

<https://doi.org/10.34883/PI.2023.12.4.019>



Колхапур С.А., Митра С.К.
The Himalaya Drug Company, Бангалор, Индия

Метаанализ 50 клинических исследований III фазы для оценки эффективности и безопасности препарата Лив.52 при лечении инфекционного гепатита*

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 20.11.2023

Принята: 27.11.2023

Контакты: bm@transatlantic.by

Резюме

Гепатит А (ГА) имеет повсеместное распространение и развивается в эпидемических и спорадических формах. Гепатит А является острой, но доброкачественной формой вирусного гепатита, и ранняя нормализация печеночных функций с симптоматическим и клиническим выздоровлением является целью клинического лечения ГА. «Метаанализ» – термин, используемый для описания количественных методов объединения информации из различных исследований, и данное исследование было запланировано для метаанализа данных по эффективности и безопасности препарата Лив.52 в форме таблеток и сиропа при ГА, представленных в 50 опубликованных отчетах об исследованиях.

В метаанализ включили все исследования, оценивающие эффективность и безопасность препарата Лив.52, независимо от их дизайна, однако из метаанализа исключали клинические, экспериментальные и доклинические исследования I и II фаз. В каждом исследовании приводили данные о количестве и возрасте включенных в исследование пациентов, регистрировали изменения биохимических показателей (сывороточного билирубина (СБ), сывороточной глутамат-оксалоацетат-трансаминазы (СГОТ), сывороточной глутамат-пируват-трансаминазы (СГПТ), сывороточной щелочной фосфатазы (СЩФ), сывороточного альбумина (СА) и сывороточного глобулина (СГ), протромбинового времени (ПВ)) от исходного уровня до значений в конце исследования и общую продолжительность клинического выздоровления. Отмечали частоту развития нежелательных явлений в период исследования и соблюдение пациентами терапевтического режима. Предварительно установленные первичные конечные точки использовали для определения уровня статистической значимости для улучшения симптомов, нормализации биохимических параметров и общей длительности клинического выздоровления. Предварительно установленными вторичными конечными точками были частота развития нежелательных явлений в период проведения исследования и соблюдение терапевтического режима.

* Опубликовано в журнале Medicine Update. 2004;12(2):51–61. Перевод: Дарья Демьянчикова.
Переводческая компания «Боромир».

Всего в данный метаанализ включили 50 клинических исследований, проведенных за 30 лет. Средняя продолжительность данных исследований составляла 6,62 месяца. Из данных 50 исследований 3 были двойными слепыми плацебо-контролируемыми, 21 – плацебо-контролируемым, 22 были несравнительными исследованиями и 4 исследования представляли собой описания случаев. Всего в данные исследования включили 4490 пациентов. Испытуемая популяция включала 233 педиатрических пациента. Анализ сводных данных показал достоверное снижение средних уровней СБ, СГОТ, СГПТ, ЩФ, ПВ и среднего периода, необходимого для полного (симптоматического, клинического и биохимического) выздоровления. Пониженные уровни СА и СГ также значительно повышались по сравнению со значениями до лечения во всех исследованиях. Во всех исследованиях не было зарегистрировано и не наблюдалось значимых нежелательных явлений, а общие показатели соблюдения терапевтического режима были отличными. Таким образом, данный метаанализ позволяет сделать вывод о том, что препарат Лив.52 в форме таблеток и сиропа эффективен и безопасен при лечении гепатита.

Kolhapure S.A., Mitra S.K.
The Himalaya Drug Company, Bangalore, India

Meta-analysis of 50 Phase III Clinical Trials in Evaluation of Efficacy and Safety of Liv.52 in Infective Hepatitis

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 20.11.2023
Accepted: 27.11.2023
Contacts: bm@transatlantic.by

Abstract

Hepatitis A (HA) has a worldwide distribution occurring in epidemic and sporadic patterns. Hepatitis A is an acute, but benign form of viral hepatitis and early renormalizations of hepatic functions with symptomatic and clinical recovery are the objectives in the clinical management of HA. Meta-analysis is the term used to describe quantitative methods for combining information across different studies and this study was planned for meta-analysis of the efficacy and safety of Liv.52 tablet and syrup, in HA, as reported in 50 published study reports.

All study reports evaluating efficacy and safety of Liv.52, were included for the meta-analysis, regardless of the study design, but Phase I and II clinical, experimental and preclinical studies were excluded from the meta-analysis. Each study was abstracted for the number and ages of enrolled patients, changes in the biochemical parameters (serum bilirubin (SB), serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT), serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT), serum alkaline phosphatase (SAP), serum albumin (SA) and serum globulin (SG), and prothrombin time (PT)) from baseline to values at the end of study and total duration of clinical recovery were recorded. Incidence of adverse events during the study period and patient compliance to the drug treatment was noted. The predefined primary endpoints were to determine level of statistical significance for symptomatic

improvement, renormalization of biochemical parameters and total duration of clinical recovery. The predefined secondary endpoints were incidence of adverse events during the study period and compliance to the drug treatment.

Total 50 clinical studies conducted over a span of 30 years were considered for this metaanalysis and the mean duration of these studies was 6.62 months. Out of total fifty studies, 3 were double-blind placebo-controlled studies, 21 were placebo-controlled studies, 22 were non-comparative studies and 4 studies were case reports. Total 4490 patients were enrolled in these studies and 233 children were part of study population. Cumulative data analysis showed a significant reduction in the mean SB, SGOT, SGPT, AP levels, PT and mean period required for total (symptomatic, clinical and biochemical) recovery. The decreased SA and SG levels were also increased significantly, when compared to the pre-treatment values, in all studies. There were no reported or observed significant adverse events in all trials and the overall drug compliance was excellent. Therefore, this metaanalysis concludes that, Liv.52 tablets and syrup are effective and safe in the management of hepatitis.

■ ВВЕДЕНИЕ

«Метаанализ» (также называемый «количественным синтезом» или «обзорным анализом») – это термин, используемый для описания количественных методов объединения информации из различных исследований. Гласс ввел термин «метаанализ» в 1976 году [1], чтобы описать эту идею использования информации из многих исследований одного и того же эффекта, хотя сама концепция гораздо старше (восходит к исследованиям Фишера и Пирсона 1930-х гг.). Сегодня термин «метаанализ» используется для обозначения ситуации, когда объединяют численные эффекты из совокупности исследований, а не проводят более общий неколичественный обзор.

Термин «гепатит А» заменил все прежние обозначения: «вирусный гепатит типа А», «инфекционный гепатит», «эпидемический гепатит», «эпидемическая желтуха», «катаральная желтуха», «инфекционная желтуха», «болезнь Боткина», «гепатит MS-1». Гепатит А (ГА) имеет повсеместное распространение и развивается как в эпидемической, так и в спорадической форме. В развивающихся странах частота ГА во взрослой популяции относительно невелика, что обусловлено контактом с вирусом в детском возрасте, и у большинства взрослых формируется иммунитет, обеспечивающий пожизненную защиту от повторного заражения [2].

Гепатит А – это острая, но доброкачественная форма вирусного гепатита, вызываемая РНК-вирусом, который не персистирует в сыворотке крови. Вирус гепатита А (ВГА) относится к группе энтеровирусов семейства Picornaviridae и имеет одну молекулу РНК, окруженную небольшим (диаметром 27 нм) белковым капсидом. ГА передается с пищей/водой, фекально-оральным путем, инкубационный период варьируется (от 15 до 25 дней). Инкубационный период обратно пропорционален инфицирующей дозе, а инфицирующая доза предположительно составляет 10–100 вирусных частиц [2].

Гепатит А обычно протекает в легкой форме и характеризуется внезапным повышением температуры, недомоганием, тошнотой, анорексией и дискомфортом в животе, после чего через несколько дней проявляется желтуха. Темная моча (которая

предшествует желтухе на 2/3 дня) свидетельствует о начале заболевания. Риск передачи инфекции при бытовых контактах, как правило, невелик, однако в детских садах и учреждениях возникают вспышки с частотой поражения около 10–15%. Продолжительность вирусовыделения – до 14 дней, с резким спадом через 5 дней, а период заразности – от 8 до 17 дней (кал остается заразным до 15 дней). Часто инфекции протекают бессимптомно. Последовательный интервал между показательными и вторичными случаями либо короче инкубационного периода, либо равен ему, что свидетельствует о том, что передача инфекции обычно происходит до или около момента развития желтухи [2].

Диагноз гепатита А устанавливается при наличии антител класса IgM к вирусу гепатита А в сыворотке крови в острой или ранней восстановительной фазе заболевания. При ГА отмечается умеренное повышение конъюгированного билирубина, выраженное повышение изоферментов сывороточной глутамат-оксалоацетат-трансаминазы (СГОТ), сывороточной глутамат-пируват-трансаминазы (СГПТ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (из-за сильной рвоты может наблюдаться низкий уровень Na^+ и Cl^-). Предельное повышение щелочной фосфатазы связано со сдавливанием внутрипеченочных желчных каналов набухшими паренхиматозными клетками. Возможно временное и незначительное снижение уровня триглицеридов и холестерина [2].

Гепатит А – наименее серьезный из вирусов гепатита, так как он не убивает клетки печени, а также отсутствует риск развития хронической формы. Гепатит А является самоизлечивающимся заболеванием, и специфического лечения не существует. Основными задачами лечения острого вирусного гепатита являются обеспечение адекватного питания (с ограничением потребления белков и жиров), предотвращение дальнейшего повреждения печени и передачи инфекции другим людям. Поэтому целью клинического лечения ГА является ранняя нормализация печеночных функций с симптоматическим и клиническим восстановлением.

Препарат Лив.52 в форме таблеток и сиропа – комбинированный растительный состав, широко применяемый для лечения ГА. Лив.52 сироп содержит порошки Каперсов колючих (*Capparis spinosa*), Цикория обыкновенного (*Cichorium intybus*), Паслена черного (*Solanum nigrum*), Терминалии аржуна (*Terminalia arjuna*), Кассии западной (*Cassia occidentalis*), Тысячелистника обыкновенного (*Achillea millefolium*) и Тамарикса галльского (*Tamarix gallica*) (в Лив.52 таблетки добавляют мандур басма (железа оксид) (*Mandur bhasma*)). В рамках данного исследования планировали провести метаанализ данных по эффективности и безопасности препарата Лив.52 в форме таблеток и сиропа при ГА, представленных в 50 опубликованных отчетах об исследованиях.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести метаанализ данных по эффективности, краткосрочной и долгосрочной безопасности препарата Лив.52 при ГА, представленных в пятидесяти опубликованных отчетах об исследованиях.

■ ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование представляло собой совокупный метаанализ данных из пятидесяти опубликованных отчетов об исследовании применения препарата Лив.52 для лечения ГА.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения

В метаанализ включили все опубликованные исследования, оценивающие эффективность и безопасность препарата Лив.52, независимо от дизайна исследования (двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, плацебо-контролируемые исследования, открытые, несравнительные исследования или отчеты о случаях с числом пациентов менее десяти).

Критерии исключения

Из метаанализа исключили клинические, экспериментальные и доклинические исследования I и II фаз.

Проводимые в рамках исследования процедуры

Все исследования разделили на четыре подгруппы в зависимости от их дизайна. В группу I вошли все двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, в группу II – плацебо-контролируемые исследования, в группу III – все открытые (несравнительные) исследования, в группу IV – отчеты о случаях, в которые было включено менее 10 пациентов.

Каждое исследование реферировали, обращая особое внимание на количество и возраст включенных в исследование пациентов. Регистрировали изменения биохимических показателей (сывороточного билирубина (СБ), сывороточной глутамат-оксалоацетат-трансаминазы (СГОТ), сывороточной глутамат-пируват-трансаминазы (СГПТ), сывороточной щелочной фосфатазы (СЩФ), сывороточного альбумина (СА), сывороточного глобулина (СГ) и протромбинового времени (ПВ)) от исходного уровня до значений в конце исследования и общую продолжительность клинического выздоровления. Отмечали частоту развития нежелательных явлений в период исследования и соблюдение пациентами терапевтического режима.

Нежелательные явления

Все нежелательные явления, о которых сообщали или которые наблюдали пациенты, регистрировали с указанием степени тяжести, продолжительности и принятых мер в отношении исследуемого препарата. Связь нежелательных явлений с исследуемым препаратом была заранее определена как «Связь отсутствует» (реакция, которая не следует разумной временной последовательности от введения препарата), «Возможная» (следует известной схеме реакции на предполагаемый препарат, но может быть вызвана клиническим состоянием пациента или другими видами терапии, назначенными пациенту) и «Вероятная» (следует известной схеме реакции на предполагаемый препарат, которую нельзя разумно объяснить известными характеристиками клинического состояния пациента).

Для пациентов, которые были зарегистрированы как вышедшие из исследования, были предприняты усилия для выяснения причины выхода из исследования. Несоблюдение режима (определяемое как неспособность принять менее 80% препарата) не рассматривалось как недостаточная эффективность лечения, а причины несоблюдения фиксировались.

Первичные и вторичные конечные точки

Предварительно установленные первичные конечные точки использовали для определения уровня статистической значимости для следующих параметров: улучшение симптомов, нормализация биохимических параметров и общая длительность клинического выздоровления. Предварительно установленными вторичными конечными точками были частота развития нежелательных явлений в период проведения исследования и соблюдение терапевтического режима.

Всего в данные исследования включили 4490 пациентов; 3007 пациентов получали препарат Лив.52 на протяжении периода средней продолжительностью шесть месяцев. Из контрольной группы 785 пациентов принимали плацебо, а остальные – кортикостероиды, поливитамины или другое лечение (рис. 2).

Двести тридцать три педиатрических пациента вошли в исследуемую популяцию, классифицированную по возрасту: 97 педиатрических пациентов в возрасте до 5 лет, 117 педиатрических пациентов в возрасте от 6 до 10 лет и 19 педиатрических пациентов в возрасте от 11 до 15 лет (рис. 3).

Средние значения билирубина в сыворотке крови на момент включения в исследование были повышены у всех пациентов, участвовавших в этих исследованиях. Анализ совокупных данных показал значительное снижение среднего уровня билирубина в сыворотке крови в конце всех исследований (параметр, значение до лечения, значение после лечения: минимум = 2,660 и 0,5000, максимум = 12,80 и 8,050, среднее средних значений = 7,030 и 2,014, CO = 2,965 и 1,840, СОС = 0,6630 и 0,4115, нижний ДИ 95% среднего значения = 5,642 и 1,153, верхний ДИ 95% среднего значения = 8,418 и 2,875, $p < 0,0001$ и $p < 0,0001$ (гауссовская аппроксимация на основании одновыборочного критерия Уилкоксона), S ; и $t=8,255$, $p < 0,0001$, S , средняя разница = 5,016, доверительный интервал 95% = 3,744–6,288 (парный t -критерий) (рис. 4).

Аналогичным образом во всех исследованиях отмечалось значительное снижение повышенного уровня СГОТ по сравнению со значениями до лечения (минимум = 24,00 и 0,0, максимум = 140,0 и 39,40, среднее средних значений = 78,37 и 21,60, CO = 37,47 и 13,47, СОС = 12,49 и 4,488, нижний ДИ 99% среднего значения = 36,47 и 6,539, верхний ДИ 99% среднего значения = 120,3 и 36,66, $p=0,0020$ и $p=0,0039$ (одновыборочный критерий Уилкоксона для точности), S ; и $t=5,083$, $p=0,0009$, средняя разница = 56,78, доверительный интервал 95% = 31,02–82,53 (парный t -критерий) (рис. 5).

Повышенные уровни СГПТ также существенно снизились по сравнению со значениями до лечения во всех указанных выше исследованиях (минимум = 30,00 и 0,0, максимум = 344,0 и 91,59, среднее средних значений = 133,4 и 33,59, CO = 94,22 и 23,48, СОС = 27,20 и 6,779, нижний ДИ 95% среднего значения = 73,55 и 18,67, верхний ДИ 95% среднего значения = 193,3 и 48,51, $p=0,0002$ и $p=0,0005$ (одновыборочный критерий Уилкоксона для точности), S ; и $t=4,051$, $p=0,0019$, средняя разница = 99,84, доверительный интервал 95% = 45,59–154,1 (парный t -критерий) (рис. 6).

Повышенные уровни щелочной фосфатазы также существенно понизились по сравнению со значениями до лечения во всех указанных выше исследованиях (минимум = 9,540 и 0,0, максимум = 32,96 и 16,70, среднее средних значений = 19,09 и 10,72, CO = 7,761 и 4,722, СОС = 2,074 и 1,262, нижний ДИ 95% среднего значения = 14,61 и 7,996, верхний ДИ 95% среднего значения = 23,57 и 13,45, $p < 0,0001$ и $p < 0,0001$ (одновыборочный критерий Уилкоксона для точности), S ; и $t=3,970$, $p=0,0016$, средняя разница = 8,369, доверительный интервал 95% = 3,816–12,92 (парный t -критерий) (рис. 7).

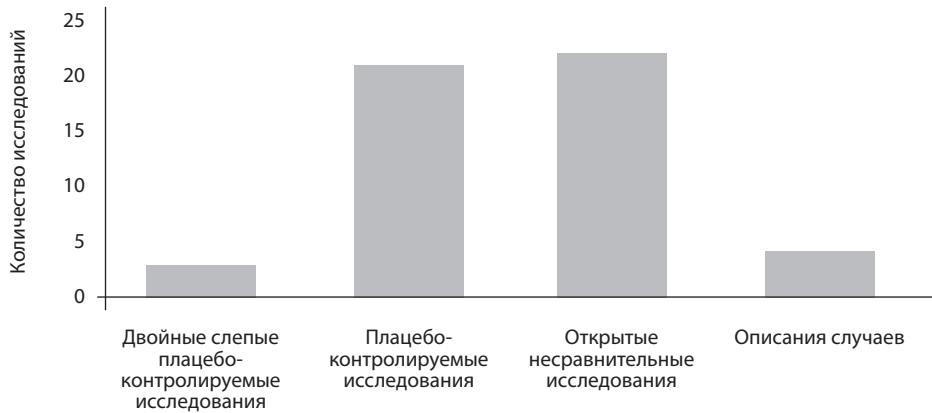


Рис. 1. Распределение исследований в зависимости от дизайна исследования
Fig. 1. Distribution of studies as per study design

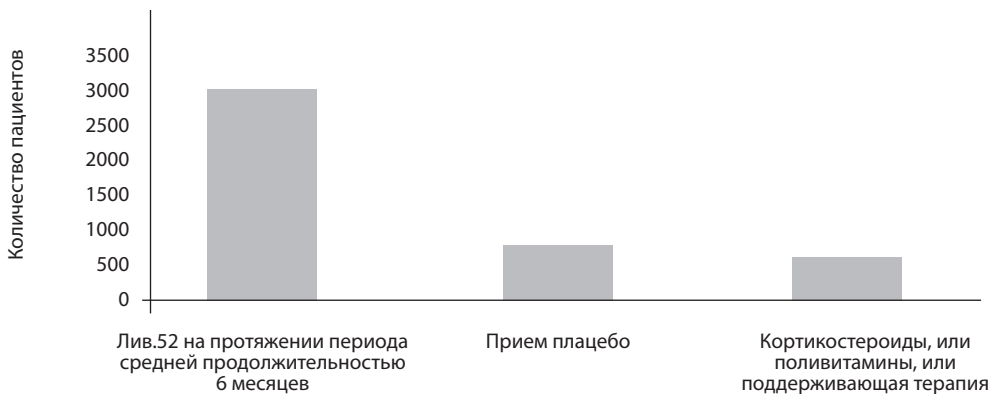


Рис. 2. Распределение пациентов в зависимости от получаемой терапии
Fig. 2. Distribution of patients as per received treatment

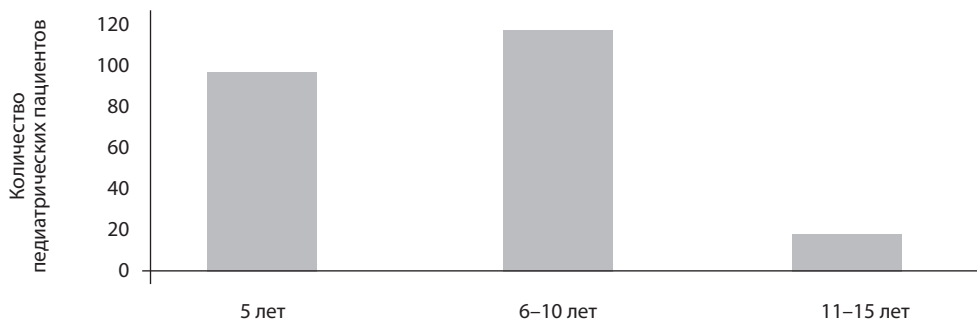


Рис. 3. Распределение педиатрических пациентов, включенных в различные исследования, по возрасту
Fig. 3. Age-wise distribution of children enrolled in various trials

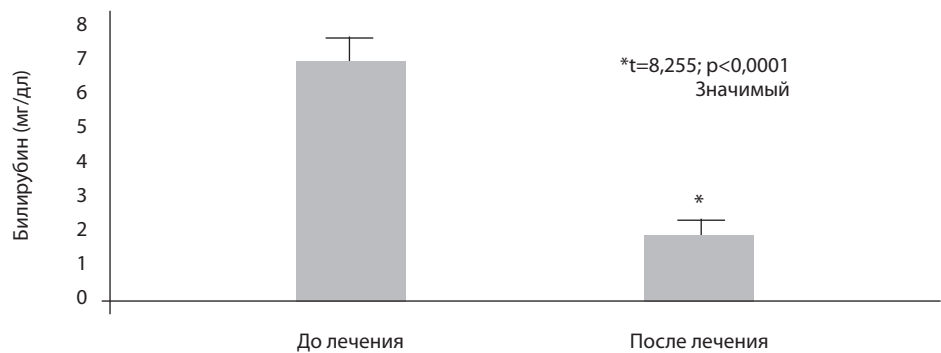


Рис. 4. Среднее средних значений билирубина у пациентов, страдающих гепатитом А, до и после лечения препаратом Лив.52
Fig. 4. Mean of means of bilirubin in Hepatitis A patients before and after treatment by Liv.52

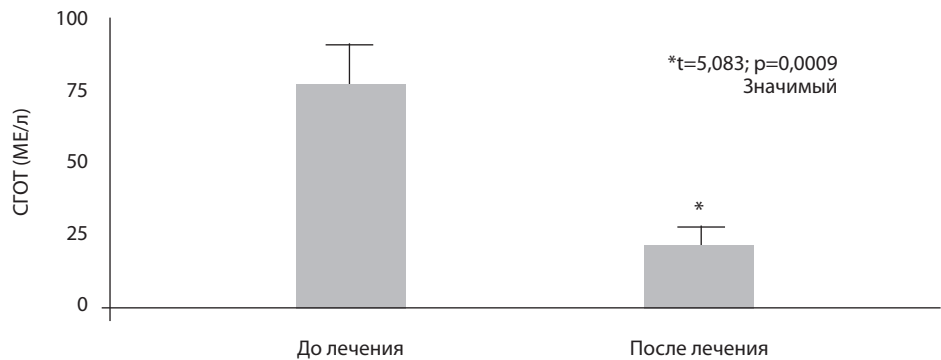


Рис. 5. Среднее средних значений СГОТ у пациентов, страдающих гепатитом А, до и после лечения препаратом Лив.52
Fig. 5. Mean of means of SGOT in Hepatitis A patients before and after treatment by Liv.52

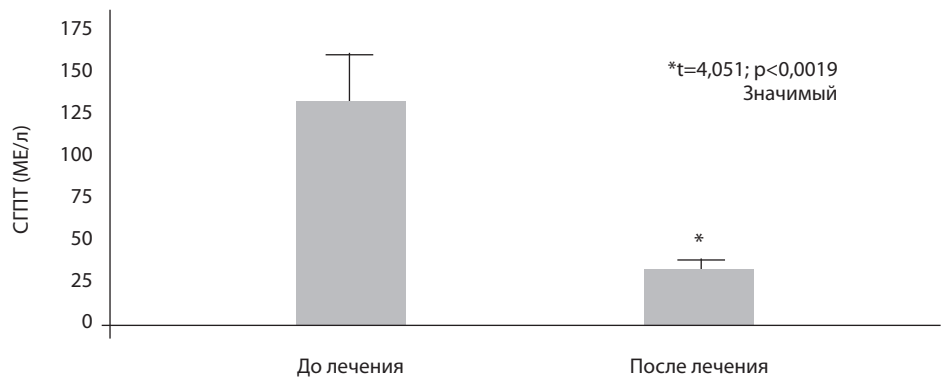


Рис. 6. Среднее средних значений СГПТ у пациентов, страдающих гепатитом А, до и после лечения препаратом Лив.52
Fig. 6. Mean of means SGPT of Hepatitis A patients before and after treatment by Liv.52

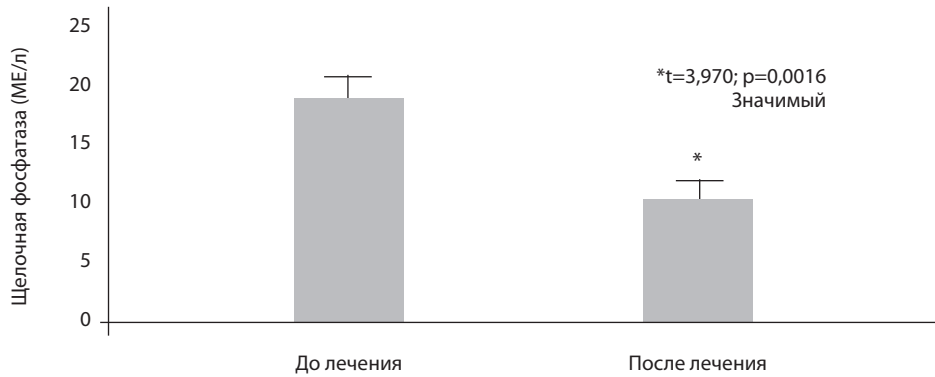


Рис. 7. Среднее средних значений щелочной фосфатазы у пациентов, страдающих гепатитом А, до и после лечения препаратом Лив.52

Fig. 7. Mean of means of alkaline phosphatase in Hepatitis A patients before and after treatment by Liv.52

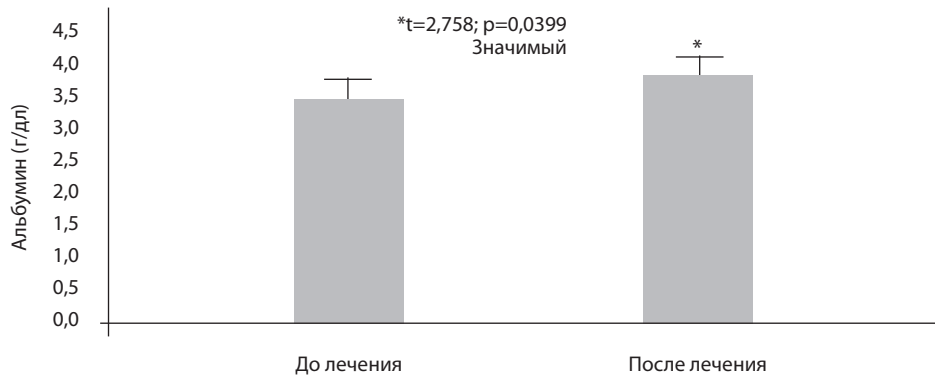


Рис. 8. Среднее средних значений альбумина у пациентов, страдающих гепатитом А, до и после лечения препаратом Лив.52

Fig. 8. Mean of means of albumin in Hepatitis A patients before and after treatment by Liv.52

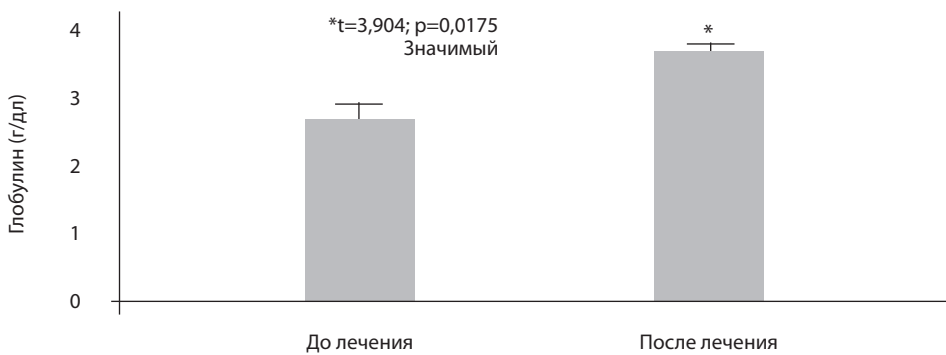


Рис. 9. Среднее средних значений сывороточного глобулина у пациентов, страдающих гепатитом А, до и после лечения препаратом Лив.52

Fig. 9. Mean of means of serum globulin in Hepatitis A patients before and after treatment by Liv.52

Пониженные уровни сывороточного альбумина также существенно повысились по сравнению со значениями до лечения во всех исследованиях (минимум = 2,100 и 3,010, максимум = 4,300 и 4,500, среднее средних значений = 3,405 и 3,843, CO = 0,7928 и 0,6042, СОС = 0,3237 и 0,2467, нижний ДИ 95% среднего значения = 2,573 и 3,209, верхний ДИ 95% среднего значения = 4,237 и 4,477, $p=0,0156$ и $p=0,0156$ (одновыборочный критерий Уилкоксона для точности), S ; и $t=2,758$, $p=0,0399$, средняя разница = 0,4383, доверительный интервал 95% = 0,8469–0,02975 (парный t -критерий) (рис. 8).

Аналогично пониженные уровни сывороточного глобулина также существенно повысились по сравнению со значениями до лечения во всех указанных выше исследованиях (минимум = 2,300 и 3,580, максимум = 3,160 и 4,100, среднее средних значений = 2,662 и 3,696, CO = 0,4519 и 0,2260, СОС = 0,2021 и 0,1011, нижний ДИ 95% среднего значения = 2,101 и 3,415, верхний ДИ 95% среднего значения = 3,223 и 3,977, $p=0,0031$ и $p=0,0031$ (одновыборочный критерий Уилкоксона для точности), S ; и $t=3,904$, $p=0,0175$, средняя разница = 1,034, доверительный интервал 95% = 0,2987–1,769 (парный t -критерий) (рис. 9).

Повышенные показатели протромбинового времени также существенно снизились по сравнению со значениями до лечения во всех исследованиях (минимум = 17,00 и 15,00, максимум = 26,00 и 20,00, среднее средних значений = 20,75 и 16,25, CO = 4,113 и 2,500, СОС = 2,056 и 1,250, нижний ДИ 95% среднего значения = 14,21 и 12,27, верхний ДИ 95% среднего значения = 27,29 и 20,23, $p=0,0062$ и $p=0,0062$ (одновыборочный критерий Уилкоксона для точности), S ; и $t=3,781$, $p=0,0324$, средняя разница = 4,500, доверительный интервал 95% = 0,7127–8,287 (парный t -критерий) (рис. 10).

Наблюдалось очень значимое уменьшение периода, необходимого для полного (симптоматическое, клиническое и биохимическое) выздоровления, по сравнению с плацебо (минимум = 9,000 и 14,00, максимум = 17,00 и 26,60, среднее средних значений = 11,84 и 19,56, CO = 3,189 и 5,764, СОС = 1,426 и 2,578, нижний ДИ 95% среднего значения = 7,882 и 12,40, верхний ДИ 95% среднего значения = 15,80 и 26,72,

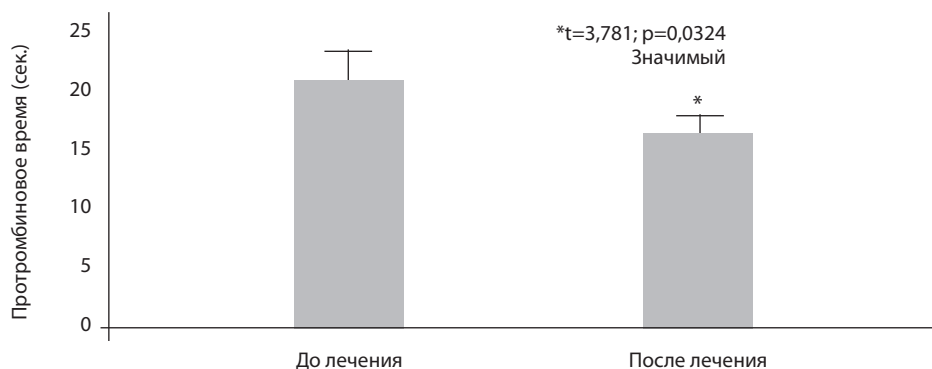


Рис. 10. Среднее средних значений протромбинового времени у пациентов, страдающих гепатитом А, до и после лечения препаратом Лив.52

Fig. 10. Mean of means of prothrombin time in Hepatitis A patients before and after treatment by Liv.52

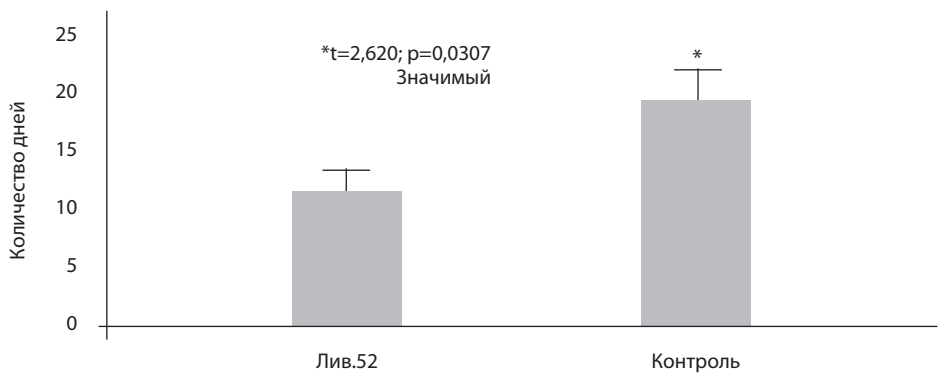


Рис. 11. Среднее средних значений периода выздоровления у пациентов, страдающих гепатитом А, в контрольной группе и группе Лив.52
Fig. 11. Mean of means of period for recovery in Hepatitis A patients in control and Liv.52 groups

$p=0,0031$ и $p=0,0031$ (одновыборочный критерий Уилкоксона для точности), S ; и $t=2,620$, $p=0,0307$, разница между средними значениями = $7,718 \pm 2,946$, доверительный интервал 95% = $14,51-0,9241$ (парный t -критерий) (рис. 11).

Во всех исследованиях не было зарегистрировано и не наблюдалось значимых нежелательных явлений, а общие показатели соблюдения терапевтического режима были отличными.

Сведения об исследованиях, включенных в метаанализ
Details of included trials for meta-analysis

№	Имя	Год	Дизайн исследования	Продолжительность (месяцев)	Количество пациентов
1	Sule с соавт. [3]	1968	C	36	150
2	Jaffari с соавт. [4]	1969	C	1	48
3	Arora [5]	1969	C	6	626
4	Doddagoudar с соавт. [6]	1970	OP	4	110
5	Lala Prasad с соавт. [1]	1971	CR	3	7
6	Mukherjee с соавт. [8]	1971	C	5	25
7	Deshpande с соавт. [9]	1971	OP	6	100
8	Dasgupta с соавт. [10]	1971	OP	24	10
9	Patel с соавт. [11]	1972	C	4	52
10	Gupta с соавт. [12]	1972	CR	4	2
11	Ramalingam с соавт. [13]	1972	C	3	250
12	Dave с соавт. [14]	1972	C	4	35
13	Gupta с соавт. [15]	1972	OP	5	36
14	Sarkar [16]	1973	C	2	45
15	Shishupal Ram с соавт. [17]	1974	OP	4	36
16	Krishnamurthy Leela с соавт. [18]	1974	DB	6	60

Окончание таблицы

17	Reddi c соавт. [19]	1974	DB	24	60
18	Jain c соавт. [20]	1974	C	18	27
19	Sudhakar Rao c соавт. [21]	1974	C	4	120
20	Khetrapal c соавт. [22]	1974	C	6	49
21	Sharma c соавт. [23]	1974	OP	2	58
22	Deshpande [24]	1974	OP	12	289
23	Sinha [25]	1974	OP	2	222
24	Bhandari c соавт. [26]	1974	C	4	48
25	Mazumdar c соавт. [27]	1974	C	4	100
26	Mitra c соавт. [28]	1974	OP	18	84
27	Rath c соавт. [29]	1975	OP	3	15
28	Agarwal c соавт. [30]	1976	C	6	125
29	Chavan c соавт. [31]	1976	OP	4	130
30	Sama c соавт. [32]	1976	C	8	34
31	Singh c соавт. [33]	1976	C	12	16
32	Bannerjee c соавт. [34]	1977	OP	10	53
33	Singh c соавт. [35]	1977	OP	8	50
34	Habibullah c соавт. [36]	1978	DB	6	50
35	Mehrotra c соавт. [37]	1978	C	4	50
36	Sethi c соавт. [38]	1978	CR	6	16
37	Ila V. Desai c соавт. [39]	1978	C	5	130
38	Biswas c соавт. [40]	1980	OP	2	70
39	Mandal c соавт. [41]	1980	CR	3	1
40	Saxena c соавт. [42]	1980	C	4	30
41	Kesarkar c соавт. [43]	1981	OP	3	225
42	Chowdhary c соавт. [44]	1981	OP	4	160
43	Mishra c соавт. [45]	1981	OP	8	54
44	Mandal c соавт. [46]	1983	C	2	104
45	Sreenivas Rao [47]	1983	OP	2	65
46	Bharadia c соавт. [48]	1986	OP	3	53
47	Vijaykumr c соавт. [49]	1988	OP	5	32
48	Patney c соавт. [50]	1988	C	4	325
49	Dange c соавт. [51]	1989	OP	2	34
50	Kalab c соавт. [52]	1997	OP	6	19

Примечания: C – плацебо-контролируемое; DB – двойное слепое плацебо-контролируемое; OP – открытое несравнительное; CR – описания случаев.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

За последнее десятилетие количество работ, посвященных метаанализу в медицинских исследованиях, резко возросло, однако достоинства и недостатки метаанализа продолжают обсуждаться в медицинском сообществе [53, 54]. Хуке дал метаанализу следующее полезное определение: «Статистический анализ, объединяющий или интегрирующий результаты нескольких независимых клинических исследований, которые аналитик считает «комбинируемыми» [55]. Терминология, однако, до сих пор остается дискуссионной, и одновременно используются такие выражения, как «обзор», «объединение» и «количественный синтез». В настоящее время принято

считать, что термин «метаанализ» должен использоваться для описания статистической интеграции отдельных исследований, в то время как «систематический обзор» подходит для обозначения любого обзора совокупности данных, в котором используются четко определенные методы и критерии. Систематические обзоры могут включать метаанализы, оценку единичных исследований и другие источники доказательств [56]. «Метаанализ» недавно включили в систему индексирования Medline Национальной медицинской библиотеки как медицинскую предметную рубрику (MeSH) и тип публикации [57].

Зачастую одно исследование не позволяет с уверенностью обнаружить или исключить клинически значимые различия в эффектах двух методов лечения. Таким образом, исследование может показать отсутствие значимого терапевтического эффекта, в то время как на самом деле такой эффект существует (ложноотрицательный результат – ошибка второго типа). Обычно лучше распознается ошибка I типа (значимое различие, обусловленное случайностью, и вероятность, соответствующая значению p) [58].

Совокупный метаанализ определяется как повторное проведение метаанализа при появлении нового исследования для включения. Такой совокупный метаанализ позволяет ретроспективно определить момент времени, когда терапевтический эффект впервые достиг общепринятого уровня значимости [59].

Таким образом, метаанализ состоит не только из объединения данных, но и включает в себя эпидемиологическое исследование и оценку результатов («эпидемиология результатов») [60]. Поэтому новые гипотезы, которые не были выдвинуты в единичных исследованиях, можно проверить в метаанализах [61]. Количество пациентов, включаемых в клинические исследования, часто бывает недостаточным, так как в некоторых случаях требуемый размер выборки может быть труднодостижим [62]. Тем не менее, метаанализ может привести к определению наиболее перспективного или актуального вопроса исследования и может позволить более точно рассчитать размеры выборок, необходимых в будущих исследованиях [63]. Цели метаанализа – дать возможность оценить общую значимость эффекта, основываясь на данных нескольких доступных исследований; оценить общий размер эффекта путем объединения индивидуальных оценок, полученных в нескольких исследованиях. До сих пор не решена проблема сопоставимости различных дизайнов исследований и эффектов различия качества в нескольких исследованиях, отсутствуют соответствующие рекомендации [64].

При оценке эффективности препарата Лив.52 для лечения ГА первичные конечные точки (количественное сравнение объединенных данных биохимических параметров по тестам «до» и «после») были выбраны по их особой значимости в естественной истории ГА. При большинстве приобретенных заболеваний печени у взрослых пациентов нарушается выделение билирубина из печени, что приводит к повышению уровня СБ в крови. При острых заболеваниях печени СБ обычно повышен относительно тяжести острого процесса. Уровень СГОТ (также называется аспартатами-нотрансфераза (АСАТ)) и СГПТ (также называется аланинаминотрансфераза (АЛАТ)) в крови повышается при всех видах гепатита (вирусном, алкогольном, лекарственном и др.). Повышение уровня ЩФ свидетельствует о заболевании желчных протоков (обструкция желчных протоков, первичный билиарный цирроз или первичный склерозирующий холангит). Альбумин – основной белок, синтезируемый в печени,

который циркулирует в кровотоке, и низкие концентрации СА свидетельствуют о плохой работе печени. ПВ удлиняется при низких концентрациях в крови некоторых факторов свертывания, вырабатываемых печенью, а при острых заболеваниях печени ПВ может быть длительным.

В метаанализ включили данные 50 клинических исследований (24 плацебо-контролируемых и 26 открытых несравнительных), проведенных в течение 30 лет с участием 4490 пациентов (в том числе 117 педиатрических пациентов). Такой размер выборки является достаточно большим для расчета эффекта вмешательства (препарата). Рекомендуемый метод расчета размера выборки – по формуле: $n = 4pq / L^2$ (p = распространенность, $q = 100 - p$, $L = 1,96$), и по этой формуле данный размер выборки достаточно велик для заболевания с очень высокой распространенностью. Уже через неделю наблюдался значительный симптоматический контроль. Кумулятивный анализ выявил значительное снижение уровней среднего значения СБ, СГОТ, СГПТ и СЩФ, наблюдалась нормализация уровней белков и ПВ. Было отмечено значительное сокращение среднего периода, необходимого для полного восстановления, по сравнению с плацебо. Во всех исследованиях не было зарегистрировано и не наблюдалось значимых нежелательных явлений, а общие показатели соблюдения пациентами терапевтического режима были отличными. Таким образом, по предварительно определенным первичным и вторичным конечным точкам эффективность и безопасность препарата Лив.52 при лечении ГА доказана клинически, биохимически и статистически. Такие значительные эффекты могут быть обусловлены синергетическими свойствами и действием компонентов препарата Лив.52.

Khanfar с соавт. выделили и идентифицировали активные компоненты *Carparis spinosa* как бета-ситостерин глюкозид-6'-октадеканоат и 3-метил-2-бутенил-бета-глюкозид [65]. П-метоксибензойная кислота, выделенная из *Carparis spinosa*, обладала мощной гепатопротекторной активностью против CCl₄, парацетамола (*in vivo*) и при вызванной тиацетамидом и галактозамином (*in vitro*) гепатотоксичности [66]. Al-Said с соавт. подтвердили сильную противовоспалительную активность *Carparis spinosa*, которая была сопоставима с оксифенбутазоном [67, 68]. Bonina с соавт. зафиксировали значительную антиоксидантную активность *Carparis spinosa*, а также определили флавонолы (производные кемпферола и кверцетина) и гидроксикоричные кислоты (кофейная, феруловая, п-кумаровая и коричная) как основные антиоксиданты в составе *Carparis spinosa* [69]. В другом исследовании Germano с соавт. наблюдали антиоксидантную активность *Carparis spinosa*, используя такие тесты, как перекисное окисление липидов, обесцвечивание свободных радикалов и автоокисление ионов железа [70]. Mahasneh с соавт. отметили мощную антимикробную и противогрибковую активность *Carparis spinosa* [71, 72].

He с соавт. выделили 2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо- (3,4-b) индол-3-карбоновую кислоту, азелаиновую кислоту и даукостерол в качестве основных компонентов *Cichorium intybus* [73], а Du с соавт. идентифицировали другие химические компоненты как альфа-амирин, тараксерон, бауренилацетат и бета-ситостерин [74]. Aktay с соавт. и Zafar с соавт. отметили гепатопротекторный эффект (подтвержденный гистопатологическим исследованием) *Cichorium intybus* против CCl₄-индуцированной гепатотоксичности и сообщили о значительном предотвращении повышения уровня образования малондальдегида (плазменного и печеночного) и уровня ферментов (ACAT и АЛАТ) [75, 76]. Ahmed с соавт. проводили скрининг *Cichorium intybus* на

антигепатотоксическую активность и определяли степень защиты по биохимическим показателям (АСАТ, АЛАТ, ЩФ и ОБ). Наблюдалась мощная антигепатотоксическая активность (сопоставимая с силимарином) при практически полной нормализации состояния тканей (при гистопатологическом исследовании не наблюдалось ни жировых накоплений, ни некроза) [77]. Kim с соавт. исследовали влияние *Cichorium intybus* на иммунотоксичность этанола и обнаружили значительное увеличение количества циркулирующих лейкоцитов, массы соответствующих органов (печени, селезенки и тимуса), количества бляшкообразующих клеток в селезенке, титров геммагглютинации и реакции вторичных IgG-антител. Также наблюдалось значительное увеличение реакции повышенной чувствительности замедленного типа, фагоцитарной активности, активности естественных клеток-киллеров, клеточной пролиферации и секреции интерферона гамма [78]. Sultana с соавт. представили данные, согласно которым присутствие *Cichorium intybus* в реакционной смеси (содержащей ДНК тимуса теленка и систему генерации свободных радикалов) защищает ДНК от окислительного повреждения ее дезоксирибозной доли. Все эти исследования позволяют предположить, что наблюдаемый гепатопротекторный эффект *Cichorium intybus* может быть обусловлен его способностью подавлять окислительную деградацию ДНК в тканевых остатках [79]. El с соавт. и Papetti с соавт. документально подтвердили антиоксидантную активность *Cichorium intybus* (радикалопоглощающее действие, ингибирование перекиси водорода и хелатирование железа) [80, 81]. Gurbuz с соавт. наблюдали значительную цитопroteкцию против повреждений, вызванных этанолом, и эти результаты были подтверждены гистопатологическими методами [82]. Amirghofran с соавт. сообщали о способности *Cichorium intybus* усиливать пролиферацию лимфоцитов после стимуляции аллогенными клетками [83]. Kim с соавт. исследовали влияние *Cichorium intybus* на аллергические реакции немедленного типа, опосредованные мастоцитами, и наблюдали торможение системной анафилактической реакции, снижение уровня гистамина в плазме крови [84].

Ikeda с соавт. идентифицировали сапонины (нигрумнины I и II) в качестве действующих веществ *Solanum nigrum* [85]. *Solanum nigrum* изучали с точки зрения его гепатопротекторной активности в отношении CCl₄-индуцированных поражений печени, а Raju с соавт. наблюдали заметную гепатопротекторную активность, подтвержденную испытываемыми биохимическими параметрами (АСАТ, АЛАТ, ЩФ и ОБ) [86]. Sultana с соавт. доказали, что *Solanum nigrum* защищает ДНК от окислительного повреждения, а результаты позволяют предположить, что наблюдаемый гепатопротекторный эффект *Solanum nigrum* может быть обусловлен способностью подавлять окислительный распад ДНК в тканевых остатках [79]. Moundipa с соавт. изучали влияние *Solanum nigrum* на гепатотоксичность и обнаружили повышение активности аминопирин N-деметилазы, уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы и глутатион S-трансферазы без изменения уровня щелочной фосфатазы, аспартатаминотрансферазы и гамма-глутамилтрансферазы в сыворотке крови [87]. Son с соавт. представили данные, согласно которым *Solanum nigrum* является мощным поглотителем гидроксильных радикалов и радикалов ДФПГ [88]. Prashanth Kumar с соавт. проводили испытания *Solanum nigrum* in vitro на предмет цитопroteкции (против токсичности, вызванной гентамицином), наблюдалось значительное ингибирование цитотоксичности, а также потенциал поглощения гидроксильных радикалов, что может являться механизмом цитопroteкции [89]. Аналогичным образом Akhtar с соавт. наблюдали

цитопротекцию слизистой оболочки желудка *Solanum nigrum* от аспирин-индуцированных язв желудка [90]. Qureshi с соавт. сообщили о противогрибковой активности *Solanum nigrum* [91].

Upadhyay с соавт. идентифицировали арджунетозид, олеаноловую и арджуную кислоты в качестве активных компонентов, выделяемых из *Terminalia arjuna* [92]. Munasinghe с соавт. сообщили о мощной антиоксидантной активности *Terminalia arjuna*, которая может быть обусловлена его влиянием на перекисное окисление липидов [93]. Ali с соавт. показали, что арджунафтанолозид из *Terminalia arjuna* ингибирует выработку оксида азота (NO) [94], а терминозид А, выделенный из *Terminalia arjuna*, снижает уровень индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS) в LPS-стимулированных перитонеальных макрофагах [95]. Cheng с соавт. отметили мощную противовирусную активность, обусловленную ингибированием прикрепления и проникновения вирусов под действием *Terminalia arjuna* [96]. Samy с соавт. подтвердили мощную антибактериальную активность *Terminalia arjuna* [97].

Jafri с соавт. сообщили о значимых гепатопротекторных эффектах *Cassia occidentalis* при химических повреждениях печени [98]. Bin-Hafeez с соавт. доказали, что *Cassia occidentalis* модулирует печеночные ферменты и обладает гепатопротекторным действием против индуцированной иммуносупрессии [99]. Samy с соавт. сообщили об антибактериальных свойствах *Cassia occidentalis* в сравнении со стандартными референтными антибиотиками [100]. Perez с соавт. представили данные о сильной антибактериальной активности *Cassia occidentalis* против *Salmonella typhi* [101]. Tona с соавт. сообщили об ингибирующем действии *Cassia occidentalis* в отношении роста *P. falciparum* [102]. Saceres с соавт. и Graham с соавт. наблюдали противогрибковую активность *Cassia occidentalis* [103, 104].

Harnyk с соавт. подтвердили клинически благоприятный эффект *Achillea millefolium* в лечении хронического гепатита [105]. Krivenko с соавт. сообщили о сходном клиническом улучшении при хроническом гепатохолецистите и ангиохолите при использовании *Achillea millefolium* [106]. Lin с соавт. наблюдали антигепатомную активность *Achillea millefolium* [107]. Candan с соавт. и Bezic с соавт. сообщили об антиоксидантном и антибактериальном действии *Achillea millefolium* [108, 109].

Devarshi с соавт. изучали гепатопротекторные свойства *Mandur bhasma* при гепатите, вызванном CCl₄, и наблюдали предотвращение опосредованных CCl₄ изменений активности ферментов, что предполагает гепатопротекторное действие *Mandur bhasma* [110].

Поэтому, как уже говорилось выше, синергетическое действие (гепатопротекторное, антимикробное, антиоксидантное и противовоспалительное), проявляемое компонентами препарата Лив.52, может определять механизм действия данного препарата при гепатитах.

■ ВЫВОД

В данной работе был осуществлен метаанализ данных из 50 клинических исследований, проведенных в течение 30 лет с участием 4490 пациентов, с целью оценки эффективности и краткосрочной и долгосрочной безопасности применения препарата Лив.52 при ГА. Анализ совокупных данных выявил клинические и биохимические улучшения со значительным симптоматическим контролем. Кроме того, наблюдалось значимое сокращение среднего периода выздоровления. Во всех

исследованиях не было зарегистрировано и не наблюдалось значимых нежелательных явлений, а общие показатели соблюдения терапевтического режима были отличными. Таким образом, можно сделать вывод о том, что препарат Лив.52 в форме таблеток и сиропа эффективен и безопасен при лечении гепатита А.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Glass G.V. Primary, secondary and meta-analysis of research. *Educational Researcher*. 1976;5:351–379.
2. Krugman S., Ward R., Giles J.P. The natural history of infectious hepatitis. *Am J Med*. 1962;32:717–728.
3. Sule C.R., Pai V.R., Damania R.F., Joshi V.S. (Miss). Studies with Liv.52 therapy in infective hepatitis. *J Ind Med Prof*. 1968;14:6391–6397.
4. Jaffari S.M.H., Shyam Raj. Liv.52 in infective hepatitis. *The Antiseptic*. 1969;5:353.
5. Arora A.K. Role of various types of treatment in infectious hepatitis. *Armed Forces Med. J*. 1969;25(3):362.
6. Doddagoudar. Infective hepatitis – Survey and study of 110 cases. *Probe*. 1970;X(3):122–123.
7. Lala Surajnandan Prasad, Kaleshwer Prasad. Some observations on Liv.52 in the treatment of infective hepatitis and cirrhosis of liver. *Probe*. 1971;X(3):114–116.
8. Mukerjee A.B., Dasgupta M. Chronic active hepatitis (a preliminary observation of 10 cases). *J Ind Med Prof*. 1971;18:8097.
9. Deshpande R.S., Shantilal C. Sheth, Joykuty. Infections hepatitis – Study of 100 cases. *Curr Med Pract*. 1971;6:810.
10. Dasgupta M., Mukerjee A.B. Chronic active hepatitis (a preliminary observation of 10 cases). *J Ind Med Prof*. 1971;18:8097.
11. Patel G.T., Mruthyunjayanna B.P., Seetharam T.D., Channe Gowda A.C. Liv.52 therapy in viral hepatitis. *Probe*. 1972;XII(2):112–119.
12. Gupta S., Khatri R.L., Srivastava G. Therapeutic effects of Liv.52 in post-necrotic hepatitis. *Probe*. 1972;XII(1):15–20.
13. Ramalingam V., Sundaravalli N., Balagopal Raju V. Liv.52 studies in acute hepatitis. *Indian Pediatrics*. 1971;12:839.
14. Dave D.S., Rajput V.J., Gupta M.R. Clinico-biochemical study of infective hepatitis with special reference to Liv.52 therapy. *Probe*. 1972;XI(4):214–220.
15. Gupta S., Khatri R.L., Srivastava G. Therapy of infectious hepatitis and other liver disorders. *Probe*. 1972;XI(2):93–99.
16. Sarkar M.K. Liv.52 in the treatment of acute infective hepatitis. *The Ind Pract*. 1973;August:395.
17. Shishupal Ram, Kumar P. Observations on the therapy of acute infectious hepatitis with Liv.52. *Probe*. 1974;XIV(1):66–67.
18. Krishnamurthy Leela, Sama S.K., Ramachandra K. Liv.52 in acute virus: A hepatitis – a double-blind trial. XV Annual Conference, Indian Society of Gastroenterology, Institute of Medical Sciences, Banaras Hindu University, Varanasi, 8–10 November, 1974:2.
19. Reddi Y.R., Rohini K., Kusuma G., Sudhakar Rao V. Role of Liv.52 and steroids in the management of viral hepatitis in children. *Probe*. 1974;XIV(1):35.
20. Jain K.C., Khanijo S.K., Bisarya B.N. Studies with Liv.52 in infective hepatitis. *Probe*. 1974;XIV(1):64–65.
21. Reddi Y.R., Sudhakar Rao V., Rohini K. The management of viral hepatitis in children. *Indian Pediatrics*. 1975;XII(8):659.
22. Khetarpal S.K., Veera Kumar E. Liv.52 therapy in infective hepatitis. *Probe*. 1974;XIV(1):59–63.
23. Sharma N.L., Lahori U.C., Mehta S.K. Studies on Liv.52 in hepatitis disorders (Part I). *Probe*. 1974;XIV(1):54–58.
24. Deshpande R.S. Acute infectious hepatitis with fulminant hepatic failure – a study of 289 cases. *Probe*. 1974;XIV(1):1–13.
25. Sinha B.B. Studies on 222 cases of acute infective hepatitis during an epidemic. *Probe*. 1974;XIII(3):130–133.
26. Bhandari N.R., Shashi Gupta (Miss.). Liv.52 in infective hepatitis. *Probe*. 1974;XIV(1):68–72.
27. Mazumdar H., Mazumdar M. Trial of Liv.52 in infections hepatitis in children in Goa. *Probe*. 1974;1:82.
28. Mitra D.K., Ashrafuddin S., Talib S.H. Liv.52 in viral hepatitis with special reference to its use in precoma and coma. *Probe*. 1974;XIV(1):14–22.
29. Rath B.B., Sengupta S.N., Bose S.N. Preliminary observation on the role of Liv.52 in infective hepatitis with persistent jaundice. *Capsule*. 1975;XV(8):170–175.
30. Agarwal V.K., Meena Sareen. Clinical trial of Liv.52 drops in infective hepatitis – a comparative study with broad spectrum antibiotics and corticosteroids. *Probe*. 1976;XV(2):112–120.
31. Chawhan R.N., Talib S.H., Talib V.H., Sengupta S.R., Patil S.D. Viral hepatitis in children. *The Med & Sur*. 1976;3:9.
32. Sama S.K., Krishnamurthy L., Ramachandran K., Krishnan Lal. Efficacy of an indigenous compound preparation Liv.52 in acute viral hepatitis – A double-blind study. *Ind J Med Res*. 1976;5:738.
33. Singh D.S., Sama S.K., Singh G. A study of chronic hepatitis in northern India. *Ind J Med Res*. 1976;64(12):1728–1734.
34. Banerjee L.K., Sahu N.N., Ray S.S., Daljit Singh. Liv.52 therapy in viral hepatitis (A clinico-biochemical study). *Capsule*. 1977;8:170.
35. Singh K.K., Singh Y.K., Sinha S.K., Sharma V., Mishra B.N. Observations on the treatment of infective hepatitis with an indigenous drug Liv.52. *Ind Med J*. 1977;5:69.
36. Habibullah C.M., Vindod Chandra, Padmanaban C.G., Ramakrishna R. Liv.52 in acute viral hepatitis – Results of a double blind study. *The Antiseptic*. 1978;75(8):491.
37. Mehrotra M.P., Tandan S. Liv.52, a clinicobiochemical trial in hepatic cirrhosis. *Curr Med Pract*. 1973;17(4):185–188.
38. Sethi J.P., Madhulika Sharma. Clinical management of severe acute hepatic failure with special reference to Liv.52 in therapy. *Probe*. 1978;XVII(2):155–158.
39. Ila V. Desai, Dudhia M.V., Gandhi V.K. A clinical study of infective hepatitis treated with Liv.52. *Indian Pediatrics*. 1977;3:197.
40. Biswas P. Role of Liv.52 in the treatment of infective hepatitis. *Capsule*. 1980;4:74.
41. Mandal U.S. Viral hepatitis and Liv.52. *Capsule*. 1980;3:50.
42. Shakuntala Saxena (Mrs.), Ashok Kumar Garg, Ashok Jain. Study of Liv.52 therapy in infective hepatitis in children. *Curr Med Pract*. 1980;24(5):194.
43. Kesarkar A.S. Liv.52 therapy in acute infective hepatitis. *Capsule*. 1981;4:74.
44. Chowdhury A.B. Role of Liv.52 in the treatment of infective hepatitis. *Capsule*. 1981;3:50.
45. Misra D.C. Infective hepatitis and Liv.52 drops. *Capsule*. 1981;6:122.
46. Mandal J.N., Roy B.K. Studies with Liv.52 in the treatment of infective hepatitis, chronic active hepatitis and cirrhosis of the liver. *Probe*. 1983;XXII(4):217–242.
47. Sreenivasa Rao Y. Management of infective hepatitis. *Probe*. 1983;XXII(2):107–109.

48. Bharadia G.R., Kukade A.L., Kulkarni A.S., Rathod I.M. Liv.52 in the management of various hepatic disorders – A study of 53 cases. *Probe*. 1986;XXV(3):277–280.
49. Vijaykumar S. Karchi. A trial with Liv.52 in infective hepatitis. *Capsule*. 1988;Feb./Mar.:126.
50. Patney N.L., Sumanbala Pachori. A study of serum glycolytic enzymes and serum B hepatitis in relation to Liv.52 therapy. *The Med & Sur*. 1986;XXVI(4):9.
51. Dange S.V., Pawar S.S., Phadke S.A., Shrotri D.S. Comparative efficacy of five indigenous compound formulations in patients of acute viral hepatitis. *Maharashtra Med J*. 1989;XXXVI(5):75.
52. Kalab M., Krechler T. Effect of the hepatoprotective drug Liv.52 on liver damage. *The J Czech Physicians*. 1997;136(24):758–760.
53. Naylor C.D. Meta-analysis and the meta-epidemiology of clinical research. *BMJ*. 1997;315:617–619.
54. Bailar J.C. The promise and problems of meta-analysis [editorial]. *N Engl J Med*. 1997;337:559–561.
55. Huque M.F. *Experiences with meta-analysis in NDA submissions*. Proceedings of the Biopharmaceutical Section of the American Statistical Association. 1988;2:28–33.
56. Chalmers I., Altman D.G. Foreword. In: Chalmers I., Altman D.G. (Eds.) *Systematic reviews*. London: BMJ Publishing, 1995.
57. Dickersin K., Berlin J.A. Meta-analysis: state-of-the-science. *Epidemiol Rev*. 1992;14:154–176.
58. Freiman J.A., Chalmers T.C., Smith H., Kuebler R.R. The importance of beta, the type II error, and sample size in the design and interpretation of the randomized controlled trial. In: Bailar J.C., Mosteller F., (Eds.) *Medical uses of statistics*. Boston, MA: NEJM Books, 1992:357.
59. Lau J., Antman E.M., Jimenez-Silva J., Kupelnick B., Mosteller F., Chalmers T.C. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1992;327:248–254.
60. Jenicek M. Meta-analysis in medicine. Where we are and where we want to go. *J Clin Epidemiol*. 1989;42:35–44.
61. Gelber R.D., Goldhirsch A. Interpretation of results from subset analyses within overviews of randomized clinical trials. *Stat Med*. 1987;6:371–378.
62. Collins R., Keech A., Peto R., Sleight P., Kjekshus J., Wilhelmsen L. Cholesterol and total mortality: need for larger trials. *BMJ*. 1992;304:1689.
63. Chalmers I. Randomised controlled trials of fetal monitoring 1973–1977. In: Thalhammer O., Baumgarten K., Pollak A., (Eds.) *Perinatal medicine*. Stuttgart: Thieme, 1979:260.
64. Smith, Glass, Miller. Does psychotherapy benefit neurotic patients? *Archives of General Psychiatry*. 1981;36:1203–1208.
65. Khanfar M.A., Sabri S.S., Zarga M.H., Zeller K.P. The chemical constituents of Capparis spinosa of Jordanian origin. *Nat Prod Res*. 2003;17(1):9–14.
66. Gadgoli C., Mishra S.H. Antihepatotoxic activity of p-methoxy benzoic acid from Capparis spinosa. *J Ethnopharmacol*. 1999;66(2):187–192.
67. Al-Said M.S., Abdelsattar E.A., Khalifa S.I., el-Feraly F.S. Isolation and identification of an anti-inflammatory principle from Capparis spinosa. *Pharmazie*. 1988;43(9):640–641.
68. Ageel A.M., Parmar N.S., Mossa J.S., Al-Yahya M.A., Al-Said M.S., Tariq M. Anti-inflammatory activity of some Saudi Arabian medicinal plants. *Agents Actions*. 1986;17(3-4):383–384.
69. Bonina F., Puglia C., Ventura D., Aquino R., Tortora S., Sacchi A., Saija A., Tomaino A., Pellegrino M.L., de Caprariis P. In vitro antioxidant and in vivo photoprotective effects of a lyophilized extract of Capparis spinosa L. buds. *J Cosmet Sci*. 2002;53(6):321–335.
70. Germano M.P., De Pasquale R., D'Angelo V., Catania S., Silvari V., Costa C. Evaluation of extracts and isolated fraction from Capparis spinosa L. buds as an antioxidant source. *J Agric Food Chem*. 2002;50(5):1168–1171.
71. Mahasneh A.M. Screening of some indigenous Qatari medicinal plants for antimicrobial activity. *Phytother Res*. 2002;16(8):751–753.
72. Ali-Shtayeh M.S., Abu Gheib S.I. Antifungal activity of plant extracts against dermatophytes. *Mycoses*. 1999;42(11-12):665–672.
73. He Y., Guo Y.J., Gao Y.Y. Studies on chemical constituents of root of Cichorium intybus. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2002;27(3):209–210.
74. Du H., Yuan S., Jiang P. Chemical constituents of Cichorium intybus L. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 1998;23(11):682–683, 704.
75. Aktay G., Deliorman D., Ergun E., Ergun F., Yesilada E., Cevik C. Hepatoprotective effects of Turkish folk remedies on experimental liver injury. *J Ethnopharmacol*. 2000;73(1-2):121–129.
76. Zafar R., Mujahid Ali S. Anti-hepatotoxic effects of root and root callus extracts of Cichorium intybus L. *J Ethnopharmacol*. 1998;63(3):227–231.
77. Ahmed B., Al-Howiriny T.A., Siddiqui A.B. Antihepatotoxic activity of seeds of Cichorium intybus. *J Ethnopharmacol*. 2003;87(2-3):237–240.
78. Mun J.H., Woo Y.J., Jeon W.H., An N.H., Park J.S. Effects of the ethanol extract of Cichorium intybus on the immunotoxicity by ethanol in mice. *Int Immunopharmacol*. 2002;2(6):733–744.
79. Sultana S., Perwaiz S., Iqbal M., Athar M. Crude extracts of hepatoprotective plants, Solanum nigrum and Cichorium intybus inhibit free radical-mediated DNA damage. *J Ethnopharmacol*. 1995;45(3):189–192.
80. El S.N., Karakaya S. Radical scavenging and iron-chelating activities of some greens used as traditional dishes in Mediterranean diet. *Int J Food Sci Nutr*. 2004;55(1):67–74.
81. Papetti A., Daglia M., Gazzani G. Anti- and pro-oxidant activity of water soluble compounds in Cichorium intybus var. silvestre (Treviso red chicory). *J Pharm Biomed Anal*. 2002;30(4):939–945.
82. Gurbuz I., Ustun O., Yesilada E., Sezik E., Akyurek N. In vivo gastroprotective effects of five Turkish folk remedies against ethanol-induced lesions. *J Ethnopharmacol*. 2002;83(3):241–244.
83. Amirghofran Z., Azadbakht M., Karimi M.H. Evaluation of the immunomodulatory effects of five herbal plants. *J Ethnopharmacol*. 2000;72(1-2):167–172.
84. Kim H.M., Kim H.W., Lyu Y.S., Won J.H., Kim D.K., Lee Y.M., Morii E., Jippo T., Kitamura Y., An N.H. Inhibitory effect of mast cell-mediated immediate-type allergic reactions by Cichorium intybus. *Pharmacol Res*. 1999;40(1):61–65.
85. Ikeda T., Tsumagari H., Nohara T. Steroidal oligoglycosides from Solanum nigrum. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2000;48(7):1062–1064.
86. Raju K., Anbuganapathi G., Gokulkrishnan V., Rajkapoor B., Jayakar B., Manian S. Effect of dried fruits of Solanum nigrum LINN against CCl4-induced hepatic damage in rats. *Biol Pharm Bull*. 2003;26(11):1618–1619.
87. Moundipa P.F., Domgang F.M. Effect of the leafy vegetable Solanum nigrum on the activities of some liver drug-metabolising enzymes after aflatoxin B1 treatment in female rats. *Br J Nutr*. 1991;65(1):81–91.
88. Son Y.O., Kim J., Lim J.C., Chung Y., Chung G.H., Lee J.C. Ripe fruit of Solanum nigrum L. inhibits cell growth and induces apoptosis in MCF-7 cells. *Food Chem Toxicol*. 2003;41(10):1421–1428.
89. Prashanth Kumar V., Shashidhara S., Kumar M.M., Sridhara B.Y. Cytoprotective role of Solanum nigrum against gentamicin-induced kidney cell (Vero cells) damage in vitro. *Fitoterapia*. 2001;72(5):481–486.
90. Akhtar M.S., Munir M. Evaluation of the gastric antilcerogenic effects of Solanum nigrum, Brassica oleracea and Ocimum basilicum in rats. *J Ethnopharmacol*. 1989;27(1-2):163–176.
91. Qureshi S., Rai M.K., Agrawal S.C. In vitro evaluation of inhibitory nature of extracts of 18-plant species of Chhindwara against 3-keratinophilic fungi. *Hindustan Antibiot Bull*. 1997;39(1-4):56–60.



92. Upadhyay R.K., Pandey M.B., Jha R.N., Singh V.P., Pandey V.B. Triterpene glycoside from Terminalia arjuna. *J Asian Nat Prod Res.* 2001;3(3):207–212.
93. Munasinghe T.C., Seneviratne C.K., Thabrew M.I., Abeysekera A.M. Antiradical and antilipoperoxidative effects of some plant extracts used by Sri Lankan traditional medical practitioners for cardioprotection. *Phytother Res.* 2001;15(6):519–523.
94. Ali A., Kaur G., Hayat K., Ali M., Ather M. A novel naphthanol glycoside from Terminalia arjuna with antioxidant and nitric oxide inhibitory activities. *Pharmazie.* 2003;58(12):932–934.
95. Ali A., Kaur G., Hamid H., Abdullah T., Ali M., Niwa M., Alam M.S. Terminoside A a new triterpene glycoside from the bark of Terminalia arjuna inhibits nitric oxide production in murine macrophages. *J Asian Nat Prod Res.* 2003;5(2):137–142.
96. Cheng H.Y., Lin C.C., Lin T.C. Antiherpes simplex virus type 2 activity of casuarinin from the bark of Terminalia arjuna Linn. *Antiviral Res.* 2002;55(3):447–455.
97. Perumal Samy R., Ignacimuthu S., Sen A. Screening of 34 Indian medicinal plants for antibacterial properties. *J Ethnopharmacol.* 1998;62(2):173–182.
98. Jafri M.A., Jalis Subhani M., Javed K., Singh S. Hepatoprotective activity of leaves of Cassia occidentalis against paracetamol and ethyl alcohol intoxication in rats. *J Ethnopharmacol.* 1999;66(3):355–361.
99. Bin-Hafeez B., Ahmad I., Haque R., Raisuddin S. Protective effect of Cassia occidentalis L. on cyclophosphamide-induced suppression of humoral immunity in mice. *J Ethnopharmacol.* 2001;75(1):13–18.
100. Samy R.P., Ignacimuthu S. Antibacterial activity of some folklore medicinal plants used by tribals in Western Ghats of India. *J Ethnopharmacol.* 2000;69(1):63–71.
101. Perez C., Anesini C. In vitro antibacterial activity of Argentine folk medicinal plants against Salmonella typhi. *J Ethnopharmacol.* 1994;44(1):41–46.
102. Tona L., Ngimbi N.P., Tsakala M., Mesia K., Cimanga K., Apers S., De Bruyne T., Pieters L., Totte J., Vlietinck A.J. Antimalarial activity of 20 crude extracts from nine African medicinal plants used in Kinshasa, Congo. *J Ethnopharmacol.* 1999;68(1-3):193–203.
103. Caceres A., Lopez B., Juarez X., del Aguila J., Garcia S. Plants used in Guatemala for the treatment of dermatophytic infections. 2. Evaluation of antifungal activity of seven American plants. *J Ethnopharmacol.* 1993;40(3):207–213.
104. Graham J.G., Zhang H., Pendland S.L., Santarsiero B.D., Mesecar A.D., Cabieses F., Farnsworth N.R. Antimycobacterial Naphthopyrones from Senna obliqua. *J Nat Prod.* 2004;67(2):225–227.
105. Harnyk T.P. The use of preparations of plant origin in treating and rehabilitating elderly patients with chronic hepatitis. *Lik Sprava.* 1999;7-8:168–170.
106. Krivenko V.V., Potebnia G.P., Loiko V.V. Experience in treating digestive organ diseases with medicinal plants. *Vrach. Delo.* 1989;3:76–78.
107. Lin L.T., Liu L.T., Chiang L.C., Lin C.C. In vitro anti-hepatoma activity of fifteen natural medicines from Canada. *Phytother Res.* 2002;16(5):440–444.
108. Candan F., Unlu M., Tepe B., Daferera D., Polissiou M., Sokmen A., Akpulat H.A. Antioxidant and antimicrobial activity of the essential oil and methanol extracts of Achillea millefolium subsp. millefolium Afan. (Asteraceae). *J Ethnopharmacol.* 2003;87(2-3):215–220.
109. Bezic N., Skocibusic M., Dunkic V., Radonic A. Composition and antimicrobial activity of Achillea clavennae L. essential oil. *Phytother Res.* 2003;17(9):1037–1040.
110. Devarshi P., Kanase A., Kanase R., Mane S., Patil S., Varute A.T. Effect of Mandura bhasma on lipolytic activities of liver, kidney and adipose tissue of albino rat during CCl4 induced hepatic injury. *J Biosciences.* 1986;10(2):227–234.