



УКРАЇНА

(19) UA (11) 71499 (13) A

(51) 7 A61K31/10, A61K31/122

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО НЕКАЛЬКУЛЬОЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТУ У ЖІНОК

1

2

(21) 20031213306

(22) 31.12.2003

(24) 15.11.2004

(46) 15.11.2004, Бюл. № 11, 2004 р.

(72) Глушко Любомир Володимирович, Скрипник  
Любов МIRONІВНА(73) Глушко Любомир Володимирович, Скрипник  
Любов МIRONІВНА(57) Спосіб лікування хронічного некалькульозного  
холециститу у жінок, який передбачає призначен-  
ня базової терапії, що включає застосування ан-  
тибактеріальних та жовчогінних препаратів, дієто-

терапію і підбір вітаміну, який **відрізняється** тим, що поряд із базовою терапією додатково призна-чають як препарат протизапальної дії кверцетин, як препарат холекінетичної дії сульфат магнію всередину три рази на добу за 30 хвилин до при-йому їжі протягом 14 днів поспіль, причому кверце-тин використовують у вигляді розчину, що містить 1,0 г гранул на 100 мл кип'яченої теплої води, су-льфат магнію - у кількості 25 мл у вигляді 25 %-ого водного розчину, а як вітамін використовують пі-ридоксин по 1-2 мл у вигляді 1,0-5,0 %-ого водного розчину.

Винахід відноситься до медицини зокрема до гастроентерології, і може бути використаний для лікування жінок хворих на хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ).

Проблема лікування різних форм хронічного холециститу продовжує залишатися актуальною. Причому найчастішою формою хронічного холециститу є ХНХ, який діагностується у 55-63% випадках. З'ясовано, що серед жінок хворих на ХНХ у різні вікові періоди перебіг захворювання має свої особливості внаслідок гормональних змін біліарної системи у жінки. Методами обстеження встановлено, що жінки страждають на ХНХ у 2-3 рази частіше ніж чоловіки. Зважаючи на це є потреба в більш детальному вивченні питання віко-вих особливостей патогенезу і клінічного перебігу ХНХ у жінок з метою диференційованого лікування даної недуги. Вказане обумовлює необхідність розробки нових, більш ефективних способів ліку-вання цього захворювання, що вимагає застосу-вання традиційного способу використання базової терапії та поряд з цим призначення відомих лікар-ських препаратів, які враховують особливості па-тогенезу. Як приклад, спосіб лікування ішемічної хвороби серця із супровідним хронічним холеци-титом, який передбачає додаткове призначення хворому кверцетину [Україна, патент №39675, А61К31/122, А61Р9/10, Бюл. №5, 2001р.], де пре-парат кверцетин при лікуванні вищевказаного за-хворювання було запропоновано використовувати - як кардіопротектор.

Найбільш близьким до винаходу, що заявля-ється, є спосіб лікування ХНХ, який передбачає призначення базової терапії, що включає застосу-вання антибактеріальних препаратів, жовчогінних середників, дієтотерапію і підбір вітаміну [Окоро-ков А.Н. Лечение болезней внутренних органов. - М.: Мед. лит., 2000.Т1 - С.419-433].

Проте дана базова терапія не завжди сприяє досягненню повної клінічної ремісії захворювання, яке сприяє хронізації процесу та формуванню су-путніх ускладнень у хворих на ХНХ через те, що вона не враховує патологічні зміни жовчоутворю-вальної системи у пацієнтів, а саме у хворих жінок.

В основу винаходу - Спосіб лікування хроніч-ного некалькульозного холециститу - поставлено задачу створення нового більш вдосконаленого комплексного способу лікування жовчного міхура в жінок усіх вікових категорій шляхом підбору ефе-ктивних препаратів та вибору схеми їх введення, що дає можливість забезпечити зниження інтенси-вності запального процесу чим досягається усу-нення причин сукупних ускладнень та відновити загальну імунологічну резистентність організму людини.

Поставлена задача у запропонованому вина-ході вирішується тим, що спосіб лікування хроніч-ного некалькульозного холециститу, який перед-бачає призначення базової терапії, що включає застосування антибактеріальних препаратів, жов-чогінних середників, дієтотерапію і підбір вітаміну згідно з винаходом, поряд із базовою терапією

(13) A

(11) 71499

(19) UA

додатково призначають як препарат протизапальної дії кверцетин, як препарат холекінетичної дії сульфат магнію, всередину три рази на добу за 30 хвилин до прийому їжі протягом 14 діб поспіль, причому кверцетин використовують у вигляді розчину, що містить 1,0г гранул на 100мл кип'яченої теплої води, сульфат магнію у кількості 25мл у вигляді 25% водного розчину, і як вітамін використовують піридоксин по 1-2мл у вигляді 1,0-5,0% водного розчину.

За рахунок призначення, поряд із базовою терапією, препаратів кверцетину і сульфату магнію досягнуто забезпечення позитивних змін в динаміці клініко-лабораторних показників. Зокрема, зниження больових синдромів на 6-7добу лікування у хворих жінок II-ї вікової групи, а у хворих жінок I-ї вікової категорії на 4-5 добу. У той саме час щонайменше у 46% хворих зникає: гіркий присмак у ротовій порожнині, відрижка і нудота.

Рівень іл-6 в жовчі хворих знижується ( $p < 0,01$ ), тобто, він наближається за показником до рівня, який притаманний здоровій людині. Зменшується активність пероксидації ліпідів через виражену антиоксидантну властивість препаратів. Поряд з цим маємо тенденцію до подовження зони максимальної кислотності ( $p > 0,05$ ) і достовірне підвищення рН ( $p < 0,05$ ), не залежно від вікової групи жінки. В результаті чого забезпечується зниження інтенсивності запального процесу, тим самим досягається усунення причин сукупних ускладнень. Водночас, задача винаходу вирішена і за рахунок того, що у поєднанні із призначеними препаратами кверцетином і сульфатом магнію запропонований піридоксин як вітамін, що в комплексі сприяє зниженню кислотоутворюючої функції шлунку, зменшенню ситуаційної і особистісної тривожності у хворих. В результаті є можливим відновити загальну імунологічну резистентність організму людини. Крім того, задача винаходу вирішується і за рахунок поєднання базової терапії з визначеним кількісним вмістом конкретно призначених препаратів для даного захворювання, тобто, приватного випадку використання препаратів. Отож, внаслідок такого комплексного підходу створено новий спосіб лікування ХНХ - у жінок, що значно дозволить забезпечити зниження інтенсивності запального процесу при даному захворюванні та відновити загальну імунологічну резистентність організму людини.

Спосіб здійснюють таким чином.

За результатами проведених обстежень і на основі діагностичних критеріїв ХНХ хворій призначається базова терапія, що включає застосування з групи антибактеріальних препаратів: оксацилін, ампіцилін; серед жовчогінних середників - оксафенамід, у якості дієтотерапії використовується дієта №5. При цьому запропоновано вітамін, а саме: піридоксин по 1-2мл у вигляді 1,0-5,0% розчину раз на добу протягом 14 діб. І водночас (поряд з базовою терапією) призначається комплексна терапія - лікування кверцетином та сульфатом магнію. Лікарський препарат кверцетин використовують три рази на добу за 30хв. до прийому їжі протягом 14 діб у вигляді розчину, що містить 1,0г гранул на 100мл кип'яченої теплої води. Препарат сульфат магнію у кількості 25мл, теж використо-

вують три рази на добу за 30хв. до прийому їжі протягом 14 діб у вигляді 25% розчину. Після проведення запропонованого способу лікування ХНХ, що передбачає призначення базової терапії і поряд з цим застосування препаратів кверцетину і сульфату магнію та із використанням вибраного піридоксину, що в комплексі забезпечують нормалізацію кислотоутворюючої функції шлунку про що свідчить зменшення початку рівня інтермедіарної зони (ІЗ) і спостерігається тенденція до підвищення зони максимальної кислотності (ЗМК) та зниження рН, у порівнянні із показниками кверцетину. Поряд з цим, за результатами психологічного опитування, у хворих значно понижений рівень ситуаційної та особистісної тривожності.

Приклад 1. Хвора А., історія хвороби №6453, поступила в гастроентерологічне відділення в МКЛ №1 м.Івано-Франківська із скаргами на ниючі болі в правому підреб'ї, нудоту, гіркість в роті, загальну слабкість, зменшення працездатності. Вважає себе хворою місяць, коли з'явилися вищевказані скарги. Лікувалась амбулаторно. У зв'язку із загостренням направлена на стаціонарне лікування. Об'єктивно: шкіра і видимі слизові блілого кольору. Підшкірна жирова клітковина розвинена помірно. Лімфатичні вузли не збільшені, не болючі. Конституція астенична. Щитовидна залоза не збільшена. Легені і серце в нормі. Язик вологий, обкладений білим налетом. Живіт при огляді симетричний, приймає участь в диханні; при пальпації м'який, болючий в правому підреб'ї. Позитивні симптоми Кера, Мерфі, Ортнера-Грекова. Лабораторні дані: 1) Загальний аналіз крові: Hb-115г/л., еритроцити -  $3,6 \times 10^{12}$ /л., лейкоцити -  $6,3 \times 10^9$ /л., ШОЕ - 12мм/год; П-7%., С-53%., Е-9%., Л-12%., М-18%. 2) Біохімічний аналіз крові: Заг.білірубін - 15,7мкмоль/л., прямий N., АСТ-0,46ммоль/л., АЛТ-0,55ммоль/л., тимолова проба 1,74од. 3) Заг. аналіз сечі: Питома вага - 1020; рН-6,0; еритроцити - відсутні; лейкоцити - 1-2 в полі зору. 4) Аналіз калу: я/г не виявлено. Фракційне дуоденальне зондування: спостерігалось достовірне подовження тривалості 2-ої фази БФДЗ (фази закритого сфінктера Одді) до  $4,8 \pm 0,6$ хв. Оцінюючи третю фазу БФДЗ (фаза А-жовчі, фаза міхурового протоку), ми виявили подовження часу тривалості виділення жовчі до  $8,3 \pm 1,3$ хв. Середня кількість отриманої жовчі  $7,4 \pm 2,3$ мл. Середня кількість виділеної жовчі дорівнювала  $3,8 \pm 2,2$ мл. Оцінюючи показники БФДЗ під час четвертої фази БФДЗ (фаза жовчного міхура, фаза В), ми виявили, що тривалість її становила  $14,8 \pm 2,1$ хв. Після закінчення 5 фази БФДЗ, в середньому через 2,5 години відбувалось повторне скорочення жовчного міхура без введення жовчогінного подразника і розпочиналась 6 фаза - фаза залишкової міхурової жовчі. Об'єм виділеної жовчі становив  $19,5 \pm 3,2$ мл, середнє значення часу виділення жовчі складало  $16,8 \pm 1,3$ хв. Індекс евакуації складав  $14,51 \pm 0,03$ . УЗД: Печінка не збільшена, ехоструктура однорідна. Жовчний міхур - овальної форми, стінки ущільнені, конкрементів не містять. Підшлункова залоза - контури чіткі, ехоструктура однорідна. Селезінка б/о. Нирки - співвідношення структур 1:1. Заключення: ознаки хронічного некалькульозного холециститу. Рівень ІЛ-6 в жовчі складав  $14,46 \pm 0,21$ пг/мл. Вміст МДА в сироватці

крові -  $68,34 \pm 2,03$  ммоль/л. Ми спостерігали збільшення рівня початку ІЗ, вкорочення тривалості ЗМК та зниження кислотності. На основі аналізу спектральних показників ритмограм відмічається незначне підвищення низькочастотного (LF) та зниження високочастотного (HF) компонентів, що свідчить про наявність вегетативного дисбалансу. Рівень ситуативної тривожності складав ( $42,78 \pm 0,79$  балів). Рівень особистісної тривожності становив ( $57,48 \pm 0,06$  балів).

Після проведеного обстеження хворий був представлений діагнозом: Хронічний некалькульозний холецистит в стадії загострення, середнього ступеня важкості.

Хворий було призначено таке лікування:

- дієта №5;
- (антибактеріальний препарат) оксацилін по 0,5г щонайменше 4 рази на добу за 30хв до прийому їжі протягом 7 діб;
- (жовчогінний препарат): оксафенамід по 0,5г 3 рази на добу за 30хв до прийому їжі на протязі 14 діб;
- (вітамін): піридоксин по 1-2мл 1,0-5,0% розчину 3 рази на добу протягом 10 діб.

І поряд з цим проводилася комплексна терапія - кверцетином та сульфатом магнію. Кверцетин призначено три рази на добу за 30хв. до прийому їжі протягом 14 діб - у вигляді розчину, що містить 1,0г гранул на 100мл кип'яченої теплої води. Сульфат магнію - три рази на добу за 30хв. до прийому їжі протягом 14 діб, у кількості 25мл у вигляді 25% розчину.

Після даного лікування була помітна позитивна динаміка клініко-лабораторних та інструментальних показників. Так, результати спостереження за хворою показали позитивні зміни клінічних симптомів. Зокрема, больовий синдром зник на 5 день. Поступово зник гіркий присмак в роті та нудота. Зменшення тривалості 2-ої фази було достовірним в порівнянні з такою до лікування і складала  $2,4 \pm 0,3$ хв проти  $4,8 \pm 0,7$  ( $p < 0,01$ ). Тривалість третьої фази БФДЗ після використання кверцетину та сульфату магнію складала  $5,8 \pm 0,3$ хв, кількість виділеної жовчі складала  $6,1 \pm 0,2$ мл, тоді як до лікування ці показники достовірно відрізнялись від отриманих після лікування і дорівнювали відповідно  $8,3 \pm 1,7$ хв і  $7,4 \pm 1,4$ мл ( $p < 0,01$ ). Тривалість 4 фази (фази В-жовчі) БФДЗ до лікування складала  $14,8 \pm 2,1$ хв, після використання кверцетину і сульфату магнію час виділення жовчі дорівнював  $20,5 \pm 2,2$ хв ( $p < 0,01$ ). Кількість виділеної жовчі зросла від  $38,63 \pm 5,2$ мл до  $49,7 \pm 1,7$  мл ( $p < 0,001$ ). Тривалість 5 та 6 фаз БФДЗ та кількість виділеної жовчі під час зондування суттєво не відрізнялись від таких до початку лікування.

Характеризуючи інтенсивність запального процесу ми виявили, що рівень ІЛ-6 в жовчі після лікування кверцетином і сульфатом магнію понизився. Кількість МДА після лікування достовірно зменшилась, що підтверджує зменшення активності пероксидації ліпідів у хворі під впливом застосованого лікування. Після проведеного комплексного лікування, що включало кверцетин, препарати магнію і піридоксин спостерігалася нормалізація кислотоутворюючої функції шлунку про що свідчило зменшення початку рівня ІЗ, тенден-

ція до підвищення ЗМК і зниження рН порівняно з даними показниками до лікування. Аналізуючи результати психологічного опитування, можна зробити висновок про те, що кверцетин у поєднанні із сульфатом магнію і піридоксином зменшував рівень ситуативної та особистісної тривожності.

Приклад 2.

Хвора В, 1964р.н., історія хвороби №2407, поступила в гастроентерологічне відділення ОКЛ м.Івано-Франківська із скаргами на ниючі болі в правому підреб'ї, нудоту, блювоту, гіркість в роті, відрижку гірким, загальну слабкість. Вважає себе хворою 4 роки, коли з'явилися вищевказані скарги. Лікувалась по місцю проживання. У зв'язку із загостренням направлена на стаціонарне лікування. Об'єктивно: шкіра і видимі слизові білого кольору. Підшкірна жирова клітковина розвинена помірно. Лімфатичні вузли не збільшені. Щитовидна залоза не збільшена. Легені і серце в нормі. Язик вологий, обкладений білим налетом. Живіт при огляді симетричний, приймає участь в диханні; при пальпації м'який, болючий в правому підреб'ї. Позитивні симптоми Кера, Мерфі, Ортнера-Грекова, Георгієвського-Мюссі, Маккензі, Боаса, Алієва. Лабораторні показники: 1) Загальний аналіз крові: Hb-110г/л., еритроцити -  $3,4 \times 10^{12}$ /л., Лейкоцити -  $7,2 \times 10^9$ /л., ШОЕ-20мм/год; П-3%, С-65%, Е-6%, Л-19%, М-5%. 2) Біохімічний аналіз крові: Заг.білірубін -  $18,2$  ммоль/л., прямий 4,3, АСТ-0,34 ммоль/л., АЛТ-0,41 ммоль/л., тимолова проба 1,03 од. 3) Заг. Аналіз сечі: Питома вага - 1014; рН-6,0; еритроцити - відсутні; лейкоцити - 1-2 в полі зору. 4) Аналіз калу: я/г не виявлено. Фракційне дуоденальне зондування: спостерігалось достовірне подовження тривалості 2-ої фази БФДЗ (фази закритого сфінктера Одді) до  $5,4 \pm 0,6$ хв. Оцінюючи третю фазу БФДЗ (фаза А-жовчі, фаза міхурового протоку), ми виявили подовження часу тривалості виділення жовчі до  $11,4 \pm 1,7$ хв. Середня кількість отриманої жовчі  $10,7 \pm 2,3$ мл. Середня кількість виділеної жовчі дорівнювала  $4,2 \pm 2,2$ мл. Оцінюючи показники БФДЗ під час четвертої фази БФДЗ (фаза жовчного міхура, фаза В), ми виявили, що тривалість її становила  $16,7 \pm 2,1$ хв. Після закінчення 5 фази БФДЗ, в середньому через 2,5 години відбувалось повторне скорочення жовчного міхура без введення жовчогінного подразника і розпочиналась 6 фаза - фаза залишкової міхурової жовчі. Об'єм виділеної жовчі становив  $21,5 \pm 3,2$ мл, середнє значення часу виділення жовчі складало  $18,8 \pm 1,3$ хв. Індекс евакуації складав  $16,41 \pm 0,03$ . УЗД: Печінка не збільшена, ехоструктура однорідна. Жовчний міхур - деформований з перетяжкою, стінки ущільнені, конкрементів не містять. Підшлункова залоза - контури чіткі, ехоструктура однорідна. Селезінка б/о. Нирки - співвідношення структур 1:1. Заключення: ознаки хронічного холециститу. Рівень ІЛ-6 в жовчі складав  $10,45 \pm 0,21$  пг/мл. Вміст МДА в сироватці крові -  $75,12 \pm 2,03$  ммоль/л. При проведенні базальної внутрішньошлункової рН-метрії спостерігали збільшення рівня початку ІЗ, вкорочення тривалості ЗМК та зниження кислотності. На основі аналізу спектральних показників ритмограм відмічається незначне підвищення низькочастотного (LF) та зниження високочастотного (HF) компонентів, що

свідчить про наявність вегетативного дисбалансу. Рівень ситуативної тривожності складав  $(46,75 \pm 0,79)$  балів. Рівень особистісної тривожності становив  $(59,47 \pm 0,06)$  балів).

Після проведеного обстеження хворій був виставлений діагноз: Хронічний некалькульозний холецистит в стадії загострення, середнього ступеня важкості.

Хворій призначено таке лікування:

- дієта №5;
- (антибактеріальний препарат):ампіцилін по 0,5г щонайменше 4 рази на добу за 30хв до прийому їжі протягом 7 діб;
- (жовчогінний препарат):оксафенамід по 0,5г 3 рази на добу за 30хв до прийому їжі на протязі 14 діб;
- (вітамін):піридоксин по 1-2мл 1,0-5,0% розчину 3 рази на добу протягом 10 діб;

І поряд з цим проводилася комплексна терапія - кверцетином та сульфатом магнію. Кверцетин призначено три рази на добу за 30хв. до прийому їжі протягом 14 діб - у вигляді розчину, що містить 1,0г гранул на 100мл кип'яченої теплої води. Сульфат магнію - три рази на добу за 30хв. до прийому їжі протягом 14 діб, у кількості 25мл у вигляді 25% розчину.

Після даного лікування була помітна позитивна динаміка клініко-лабораторних та інструментальних показників. Так, результати спостереження за хворою показали позитивні зміни клінічних симптомів. Зокрема, больовий синдром зник на 6 день. Поступово зник гіркий присмак в роті та нудота. Зменшення тривалості 2-ої фази було достовірним в порівнянні з такою до лікування і складала  $3,4 \pm 0,3$ хв проти  $5,4 \pm 0,7$  ( $p < 0,01$ ). Тривалість третьої фази БФДЗ після використання кверцетину та сульфату магнію складала  $6,6 \pm 0,3$ хв, кількість

виділеної жовчі складала  $6,5 \pm 0,2$ мл, тоді як до лікування ці показники достовірно відрізнялись від отриманих після лікування і дорівнювали відповідно  $11,4 \pm 1,7$ хв і  $10,7 \pm 1,4$ мл ( $p < 0,01$ ). Тривалість 4 фази (фази В-жовчі) БФДЗ до лікування складала  $16,7 \pm 2,1$ хв, після використання кверцетину і сульфату магнію час виділення жовчі дорівнював  $22,4 \pm 2,2$ хв ( $p < 0,01$ ). Кількість виділеної жовчі зросла від  $40,74 \pm 5,2$ мл до  $52,7 \pm 1,7$ мл ( $p < 0,001$ ). Тривалість 5 та 6 фаз БФДЗ та кількість виділеної жовчі під час зондування суттєво не відрізнялись від таких до початку лікування. Характеризуючи інтенсивність запального процесу ми виявили, що рівень ІЛ-6 в жовчі після лікування кверцетином, сульфатом магнію і піридоксином понизився. Оцінюючи значення показника пероксидації ліпідів при включенні до базового комплексу лікування кверцетину і сульфату магнію ми відмітили, що кількість МДА після лікування була достовірно нижчою від такої до лікування і складала  $75,12 \pm 1,24$ мкмоль/л проти  $102,67 \pm 3,11$ мкмоль/л ( $p < 0,01$ ). Після проведеного комплексного лікування, що включало кверцетин, сульфат магнію та піридоксин спостерігалася нормалізація кислотоутворюючої функції шлунку. Аналізую препарат чи результати психологічного опитування, можна зробити висновок про те, що кверцетин у поєднанні із сульфатом магнію та піридоксином зменшував рівень ситуативної та особистісної тривожності.

Запропонований спосіб лікування має суттєві переваги щодо існуючого і може бути рекомендований в практиці роботи гастроентерологічних відділень. Патогенетичні дії кверцетину, сульфату магнію та піридоксину дозволяють застосувати їх в терапії хронічного некалькульозного холециститу у жінок різного віку.