

Віддалені результати комплексного лікування хворих на цирроз печінки невірусного походження із використанням кверцетину та мелатоніну

О.І. ВОЛОШИН, Т.О. ІЛАЩУК, В.П. ПРИСЯЖНЮК, І.В. ОКИПНЯК

/Буковинський державний медичний університет/

Резюме

Отдаленные результаты комплексного лечения больных циррозом печени невирусного происхождения с использованием кверцетина и мелатонина

А.И. Волошин, Т.А. Илащук, В.П. Присяжнюк, И.В. Окипняк

Проведен анализ отдаленных результатов комплексного лечения 80 больных циррозом печени невирусного происхождения, которые дополнительно к базовому лечению получали кверцетин, мелатонин и их сочетание. Установлено, что для пациентов, дополнительно получавших кверцетин, и больных, принимавших мелатонин, была характерна тенденция к уменьшению потребности в повторной госпитализации в ближайшие 6 и 12 месяцев после проведенного лечения, более длительный период компенсации цирроза печени, что происходило на фоне уменьшения активности цитолитического, холестатического, мезенхимально-воспалительного синдромов, а также проявлений поражения сердечно-сосудистой системы и астено-вегетативного синдрома. Наиболее устойчивых результатов после проведенного лечения удалось достичь у больных, дополнительно к основному лечению принимавших кверцетин вместе с мелатонином. У таких пациентов установлена наиболее низкая потребность в повторной госпитализации, достоверное уменьшение длительности повторного стационарного лечения, что сочеталось с устойчивым регрессом гепатологических, кардиологических и астено-вегетативных проявлений.

Ключевые слова: цирроз печени, кверцетин, мелатонин, лечение

Summary

Long-term Results of Complex Treatment of Patients with Nonviral Liver Cirrhosis Using Quercetin and Melatonin

O.I. Voloshyn, T.O. Ilashchuk, V.P. Prisyazhnyuk, I.V. Okipnyak

The analysis of remote consequences of the complex treatment of 80 patients with nonviral liver cirrhosis, with in addition to baseline treatment received quercetin, melatonin and their combination. It was investigated that patients who additionally received quercetin, and patients who received melatonin were characterized by a tendency to reduce the necessity for repeated hospitalization in the next 6 and 12 months after the treatment, a longer period of compensation of liver cirrhosis, which took place against a background of reducing activity of cytolytic, cholestatic, mesenchymal-inflammatory syndromes and decrease manifestations of the cardiac and astheno-vegetative syndromes. The most stable results after the treatment has been investigated in patients who in addition to the main treatment received quercetin with melatonin. These patients need to set the lowest re-hospitalization, a significant decrease of its duration, which was combined with stable regression of hepatological, cardiac and astheno-vegetative manifestations.

Key words: liver cirrhosis, quercetin, melatonin, treatment

В останній час в Україні та світі зростає захворюваність на цирроз печінки (ЦП) та, незважаючи на використання сучасних фармакологічних засобів і впровадження нових методів лікування, залишається високою летальність внаслідок цього захворювання [5, 15]. Це пов'язано з ураженням у таких хворих інших органів та систем на фоні ЦП, серед яких одними з найбільш частих та прогностично несприятливих є ураження серцево-судинної системи, зокрема ураження міокарда, магістральних судин та метаболічні розлади [1, 6, 7, 9, 11]. Частими ускладненнями у хворих на ЦП, які значно погіршують якість життя таких пацієнтів, є астено-вегетативні розлади. Для корекції зазначених ускладнень, у якості доповнення до основного лікування, мають перспективу препарати кверцетину та мелатоніну, які мають широкий арсенал біологічної та фармакологічної дій, серед яких: антиоксидантні, протизапальні, капіляростабілізуючі, кардіопротекторні, регуляторно-метаболічні властивості тощо [2, 3, 10, 13, 14]. Доведено, що мелатонін в експерименті виявляє також гепатопротекторні властивості при токсичному та холестатичному ураженнях печінки [8, 12].

В нашому дослідженні після проведенного двотижневого лікування у хворих з ЦП, які додатково до основного лікування отримували кверцетин, відзначали більш ефективно зниження активності цитолітичного, холестатичного та мезенхімально-запального синдромів, що клінічно виявлялось зменшенням гепатологічних та кардіологічних проявів. У пацієнтів, які приймали препарати мелатоніну, в значній мірі покращувалась активність антиоксидантних систем та зменшувались симптоми астено-вегетативного синдрому. Однак найкращих результатів після проведенного лікування вдалось досягти у хворих, які додатково до базисної терапії приймали кверцетин з мелатоніном. У таких пацієнтів, разом зі зменшенням вираженості цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального та астено-вегетативного синдромів, суттєвим підвищенням активності антиоксидантних систем, достовірно зменшувалась концентрація трансформуючого фактора росту- β_1 та передсердного натрійуретичного пропептиду, що клінічно проявлялось зниженням активності фіброзу та зменшенням проявів серцево-судинної недостатності. Проте для повноцінної корекції клінічних проявів захворювання, активності антиоксидантних сис-

тем, біохімічних та цитокинових змін 14–16-денне застосування кверцетину та мелатоніну виявилось недостатнім, що вимагало продовження прийому даних препаратів у підтримуючій дозі до настання стійкої ремісії на амбулаторно-поліклінічному етапі.

Мета дослідження. Вивчити віддалені результати проведеного комплексного лікування хворих з цирозом печінки невірусного походження з використанням кверцетину та мелатоніну.

Матеріали та методи дослідження

В основі клінічних досліджень – спостереження за 80 хворими з ЦП віком від 30 до 80 (54,2±10,0) років. Серед обстежених хворих переважали чоловіки – 54 (67,5%). Тривалість захворювання з моменту встановлення діагнозу ЦП становила від 1 до 5 років. Переважним етіологічним фактором розвитку ЦП у 62 (77,5%) обстежених пацієнтів було тривале зловживання спиртними напоями поряд із неповноцінним, збідненим білками і вітамінами харчуванням та періодичним, клінічно визначеним впливом токсинів побутового характеру, у 7 (8,8%) – тривалий контакт із гепатотоксичними промисловими чинниками, а у 11 (13,7%) спостерігалось поєднання суттєвого впливу промислових токсичних речовин із тривалим зловживанням алкоголем.

В основі лікувальної тактики були ліжковий режим на період загострення та дієта № 5/5а з корекцією і доповненням залежно від наявності супутньої патології. Всім хворим проводили загальноприйнятну базисну терапію [4], яка включала: гепатопротектори (комбіновані препарати рослинного походження, препарати, що містять есенціальні фосфоліпіди, аргініну глутамат), дезінтоксикаційну терапію (5% розчин глюкози, реосорбілакт), діуретики (фуросемід, верошпірон), препарати калію та магнію, метаболічні препарати (триметилгідразинію пропіонат або інозин), полівітаміни.

Частині пацієнтів – 23 особам (I група), зі скаргами та/або об'єктивними змінами з боку серцево-судинної системи, додатково призначали кверцетин у формі гранул, доза 0,04 г (1 пакетик, розчинений у 100 мл теплої кип'яченої води) двічі на добу після прийому їжі протягом 14–16 днів.

У хворих з ЦП досить частими були виражені прояви астено-вегетативного синдрому, 22 пацієнти (II група) скаржились на порушення сну – утруднення засинання ввечері, поверхневий неглибокий сон впродовж ночі з частими пробудженнями. Таким хворим додатково до базисної терапії призначали препарати мелатоніну у формі таблеток, доза 0,006 г (2 таблетки) за 30 хвилин до сну впродовж перших 5–7 днів перебування в стаціонарі з наступним зменшенням дози до 0,003 г (1 таблетка) впродовж 14–16 днів.

Часто у досліджуваних пацієнтів відмічалось поєднання вищевказаних симптомів. Такі пацієнти у кількості 15 осіб (III група) додатково до основного лікування отримували кверцетин разом із мелатоніном, застосовуючи вищевказане дозування та схеми прийому.

Після виписки зі стаціонару на амбулаторно-поліклінічному етапі хворі з ЦП молодого віку продовжували приймати кверцетин протягом 2–4 тижнів, а мелатонін – 1–2 тижнів; пацієнти середнього та похилого віку приймали кверцетин протягом 4–6 тижнів та мелатонін – 2–4 тижнів.

Групою порівняння були 20 хворих з ЦП невірусного походження, які отримували загальноприйняте базисне лікування.

Контроль результатів лікування проводили через 6 та 12 місяців шляхом опитування, об'єктивного обстеження хворих та проведення біохімічного дослідження крові, електрокардіограми з урахуванням динаміки перебігу хвороби, необхідності та об'єму комплексу лікувальних препаратів, тривалості їх застосування.

На амбулаторно-поліклінічному етапі хворі при найменших ознаках погіршення стану здоров'я у зв'язку з ЦП за принципом «за потребою» вживали кверцетин або мелатонін тривалістю 12–16 днів на фоні прийому гепатопротекторів.

Достовірність змін показників динаміки лікування при нормальному розподілі у вибірках визначали за парним критерієм Стюдента, якщо розподіл даних у вибірці відрізнявся від нормального, використовували критерій Вілкоксона. Достовірною вважали ймовірність помилки < 5% ($p < 0,05$). Для статистичної оцінки віддалених результатів дослідження використовували метод визначення відношення шансів. Для перевірки статистичної гіпотези про рівність відношення шансів одиниці ($\omega = 1$) використовували критерій χ^2 .

Результати та їх обговорення

Серед 20 пацієнтів групи порівняння у перші 6 місяців після проведеного лікування 9 хворих (45% від загальної кількості пацієнтів у групі) потребували повторної госпіталізації, до 12 місяців їх кількість становила 14 осіб, що складало 70% від загальної кількості хворих у групі (рис. 1 та рис. 2). Середня тривалість ремісії у пацієнтів цієї групи становила 6,95±1,12 місяці.

Серед 23 хворих I групи, які додатково до основного лікування приймали кверцетин, повторну госпіталізацію впродовж наступних 6 місяців після проведеного лікування зареєстровано у 7 хворих, що становило 30,4% від кількості пацієнтів I групи. У період найближчих 12 місяців після лікування 10 хворих потребували госпіталізації, що складало 43,5% від кількості пацієнтів у групі (рис. 1 та рис. 2). В середньому період компенсації у таких хворих тривав 9,32±1,02 місяці.

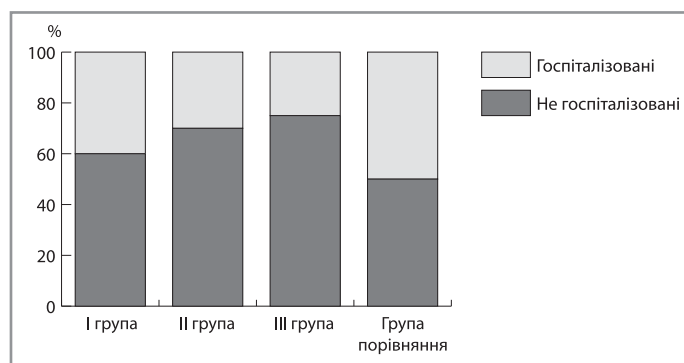


Рис. 1. Частота повторної госпіталізації хворих на цироз печінки впродовж 6 місяців після лікування

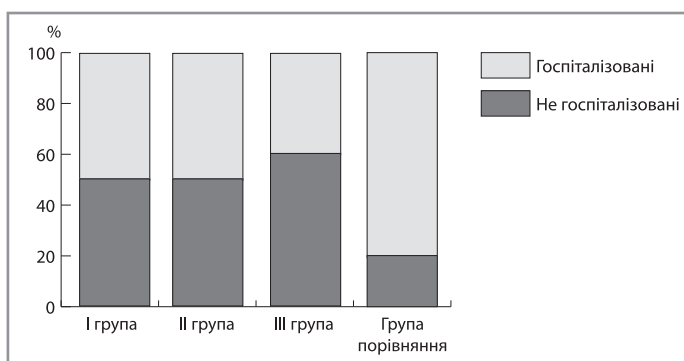


Рис. 2. Частота повторної госпіталізації хворих на цироз печінки впродовж 12 місяців після лікування

У 22 пацієнтів II групи, які разом із основним лікуванням приймали мелатонін, у перші 6 місяців після лікування повторно госпіталізовані 5 осіб, що становило 22,7% від кількості пацієнтів у групі. В період до 12 місяців повторно пройшли стаціонарний курс лікування 10 хворих (45,5% від кількості у групі) (рис. 1 та рис. 2). Середня тривалість періоду ремісії у пацієнтів цієї групи складала $9,41 \pm 0,72$ місяці.

Серед 15 хворих III групи, які додатково до базисної терапії приймали кверцетин разом із мелатоніном, лише 3 особи (20,0%) потребували повторного стаціонарного лікування у перші 6 місяців, у найближчі 12 місяців їхня кількість дещо збільшилась і становила 5 пацієнтів (33,3%), проте залишалась найменшою порівняно з іншими групами (рис. 1 та рис. 2). В середньому до настання декомпенсації ЦП після проведеного лікування у цих пацієнтів проходило $9,40 \pm 1,03$ місяці.

Для підтвердження припущення про зниження потреби в госпіталізації у хворих з ЦП, які додатково до основного лікування приймали кверцетин, мелатонін або їх поєднання, було використано статистичний метод відношення шансів (OR). В результаті встановлено, що з-поміж усіх груп пацієнтів достовірно зниження ризику повторної госпіталізації відбулося у хворих, які додатково приймали кверцетин разом з мелатоніном. У таких пацієнтів ризик потрапити на повторне стаціонарне лікування був у 4,26 рази нижчий, ніж у хворих групи порівняння $OR=4,26$ (95%, ДІ 1,07–17,03).

Серед пацієнтів всіх основних груп була тенденція до зменшення тривалості госпіталізації при повторному лікуванні в стаціонарі, ніж у хворих групи порівняння. Зокрема, у пацієнтів I групи вона складала $13,8 \pm 0,53$ ліжко-дня, у хворих II групи – $13,42 \pm 0,97$ ліжко-дня, у осіб III групи – $12,83 \pm 0,75$ ліжко-дня, а у пацієнтів групи порівняння – $14,75 \pm 0,71$ ліжко-дня. Проте достовірною така різниця була лише між пацієнтами III групи та хворими групи порівняння і становила 15,0% ($p < 0,05$), що відповідало двом ліжко-дням. Також потрібно зазначити, що при повторній госпіталізації пацієнтів, які отримували кверцетин, рідше турбували скарги на за грудний біль (у разі його наявності), зменшилась його тривалість та частота виникнення, зменшились неприємні відчуття в області серця, аритмія (у разі, якщо такі мали місце), задишка. У хворих, яким призначали мелатонін, при черговому перебуванні в стаціонарі відзначалось зменшення проявів астено-вегетативного синдрому. Пацієнтів, які одночасно приймали кверцетин та мелатонін, менше турбували скарги з боку серцево-судинної системи та прояви астено-вегетативного синдрому.

При однаковому ступені активності та важкості ЦП у хворих молодого віку спостерігали кращі віддалені результати лікування порівняно із пацієнтами старших вікових груп, особливо похилого віку. Захворювання серцево-судинної системи, що визначаються у хворих старших вікових груп, у певній мірі набувають спільних патогенетичних зв'язків з ЦП. Зазначене сприяє більш тяжкому перебігу ЦП у таких пацієнтів зі збільшенням періоду стаціонарного лікування, більшому об'ємі медикаментів, що призначаються, та більш частій необхідності повторної госпіталізації.

Отже, результати спостереження в динаміці показали, що для хворих з ЦП невірусного походження, які додатково отримували кверцетин, та пацієнтів, які приймали мелатонін, була характерна тенденція до зменшення необхідності у повторній госпіталізації у найближчі 6 та 12 місяців після проведеного лікування, довший період компенсації ЦП та зменшенням симптомів ураження серцево-судинної системи та проявів астено-вегетативного синдрому. Найбільш стійких результатів після проведеного лікування вдалось досягти у хворих на ЦП, які додатково до основного ліку-

вання приймали кверцетин разом з мелатоніном. У таких пацієнтів зафіксована найнижча потреба у повторній госпіталізації, стійкий регрес кардіологічних та астено-вегетативних проявів, що поєднувалось із достовірним зменшенням тривалості повторного стаціонарного лікування. У хворих на ЦП молодого віку спостерігали кращі віддалені результати лікування порівняно з особами старших вікових груп, що, ймовірно, є відображенням розвитку вікових супутніх захворювань у останніх, які набувають спочатку малопомітної, але з віком зростаючої патогенетичної взаємозалежності з ЦП.

Висновки

1. Поєднане застосування кверцетину та мелатоніну в комплексному лікуванні хворих на цироз печінки невірусного походження в усіх вікових групах покращує ближні та віддалені результати лікування.
2. Додаткове застосування кверцетину та мелатоніну у складі основної комплексної терапії таких пацієнтів є безпечним та сприяє зменшенню потреби у повторній госпіталізації у 2,25 і 1,65 разу в наступні 6 і 12 місяців після проведеного лікування, менш тривалому на 15,0% ($p < 0,05$) повторному перебуванню в стаціонарі та більш легким проявам рецидиву захворювання. Перспективу подальших досліджень вбачаємо у подальшому вивченні впливу кверцетину та мелатоніну на якісні показники життя у хворих на цироз печінки невірусного походження та впровадження результатів таких досліджень у клінічну практику.

Література

1. Журалєва Л.В. Особенности ремоделирования миокарда левого желудочка у больных хроническими гепатитами и циррозом печени / Л.В. Журалєва // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – №4. – С. 47–50.
2. Ілашук Т.О. Корвітин у лікуванні пацієнтів із гострим інфарктом міокарда, ускладненим гострою лівошлунковою недостатністю / Т.О. Ілашук // Буковинський медичний вісник. – 2007. – Т. 11, №2. – С. 48–52.
3. Мойбенко А.А. Эффективность водорастворимой формы кверцетина (Корвитина) при лечении острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST / А.А. Мойбенко, А.Н. Пархоменко // Здоров'я України. – 2004. – № 93. – С. 32–38.
4. Наказ МОЗ України №1051 від 28.12.2009 «Про надання медичної допомоги хворим гастроентерологічного профілю [із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я №794 від 21.09.2010]» / МОЗ. – К.: МОЗ, 2009. – (Нормативний документ МОЗ України)
5. Чепелевська Л.А. Смертність населення України від хвороб органів травлення / Л.А. Чепелевська, О.В. Любинець // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2009. – №2. – С. 5–11.
6. Decreased heart rate variability in patients with cirrhosis relates to the presence and degree of hepatic encephalopathy / A.R. Mani, S. Montagnese, D. Clive [et al.] // American Journal of Physiology. Gastrointestinal Liver Physiology. – 2009. – №2. – P. 330–338.
7. Henriksen J.H. Liver cirrhosis and arterial hypertension / J.H. Henriksen, S. Moller // World Journal of Gastroenterology. – 2006. – Vol. 12. – P. 678–685.
8. Hong R.T. Melatonin ameliorates experimental hepatic fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats / R.T. Hong, J.M. Xu, Q. Mei // World Journal of Gastroenterology. – 2009. – Vol. 15. – P. 1452–1458.
9. Kim M.Y. Cirrhotic cardiomyopathy / M.Y. Kim, S.K. Baik // Korean Journal of Hepatology. – 2007. – №1. – P. 20–26.
10. Kunduzova O.R. Prevention of apoptotic and necrotic cell death, caspase-3 activation, and renal dysfunction by melatonin after ischemia/reperfusion / O.R. Kunduzova, G. Escourrou, M.H. Seguelas // FASEB Journal. – 2003. – Vol. 17, № 8. – P. 872–874.
11. Liu H.Q. Cardiac and vascular changes in cirrhosis: pathogenic mechanisms / H.Q. Liu, S.A. Gaskari, S.S. Lee // World Journal of Gastroenterology. – 2006. – Vol. 12. – P. 837–842.
12. Melatonin ameliorates liver fibrosis induced by bile-duct ligation in rats / G. Tahan, A. Hakan, A. Fatih [et al.] // Canadian Journal of Surgery. – 2010. – Vol. 53. – P. 313–318.
13. Melatonin protects against transient focal cerebral ischemia in both reproductively active and estrogen-deficient female rats: the impact of circulating estrogen on its hormetic dose-response / S.H. Tai, Y.C. Hung, E.J. Lee [et al.] // Journal of Pineal Research. – 2011. – №1. – P. 32–35.
14. Melatonin protects steatotic and nonsteatotic liver grafts against cold ischemia and reperfusion injury / M.A. Zaouali, R.J. Reiter, S. Padrisa-Altes [et al.] // Journal of Pineal Research. – 2010. – №10. – P. 124–126.
15. Wakim-Fleming J. Long-term management of alcoholic liver disease / J. Wakim-Fleming, K.D. Mullen // Clinical Liver Disease. – 2005. – Vol. 9, №1. – P. 135–149.