.

Хворому проводили комплексне клініко-функціональне та лабораторне обстеження для визначення ступеня вираженості симптомів інтоксикації, наявності катаральних змін носоглотки, інтенсивності кашлю, наявності мокротиння, його характеру, оцінювали аускультативні дані, проводили вірусологічні дослідження та вивчали інтенсивність вільнорадикальних окислювальних реакцій і стан ферментних антиоксидантних систем до та після лікування.

До початку лікування у хворого мали місце скарги на слабкість, підвищення температури тіла до 38,0 °С, біль у горлі, посилення кашлю (постійний інтенсивний кашель протягом доби), збільшення мокротиння слизово-гнійного характеру до 50 мл на день.

Показники інтенсивності вільнорадикальних окислювальних реакцій та стану ферментних антиоксидантних систем до початку лікування:

- активність каталази - 7,22 U/л;  
 - активність супероксиддисмутази - 926,0 U/мл;  
 - продукти вільнорадикального окислення ліпідів (ТБК-позитивні продукти, МДА) - 10,92 мкмоль/мл;

5 - продукти вільнорадикального окислення білків - 6,8 ум. од/мл.;  
 - активність мієлопероксидази - 0,113 ΔЕ460/хв.

Після проведеного курсу комплексного лікування з додатковим призначенням L-аргініну аспартата біохімічні показники інтенсивності вільнорадикальних окислювальних реакцій і стану ферментних антиоксидантних систем хворого достовірно покращились і становили:

10 - активність каталази - 11,1 U/л;  
 - активність супероксиддисмутази - 1750,0 U/мл;  
 - продукти вільнорадикального окислення ліпідів (ТБК-позитивні продукти, МДА) - 9,13 мкмоль/мл;

15 - продукти вільнорадикального окислення білків - 3,21 ум. од/мл;  
 - активність мієлопероксидази - 0,0350 ΔЕ460/хв.

Таким чином, внаслідок лікування було досягнуто:

- зникнення симптомів інтоксикації на 2 день;  
 - зникнення катаральних змін носоглотки на 3 день;  
 - зникнення кашлю на 4 день;  
 20 - нормалізація активності вільнорадикального перикисного окислення ліпідів;  
 - тривалість загострення складала 4 дні;  
 - переносимість лікування задовільна, небажаних явищ не відмічалось.

Ефективність лікування хворих із загостренням хронічного бронхіту вірусної етіології вивчили у 20 пацієнтів, які розподілені на 2 групи, в порівнянні з 10 практично здоровими особами (донорами). До першої групи включили 10 пацієнтів (50,0 %), яким проводили комбіновану терапію, за способом-прототипом. До другої групи включили 10 пацієнтів (50,0 %), яким проводили комбіновану терапію за способом, що заявляється. У вищезазначених хворих стан активності вільнорадикального перикисного окислення ліпідів вивчали до та після лікування. Віково-статевий склад хворих, розповсюдженість запального процесу в бронхах, ступінь тяжкості перебігу загострення ХБ, в обох групах були співставними.

Усім хворим проводили клініко-функціональне та лабораторне обстеження, біохімічне дослідження проводилося для визначення впливу комплексної терапії із застосуванням антисептичного препарату декаметоксину і амінокислотного препарату L-аргініну аспартата у порівнянні із застосуванням у комплексній терапії лише препарату декаметоксин на інтенсивність вільнорадикальних окислювальних реакцій і стан ферментних антиоксидантних систем. Для цього використовували загальноприйняті спектрометричні та спектрофлуориметричні методи аналізу.

Для характеристики інтенсивності вільнорадикальних реакцій в сироватці крові визначали вміст кінцевих продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) - ТБК-позитивних сполук (в тому числі і МДА), продуктів вільнорадикального окислення білків - 2,4-динітрофенілгідразонів (2,4-ДФГ). Інтенсивність запального процесу і наявність оксидативного стресу у пацієнтів визначали за активністю ферменту мієлопероксидази (МПО), який секретується активованими нейтрофілами. Про стан ферментної ланки антиоксидантної системи організму робили висновок за активністю супероксиддисмутази (фермент, що каталізує реакцію дисмутації двох супероксидних аніон-радикалів з утворенням перекису водню) і каталази (фермент, що каталізує реакцію розкладу молекули перекису водню з утворенням води) (див. Определение активности каталазы в крови //В сб.: Методы исследований в профпатологии под ред. О.Г. Архиповой. - М., Медицина. 1988. - С. 156-157; Misra H., Fridovich I. Methode of determinate superoxiddismutase activity in humen erythrocytes //J. Biol. Chem. - 1972. - V. 244. - P. 6049-6055.).

50 Порівняльні результати ефективності лікування хворих із загостренням хронічного бронхіту вірусної етіології із застосуванням способу, що заявляється, та способу-прототипу наведені в таблиці 1 і 2.

У таблиці 1 наведена динаміка клініко-функціональних показників ефективності лікування хворих 1-ї (за способом-прототипом) і 2-ї групи (за способом, що заявляється) із загостренням хронічного бронхіту вірусної етіології.

Таблиця 1

Клініко-функціональні показники ефективності лікування хворих із загостренням хронічного бронхіту вірусної етіології.

Показники	Спосіб за прототипом I група (n=10)	За способом, що заявляється II група (n=10)	P
	абс. (%)	абс. (%)	
Тривалість симптомів інтоксикації (дні)	3,8±0,3	2,5±0,3	>0,05
Тривалість катаральних змін носоглотки (дні)	6,2±0,3	4,9±0,3	>0,05
Тривалість кашлю (дні)	5,2±0,3	4,4±0,3	<0,05
Тривалість виділення мокротиння (дні)	4,7±0,3	3,9±0,3	<0,05
Тривалість загострення (дні)	7,3±0,3	4,9±0,2	>0,05

Наведені в таблиці 1 дані свідчать, що застосування L-аргініну аспартату у комплексному лікуванні пацієнтів із загостренням ХБ вірусної етіології має суттєві статистично-вірогідні переваги у порівнянні із хворими які приймали терапію згідно схеми лікування за прототипом. Тривалість загострення в середньому скоротилась на 2,4 дні ( $p<0,05$ ), тривалість інтоксикаційного синдрому в середньому на 1,3 дня ( $p<0,05$ ), тривалість катаральних змін носоглотки в середньому на 1,3 дня ( $p<0,05$ ). Також спостерігалась тенденція до більш швидкого припинення кашлю і виділення мокротиння.

У результаті проведених біохімічних досліджень встановлено (див. таблицю 2), що у пацієнтів з хронічним бронхітом відбувається інтенсифікація вільнорадикальних окислювальних реакцій, що може призводити до формування оксидативного стресу. На це вказує вірогідне зростання вмісту в крові пацієнтів кінцевих продуктів ПОЛ - ТБК-позитивних продуктів в середньому на 18,0-21,0 %, продуктів вільнорадикального окислення білків на 80,0-86,0 % порівняно з контрольними величинами у донорів. Ці дані вказують на модифікацію структури та функціонального стану білків сироватки крові, таких як альбуміни, глобуліни, фібриноген, плазміни, біологічно активні сполуки білкової природи, ферменти, гормони та ін. У зв'язку з окисленням їх N-кінцевої частини виникає можливість набуття ними антигенних властивостей та розвитку аутоімунних реакцій. Вільнорадикальна модифікація білків гемостазу та фібринолізу є можливою причиною змін гемореологічних властивостей крові хворих із загостренням хронічного бронхіту вірусної етіології. Окрім того, отримані дані свідчать про підвищення атерогенного потенціалу крові в зв'язку зі значним зростанням індексу перекисної модифікації атерогенних ліпопротеїнів. Привертає увагу різке (майже в 4 рази) зростання активності МПО. МПО міститься в азурофільних гранулах нейтрофілів, а також в моноцитах та деяких типах тканинних макрофагів. Після активації фагоцитів відбувається дегрануляція і МПО секритується або всередину фагосоми, або у позаклітинний простір. МПО є важливою складовою антимікробної активності фагоцитів, що забезпечує вроджений неспецифічний імунітет. Оскільки МПО є катіонним білком, вона може зв'язуватися з від'ємно зарядженою клітинною мембраною, зокрема ендотеліоцитів, і, за наявності субстрату, викликати окисне пошкодження тканин у осередках запалення. Така активація прооксидантних процесів відбувається на тлі значного пригнічення активності ферментних антиоксидантних систем: каталази - на 20,0-24,0 %, СОД - на 31,0-34,0 % порівняно з контрольними величинами активності цих ферментів у донорів.

Проведене лікування призводить до нормалізації величин показників порівняно з величинами цих показників до початку курсу лікування у хворих із загостренням ХБ. Так, вміст кінцевих продуктів ПОЛ і вільнорадикального окислення білків під впливом комбінованої терапії (антисептик і муколітик) є відповідно на 9,0 і 53,0 % менший порівняно з їх значеннями до початку курсу лікування. При цьому в бік нормалізації змінилися також величини активності мієлопероксидази, які, тим не менш, залишаються вірогідно вищими за контрольні величини відповідно на 129,0 %. Під впливом цього лікування значно змінилася активність антиоксидантних ферментів в бік нормалізації: активність каталази досягала майже контрольного рівня, залишаючись нижчою на 11,0 %, а активність СОД в кінці курсу лікування залишається зниженою на 14,0 % порівняно з контролем. Ці результати дозволяють

стверджувати, що під впливом даної терапії у пацієнтів із загостренням хронічного бронхіту відбуваються позитивні зрушення у стані вільнорадикальних окислювальних систем і антиоксидантної системи захисту. В результаті цього зменшується інтенсивність оксидативного стресу, проте показники, що характеризують ці процеси, не повністю нормалізуються і деякі з них вірогідно відрізняються від контрольних величин.

У пацієнтів, яким додатково до комплексної терапії призначали амінокислотний препарат L-аргініну аспартат також відмічається нормалізація інтенсивності вільнорадикальних процесів, відновлення активності антиоксидантних ферментних систем, і, як результат, зменшення ступеня вираженості оксидативного стресу в організмі пацієнтів. Так, у пацієнтів другої групи після курсу лікування вміст кінцевих продуктів ПОЛ і вільнорадикального окислення білків не відрізняється від контрольних величин.

Активність каталази також вірогідно не відрізняється від контрольних величин, що вказує на повне відновлення її функціональної активності. Цікаво відмітити, що активність СОД не тільки повністю відновлюється порівняно з вихідним рівнем, але й є на 16,0 % вищою за контрольні величини. Тобто, під впливом комплексного лікування з включенням препарату L-аргініну аспартату відбувається активація антиоксидантних захисних систем організму.

За цих умов встановлено також зменшення ступеня вираженості змін активності мієлопероксидази та величини індексу переокисної модифікації атерогенних ліпопротеїнів в бік їх нормалізації. Величина активності мієлопероксидази до початку лікування є на 297,0 % вищою за контрольний рівень, після лікування - всього на 33,0 % вище за контроль, що вказує на зменшення інтенсивності оксидативного стресу і запального процесу в організмі пацієнтів. Така ж направленість змін величини індексу переокисної модифікації атерогенних ліпопротеїнів має місце під впливом курсового лікування з включенням препарату L-аргініну аспартату. Цей показник після курсового лікування зменшується та відрізняється від контролю на 24,0 %, в той час коли до початку курсу терапії його величина є вища за контроль на 67,0 %.

Наведені дані в таблиці 2 свідчать про позитивну дію на інтенсивність вільнорадикальних окислювальних реакцій та ферментну ланку антиоксидантного захисту організму як основного лікування (антисептик, муколітик), так і терапії із додаванням препарату L-аргініну аспартату. Водночас терапія з включенням L-аргінін-вмісного лікарського препарату L-аргініну аспартату за результатами наших досліджень була більш ефективною у порівнянні з групою пацієнтів, які отримували основне лікування без включення препарату L-аргініну аспартату. При цьому абсолютні значення зрушень всіх показників, що вивчались, в бік їх нормалізації при лікуванні з додаванням препарату L-аргініну вірогідно відрізняються від таких у пацієнтів, що отримували тільки основне лікування. Такий ефект, можливо, пов'язаний з багатограним механізмом дії амінокислоти L-аргініну аспартату на метаболічні процеси в організмі людини. Зокрема, L-аргініну аспартат проявляє ендотелійпротекторну дію, зменшуючи ендотеліальну дисфункцію, сприяє покращенню функціонального стану макрофагальної фагоцитуючої системи, збільшенню продукції Т-клітин, зростанню бронхіальної прохідності, покращенню мікроциркуляції в легенях тощо.



Таблиця 2

Показники вільнорадикального окислення білків і ліпідів та антиоксидантного захисту у пацієнтів із загострення хронічного бронхіту вірусної етіології, М±м.

Показники	Донори (n=10)	I група (n=10)		II група (n=10)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Продукти вільнорадикального окислення білків, ум.од/мл	3,94±0,2109	7,14±0,4222*	5,04±0,2358*#	7,33±0,4093*	4,02±0,2758#
Продукти вільнорадикального окислення ліпідів (ТБК-позитивні продукти, МДА), мкмоль/мл	8,722±0,1795	10,5280±0,2661*	9,7290±0,1342*#	10,2960±0,2547*	8,8950±0,1264#
Активність каталази, У/л	10,6180±0,4137	8,4620±0,6024*	9,4670±0,3566*	8,0380±0,6049*	10,45±0,3908#
Активність супероксиддисмутази, У/мл	1237,6±73,1501	856,9±40,5667*	1059,80±57,3438*#	798,8±47,1581*	1434,4±80,3338*#
Активність мієлопероксидази, ΔE <sub>460</sub> /хв.	0,0218±0,0046	0,0865±0,0105*	0,05±0,0064*#	0,0866±0,0096*	0,0290±0,0056*#

Примітки:

\* - різниця достовірна порівняно з контрольною групою, p<0,05;

# - різниця достовірна порівняно з групою пацієнтів до лікування, p<0,05.

- Отже, застосування у комплексному лікуванні хворих із загостренням хронічного бронхіту вірусної етіології L-аргініну аспартату у фармакопейно припустимій дозі та режимі, дозволяє значною мірою уникнути значного прооксидантного впливу запального процесу, спричиненого загостренням хвороби та скоротити тривалість загострення в середньому на 2,4 дня (p<0,05); тривалість інтоксикаційного синдрому в середньому на 1,3 дня (p<0,05); тривалість катаральних змін носоглотки в середньому на 1,3 дня (p<0,05) і достовірно значно зменшити інтенсивність вільнорадикальних окислювальних реакцій та збільшити активність антиоксидантних ферментних систем, тобто зменшити вираженість оксидативного стресу.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- Спосіб лікування хворих із загостренням хронічного бронхіту вірусної етіології, який включає призначення антисептика декаметоксину і муколітика, який **відрізняється** тим, що додатково щодня всередину призначають амінокислотий препарат L-аргініну аспартат у фармакопейно припустимій дозі та режимі.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

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

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