

Conclusions. The presence of Hp exacerbates the psycho-emotional disorders and, thus, reduces the quality of life in patients with FD/NERD.

Key words: Cross syndrome (FD/NERD), depression, Helicobacter pylori.

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2013

В. Є. Доброва, Т. В. Саєнко*, А. С. Шаламай*,
Т. В. Крутських

ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ «АЛЬТАБОР» НА ПОКАЗНИКИ ІМУНОЛОГІЧНОГО АНАЛІЗУ КРОВІ ЛЮДИНИ І ДИНАМІКУ ТЕМПЕРАТУРИ ТІЛА ПРИ ДОСЛІДЖЕННІ ПРОТИВІРУСНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків,

ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод»*, м. Київ

Вступ. У відповідності до сучасних вимог розробки та дослідження оригінальних лікарських засобів було запланована та проведена II фаза клінічного випробування (КВ) препарату «Альтабор».

Мета. Оцінити вплив препарату «Альтабор», таблетки 20 мг, виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» на показники ІАК та динаміку температури тіла.

Матеріали та методи. До участі у II фазі КВ препарату «Альтабор» було залучено 180 пацієнтів з клінічними проявами грипу або ГРВІ, з них 89 осіб лікувалися препаратами базової терапії, 91 особа – препаратами базової терапії і «Альтабор», таблетки по 20 мг по 2 таблетки 4 рази на добу. Порівняльна оцінка статистичної значущості впливу виду терапії на динаміку показників проводилася за допомогою t-критерія Стьюдента для зв'язаних вибірок або критерію Уїлкоксона. Для узагальнення результатів використовувалась методика глобальної змінної (GST – тест).

Результати. За допомогою методики оцінки глобальної змінної доказово доведено, що включення препарату «Альтабор» у терапію захворювань грипу і ГРВІ позитивно впливає на динаміку усіх показників ІАК, в той час як для пацієнтів, що знаходилися лише на базовій терапії, різниця між цими показниками до та після лікування є статистично не значущою ($Z_{GST} = -1,839$; $p_{level} = 0,066 > \alpha = 0,025$). Дослідження впливу цього препарату на динаміку температури при лікуванні грипу та ОРВІ не встановило статистично доказової дії на цей показник захворювання у порівнянні з базовою терапією.

Висновок. Порівняльна оцінка статистичної значущості показала, що прийом препарату «Альтабор» достовірно значимо впливає на динаміку усіх показників ІАК після завершення лікування, в той час як для пацієнтів, що знаходилися лише на базовій терапії, різниця між цими показниками до та після лікування є статистично не значущою. Дослідження впливу препарату «Альтабор» на динаміку температури при лікуванні грипу та ОРВІ не встановило статистично доказової дії на цей показник захворювання у порівнянні з базовою терапією. Ключові слова: клінічні дослідження, статистичні методи, показники імунологічного аналізу крові, препарат «Альтабор»

ВСТУП

У відповідності до сучасних вимог розробки та дослідження оригінальних лікарських засобів було запланована та проведена II фаза клінічного випробування (КВ) препарату «Альтабор», таблетки 20 мг [2, 3]. Головною метою цього КВ була оцінка ефективності при лікуванні грипу та гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ). Визначення ефективності препарату Альтабор здійснювалося на підставі оцінки таких показників, що характеризують загальний стан пацієнта: термін одужання до 7 днів або більше; частота розвитку ускладнень; призначення антибактеріальних засобів (АБЗ); клінічних проявів: закладеність носа, першіння і біль у горлі, кашель, біль у м'язах, втома, головний біль, жар, озноб, нежить.

Проведений аналіз динаміки цих показників довів ефективність противірусної дії препарату «Альтабор» у лікуванні захворювань грипу та ГРВІ.

За даними попередніх доклінічних досліджень встановлено, що механізм противірусної дії субстанції альтабору полягає в індукції синтезу інтерферону, пригніченні активності нейрамінідази вірусу грипу, а також вірус-специфічної тимідинкінази вірусу герпесу, що призводить до припинення синтезу вірусної ДНК [1, 4]. Тому, для дослідження можливого впливу цього нового лікарського засобу (НЛЗ) на імунну систему людини було вирішено включити в КВ другорядну змінну, яка визначатиметься за показниками імунологічного аналізу крові (ІАК): ІgА, ІgМ, ІgG, ЦІК, лізоцим, інтерферони α і γ .

Крім того, враховуючи, що препарат «Альтабор», таблетки 20 мг, планується використовувати як противірусний засіб при лікуванні грипу та ОРВІ, які супроводжуються підвищенням температури, проведено дослідження його впливу на динаміку цього показника.

Мета дослідження. Оцінити вплив препарату «Альтабор», таблетки 20 мг, виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» на показники ІАК та дослідити його вплив на динаміку температури тіла.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До участі у II фазі КВ препарату «Альтабор» було залучено 180 пацієнтів з клінічними проявами грипу або ГРВІ. Всі пацієнти були розподілені на 2 групи: 1 група (89 осіб) лікувалася препаратами базової терапії, далі група БТ; 2 група (91 особа) – препарати базової терапії + препарат Альтабор, таблетки по 20 мг по 2 таблетки 4 рази на добу, далі група А+БТ.

Для двох груп А+БТ і БТ до та після прийому препаратів були розраховані описові статистики показників ІАК: обсяг вибірки, середнє, СКВ, мінімальне та максимальне значення, 95% довірчий інтервал (ДІ). Порівняльна оцінка статистичної значущості впливу виду терапії на динаміку показників ІАК проводилася за допомогою t-критерія Стьюдента для зв'язаних вибірок (у випадку нормального закону розподілу різниць відповідного показника) або критерію Уїлкоксона (закон розподілу різниць відповідного показника відрізняється від нормального).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Порівняльна оцінка статистичної значущості впливу виду терапії на динаміку показників ІАК, що прийом препарату «Альтабор» достовірно значимо впливає на зміну усіх показників ІАК після завершення лікування [2].

Розрахунки статистичної достовірності впливу базової терапії на динаміку показників ІАК показали, що для «ІgА» та «ІgG» не встановлено статистичної значущості (ІgА: $p_{\text{level}}=0,78>a=0,025$; ІgG: $p_{\text{level}}=0,37>a=0,025$), а для усіх інших показників ІАК визначена

залежність зміни показника від впливу БТ. Для узагальнення цих результатів було вирішено оцінити статистичну значущість впливу базової терапії на показники ІАК за допомогою методики змінної глобального оцінювання [5]:

$$Z_{GST} = \frac{J' \cdot \Theta^{-1} \cdot z}{(J' \cdot \Theta^{-1} \cdot J)^{0,5}}, \quad (1)$$

де $z = (z_1, \dots, z_K)'$, $J' = (1, 1, \dots, 1)$,

Θ – кореляційна матриця статистичних оцінок.

Розподіл критерію Z_{GST} вважається відповідним до стандартного нормального розподілу $N(0,1)$, у відповідності до якого за значенням Z_{GST} визначається p_{level} і проводиться його порівняння з рівнем значущості α . Якщо $p_{level} > \alpha$, тоді робиться висновок про відсутність статистично доказової різниці між групами. Якщо $p_{level} < \alpha$, тоді можна визначити статистично доказову різницю між групами, а далі, відповідно до цілей дослідження, визначити статистичну еквівалентність, переважну або непоступливу ефективність [5].

Така оцінка за глобальним статистичним тестом з одного боку, дозволяє доказати ефективність впливу ЛЗ за різними показниками та аспектами перебігу захворювання, а з іншого ефективно підсумувати позитивні якості лікування у комплексі, не знижуючи рівня значущості α .

Розраховані на попередньому етапі статистичного аналізу для кожного показника ІАК статистичні критерії оцінки рівності середніх до та після базової терапії складають вектор $z=(0,15; 2,6; -1,74; 5,49; -1,8; -5,57; -0,27)$.

Кореляційна матриця статистичних оцінок має вигляд:

$$\Theta = \begin{pmatrix} +1,00 & -0,07 & +0,25 & -0,06 & -0,11 & -0,14 & -0,003 \\ -0,07 & +1,00 & -0,42 & -0,19 & -0,28 & +0,14 & -0,17 \\ +0,25 & -0,42 & +1,00 & +0,28 & +0,19 & -0,04 & +0,22 \\ -0,06 & -0,19 & +0,28 & +1,00 & +0,08 & -0,14 & +0,05 \\ -0,11 & -0,28 & +0,19 & +0,08 & +1,00 & -0,01 & +0,21 \\ -0,14 & +0,14 & -0,04 & -0,14 & -0,01 & +1,00 & +0,29 \\ -0,003 & -0,17 & +0,22 & +0,05 & +0,21 & +0,29 & +1,00 \end{pmatrix}$$

Тоді, змінна глобального оцінювання дорівнює: $Z_{GST} = (0,15 \times 0,887 + 2,6 \times 0,14 - 1,74 \times 1,49 + 5,49 \times 1,02 - 1,8 \times 1,07 - 5,57 \times 1,1 - 0,27 \times 1,6) / \sqrt{7,9} = -1,839$.

Відповідно до стандартного нормального розподілу $N(0,1)$ розрахована для $-1,839$ імовірність дорівнює $p_{level} = 0,066$, порівнюючи яку з рівнем значимості $\alpha = 0,025$, можна зробити висновок про відсутність статистично доказової різниці між показниками ІАК до та після впливу базової терапії.

Таким чином, доказово доведено, що включення препарату «Альтабор» у терапію захворювань грипу і ГРВІ позитивно впливає на динаміку усіх показників ІАК, в той час як для пацієнтів, що знаходилися лише на базовій терапії, різниця між цими показниками до та після лікування є статистично не значущою.

Для дослідження впливу препарату «Альтабор» на динаміку температури проведено аналіз взаємозв'язку типу терапії та температури, виміряної вранці та ввечері, в різні

дні КВ. Для груп А+БТ і БТ для днів КВ були розраховані описові статистики (обсяг вибірки, середнє, СКО, мінімальне та максимальне значення, 95% ДІ). Далі для значень температури виміряних вранці та ввечері було проведено двофакторний дисперсійний аналіз з внутрішньогрупових і міжгруповими факторами. У дослідженні беруть участь дві групи пацієнтів - група I, що приймала препарат «Альтабор» і базисну терапію, та група II, яка приймала базисну терапію, тому фактор «група», є міжгруповим, оскільки він контролюється на незалежних вибірках (різних групах добровольців). Фактор «день дослідження», відповідно до протоколу клінічного дослідження це 1-й – 6-й, 8-й дні КВ, є внутрішньогруповим, тому він контролюється усередині однієї і тієї ж групи добровольців.

Результати дисперсійного аналізу, надані в таблицях 1 і 2, показують, що в кожній групі температура достовірно змінюється в залежності від дня КВ ($p_{\text{level}}=0,00 < \alpha=0,05$). Аналіз взаємозв'язку факторів «група» та «день» свідчить про відсутність статистично доказового взаємозв'язку між видом терапії та динамікою температури в різні дні дослідження (для температури, виміряної вранці, $p_{\text{level}}=0,48 > \alpha=0,05$; для температури, виміряної ввечері, $p_{\text{level}}=0,51 > \alpha=0,05$). Таким чином, не встановлено впливу препарату «Альтабор», таблетки 20 мг, на динаміку температури в даному КВ.

Таблиця 1

Аналіз впливу факторів «день» і «група» для показника температура, виміряна вранці

Фактор	Сума квадратів	df	SS	F	p_{level}
День	174,73	6	29,12	15,04	<u>0,000*</u>
День+група	10,61	6	1,77	0,91	0,484
Помилка	2055,80	1062	1,94		

Примітка: * – статистично достовірна відмінність ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Аналіз впливу факторів «день» і «група» для показника температура, виміряна ввечері

Фактор	Сума квадратів	df	SS	F	p_{level}
День	98,15	5	19,63	174,11	<u>0,000*</u>
День+група	0,484	5	0,097	0,858	0,509
Помилка	98,082	870	0,113		

Примітка: * – статистично достовірна відмінність ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

Порівняльна оцінка статистичної значущості показала, що прийом препарату «Альтабор» достовірно значимо впливає на динаміку усіх показників ІАК після завершення лікування.

За допомогою методики оцінки глобальної змінної доказово доведено, що включення препарату «Альтабор» у терапію захворювань грипу і ГРВІ позитивно впливає на динаміку усіх показників ІАК, в той час як для пацієнтів, що знаходилися лише на базовій терапії, різниця між цими показниками до та після лікування є статистично не значущою.

Дослідження впливу препарату «Альтабор» на динаміку температури при лікуванні грипу та ОРВІ не встановило статистично доказової дії на цей показник захворювання у порівнянні з базовою терапією.

Література

1. Рибалко С. и др. Вивчення антивірусної активності препарату Альтабор на експериментальній моделі інфекції, спричиненої вірусом гепатиту С в культурі клітин. Вісник фармакології та фармації: інформаційно-аналітичний журнал. 2010, 3: 29-36.

2. Добрава В.Є., Саєнко Т.В., Шаламай А.С. Дослідження противірусної ефективності препарату «Альтабор» за допомогою методики композитної змінної. Укр. мед. альманах. 2012, 15 (5): 76-79.

3. Добрава В.Є., Зупанець І.А. Розробка методики статистичної оцінки переносимості лікарських засобів при проведенні клінічних досліджень. Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. 2010, 6 (14): 12 – 20.

4. Крутських Т. В., Шаламай А.С. Таблетки «Альтабор» – новий препарат для лечения вирусных инфекций. Матеріали VII Нац. з'їзду фармацевтів України (Харків, 15–17 верес. 2010 р.). У 2 т. / НФаУ. Х.: НФаУ. 2010, 1: 495 –496.

5. Sharon-Lise T. Normand Some Old and Some New Statistical Tools for Outcomes Research. Circulation. 2008, 118: 872-884.

В. Е. Добрава, Т.В. Саєнко, А.С. Шаламай, Т. В. Крутских

Влияние препарата «Альтабор» на показатели иммунологического анализа крови человека и динамику температуры тела при исследовании противовирусной эффективности

Национальный фармацевтический университет, Харьков,

ЧАО НПЦ «Борщаговский химико-фармацевтический завод», Киев

Введение. В соответствии с современными требованиями разработки и исследования оригинальных лекарственных средств была запланирована и проведена II фаза клинического испытания (КИ) препарата «Альтабор».

Цель. Оценить влияние препарата «Альтабор», таблетки 20 мг, производства ОАО НПЦ «Борщаговский химико-фармацевтический завод» на показатели иммунологического анализа крови (ИАК) и динамику температуры тела.

Материалы и методы. Для участия во II фазе КО препарата «Альтабор» было привлечено 180 пациентов с клиническими проявлениями гриппа или ОРВИ, из них 89 человек лечилась препаратами базисной терапии, 91 человек - препаратами базисной терапии и «Альтабор», таблетки по 20 мг по 2 таблетки 4 раза в сутки. Сравнительная оценка статистической значимости влияния вида терапии на динамику показателей проводилась с помощью t-критерия Стьюдента для связанных выборок или критерия Уилкоксона. Для обобщения результатов использовалась методика глобальной переменной (GST - тест).

Результаты. С помощью методики оценки глобальной переменной доказано, что включение препарата «Альтабор» в терапию заболеваний гриппа и ОРВИ положительно влияет на динамику всех показателей ИАК, в то время как для пациентов, находившихся только на базовой терапии, разница между этими показателями до и после лечения статистически не значима ($Z_{GST} = -1,839$; $p_{level} = 0,066 > \alpha = 0,025$). Исследование влияния этого препарата на динамику температуры при лечении гриппа и ОРВИ не установило статистически доказанного воздействия на этот показатель заболевания по сравнению с базовой терапией.

Выводы. Сравнительная оценка статистической значимости показала, что прием препарата «Альтабор» достоверно значимо влияет на динамику всех показателей ИАК после завершения лечения, разница между этими показателями до и после лечения статистически не значащей. Исследование влияния препарата «Альтабор» на динамику температуры при лечении гриппа и ОРВИ не установило статистически доказательной воздействия на этот показатель заболевания по сравнению с базовой терапией.

Ключевые слова: клинические исследования, статистические методы, показатели иммунологического анализа крови, препарат «Альтабор»

V.E. Dobrova, T.V. Saienko, A.S. Shalamai, T.V. Kruts'kych

Influence of «Altabor» medicine on indicators of immunological analysis of human blood and body temperature dynamics during studying antiviral efficacy

National Pharmaceutical University, Kharkiv,
PJSC SIC «BORSHCHAHIVSKIY CPP», Kiev

Aim. In accordance with the current requirements of research and original drugs development the phase II of clinical trial (CT) of the medicine «Altabor» have been planned and carried out. In our study, the effect of the medicine “Altabor” 20 mg tablets, manufactured by JSC SPC “Borshchahivskiy Chemical-Pharmaceutical Plant” on the performance of immunological blood tests and the dynamics of body temperature could be evaluated.

Methods. To participate in phase II of clinical trial of “Altabor” medicine there were involved 180 patients with clinical signs of flu or SARS, of whom 89 persons were treated with drug basic treatment, 91 people - basic therapy and drugs “Altabor” tablets of 20 mg, 2 tablets 4 times per day. Comparative evaluation of statistical significance of the effect of type of therapy on the dynamics of indicators was performed by using Student t-test for related samples or Wilcoxon test. In order to generalize the results there was used the methodology of global statistical test (GST - test).

Results. With the GST - test methodology the global variable it was conclusively proved that the inclusion of the “Altabor” medicine in the treatment of flu and colds has a positive effect on the dynamics of all the indicators IAK, while for patients who were participated only in the basic treatment, the difference between these parameters before and after treatment is not statistically significant ($Z_{GST} = -1,839$; $p_{level} = 0,066 > \alpha = 0,025$).

During investigation the influence of this drug on the dynamics of the temperature in the treatment of influenza and other respiratory infections wasn't proven statistically on the rate of the disease if compared with basic therapy.

Key words: clinical trial, statistical methods, indicators of immunological blood test, the drug “Altabor”.