

УДК: 615.036.2: 519.244.2

© Добрава В.Є., Саєнко Т.В., Шаламай А.С., 2012

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИВІРУСНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРЕПАРАТУ «АЛЬ-ТАБОР» ЗА ДОПОМОГОЮ МЕТОДИКИ ОЦІНКИ КОМПЗИТНОЇ ЗМІННОЇ**Добрава В.Є., *Саєнко Т.В., *Шаламай А.С.***Національний фармацевтичний університет; *ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод»*

Вступ. Таблетки «Альтабор» є новим вітчизняним оригінальним противірусним препаратом рослинного походження, діючою речовиною якого є субстанція сухого екстракту суплідь вільхи сірої і вільхи клейкої.

Дані доклінічних досліджень показали, що цей препарат має виражені противірусні властивості щодо вірусу грипу, везикулярного стоматиту та простого герпесу, а також широкий спектр антибактеріальної дії відносно грампозитивних (золотистий стафілокок, сінна паличка) та грамнегативних (кишкова паличка, синьогнійна паличка, мірабельний протей, клебсієла) мікроорганізмів [1,2,7]. Виражені антиоксидантні, протизапальні, мембраностабілізуючі та анальгезуючі ефекти посилюють фармакотерапевтичні властивості препарату при лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій та грипу, які дуже часто ускладнюються бактеріальною інфекцією і супроводжуються запаленням та болем [1,2,5].

За результатами I фази клінічного дослідження препарату «Альтабор», таблетки 20 мг, було визначено, що цей лікарський засіб (ЛЗ) має добру переносимість як при однократному так і при курсовому прийомі [3, 4]. Тому, було вирішено провести II фазу КВ цього ЛЗ.

Робота виконана у відповідності з планом проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України і є фрагментом НДР НФаУ «Організація фармацевтичної справи, менеджмент і маркетинг у фармації» (номер державної реєстрації 0103U000479).

Мета даної роботи. Розробити методику композитної змінної для оцінки якісних показників і за її допомогою визначити ефективність противірусної дії препарату «Альтабор», таблетки 20 мг.

Матеріали та методи дослідження. Метою II фази КВ даного препарату було визначення ефективності при лікуванні грипу та гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ), яка вважатиметься далі головною змінною цього випробування [6, 8]. Крім того, планувалося продовжити вивчення безпеки цього ЛЗ, тому його переносимість вважається вторинною змінною.

До участі у II фазі КВ препарату «Альтабор» було залучено 180 пацієнтів з клінічними проявами грипу або ГРВІ за даними клінічного обстеження: загальна слабкість, нежить, кашель, температура тіла, гіперемія зіву, головний біль, міальгія. Всі пацієнти були розподілені на 2 групи:

- 1 група (89 пацієнтів) лікувалася препаратами базової терапії, далі група БТ;
- 2 група (91 пацієнт) лікувалася препаратами базової терапії + препарат Альтабор, таблетки по 20 мг по 2 таблетки 4 рази на добу, далі група А+БТ.

Визначення ефективності препарату Альтабор буде здійснюватися на підставі оцінки таких показників: термін одужання до 7 діб або більше; частота розвитку ускладнень; призначення антибактеріальних засобів (АБЗ); клінічних проявів: закла-

деність носа, першіння і біль у горлі, кашель, біль у м'язах, втома, головний біль, жар, озноб, нежить

Ці показники визначатимуться на 8-й день КВ за РФ як дихотомічні змінні: «1» – наявність показника, «0» – відсутність.

Крім того, у процесі КВ вимірятимуться показники імунологічного аналізу крові (IgA, IgM, IgG, ЦК, лізоцим, інтерферони α , γ), які вважатимуться другорядними.

Враховуючи, що головна змінна оцінки ефективності (ГЗ ОЕ) має визначатися за набором певних якісних показників, пропонуємо використати для цього науково-обґрунтовану методику оцінки композитної змінної.

Перш за все, на етапі планування КВ визначають можливий клінічно значущий ефект впливу ЛЗ на кожний з якісних показників (δ_i , %).

При аналізі результатів КВ для кожного з якісних показників, що увійшли у ГЗ ОЕ, визначають статистичні оцінки за обраним критерієм та роблять відповідний висновок щодо наявності або відсутності статистично значущих відмінностей між групами [8-10].

Далі визначають коефіцієнт ефективності $k_{\text{еф}}(i)$ для кожного показника:

- якщо не доведено статистично доказову відмінність для i -го показника між контрольною та експериментальною групами, тоді $k_{\text{еф}}(i)=0$;
- якщо доведено статистично доказову відмінність для i -го показника між контрольною та експериментальною групами, тоді необхідно розрахувати оцінку позитивного ефекту впливу НЛЗ за такою формулою

$$p_i = \left(\frac{m_{ei}}{m_{ki}} - 1 \right) \cdot 100\%, \quad (1)$$

де m_{ei} , m_{ki} – кількість позитивних оцінок для i -го показника у експериментальній і контрольній групах відповідно;

- якщо розраховане значення $p_i > \delta_i$, тоді доведено статистично доказову ефективність впливу НЛЗ на i -ий показник, а тому $k_{\text{еф}}(i)=1$;
- якщо розраховане значення $p_i < \delta_i$, тоді не доведено статистично доказову ефективність впливу НЛЗ на i -ий показник, значить $k_{\text{еф}}(i)=0$.

Далі розраховуємо композитний коефіцієнт ефективності:

$$K_{\text{ЕФ}} = 5 \cdot \frac{\sum_{i=1}^K k_{\text{еф}}(i)}{K}, \quad (2)$$

Для композитного коефіцієнту ефективності пропонуємо такий алгоритм: якщо 20% і менше із усіх показників, що входять до композитного коефіцієнту $K_{\text{ЕФ}}$, за якими статистично підтверджено ефективність (тобто, якщо $K_{\text{ЕФ}} \leq 1$), тоді ста-

тистично не доказано ефективність впливу НЛЗ.

Якщо більше 20% і менше із усіх показників, що входять до композитного коефіцієнту K_{EF} , за якими статистично підтверджено ефективність ($K_{EF} > 1$), тоді статистично доведено ефективність впливу НЛЗ.

Інколи виникає завдання оцінити ефективність за шкалою категорій: «відмінна», «добра», «задовільна» і «незадовільна». Пропонуємо таке співставлення розрахованого композитного коефіцієнту ефективності зі шкалою категорій (табл. 1)

Таблиця 1. Кількісна шкала оцінки ефективності НЛЗ

Ефективність	Композитний коефіцієнт ефективності (K_{EF})	Відсоток показників, за якими статистично підтверджено ефективність, %
Відмінна	5 – 4,01 бала	> 80,2
Добра	4,0 – 3,01 бала	60,2 - 80
Задовільна	3,0 – 1,01 бала	20,2 - 60
Незадовільна	1,0 – 0 балів	< 20

Результати дослідження та їх обговорення. Відповідно до цієї методики, за щоденником пацієнта та ІРФ для кожного з 12 вищезазначених

показників клінічних проявів захворювання були розраховані описові статистики: обсяг вибірки, частота та доля у процентах (табл.2 – 4).

Таблиця 2. Показники клінічних проявів захворювання за щоденником пацієнта, визначені на 1 – 6 дні прийому препарату «Альтабор»

День	Вид терапії	Наявність показника	Закладеність носа	Першіння в горлі	Біль у горлі	Кашель	Біль у м'язах	Втома	Головний біль	Гарячка	Озноб	Нежить
1	А+БТ	Так	38	71	54	56	30	76	59	72	32	58
		Ні	53	20	37	35	61	15	32	19	59	33
	БТ	Так	28	52	26	62	12	76	46	74	26	53
		Ні	61	37	63	27	77	13	43	15	63	36
2	А+БТ	Так	39	51	27	61	19	79	41	27	12	54
		Ні	52	40	64	30	72	12	50	64	79	37
	БТ	Так	27	33	19	62	12	80	34	34	10	51
		Ні	62	56	70	27	77	9	55	55	79	38
3	А+БТ	Так	25	24	12	57	7	76	19	8	3	46
		Ні	66	67	79	34	84	15	72	83	88	45
	БТ	Так	19	18	13	60	6	66	21	10	6	48
		Ні	70	71	76	29	83	23	68	79	83	41
4	А+БТ	Так	16	10	4	45	6	61	11	2	2	29
		Ні	75	81	87	46	85	30	80	89	89	62
	БТ	Так	11	12	5	56	2	59	8	3	0	34
		Ні	78	77	84	33	87	30	81	86	89	55
5	А+БТ	Так	11	7	3	34	2	47	6	0	0	15
		Ні	80	84	88	57	89	44	85	91	91	76
	БТ	Так	7	8	1	44	2	52	6	2	0	15
		Ні	82	81	88	45	87	37	83	87	89	74
6	А+БТ	Так	16	8	4	28	4	44	7	2	2	22
		Ні	75	83	87	63	87	47	84	89	89	69
	БТ	Так	8	6	2	60	0	78	0	0	0	14
		Ні	81	83	87	29	89	11	89	89	89	75

Аналіз впливу досліджуваного НЛЗ на кожен з цих показників проводився відповідно статистичних оцінок, які визначалися за критерієм χ^2 :

$$\chi^2 = \frac{n \cdot (m_{A+BT}^+ \cdot m_{BT}^- - m_{A+BT}^- \cdot m_{BT}^+)^2}{(m_{A+BT}^+ + m_{A+BT}^-) \cdot (m_{BT}^+ + m_{BT}^-) \cdot (m_{A+BT}^+ + m_{BT}^+) \cdot (m_{A+BT}^- + m_{BT}^-)} \quad (3)$$

де m_{A+BT}^+ , m_{A+BT}^- , m_{BT}^+ , m_{BT}^- – частота наявності та відсутності показника, відповідно, у групі А+БТ і БТ;

$$n = m_{A+BT}^+ + m_{A+BT}^- + m_{BT}^+ + m_{BT}^-$$

В табл. 4 наведені розрахунки значень цього критерію для 12 показників, які були обрані для оцінки головної змінної. Порівняння цих значень з табличним критерієм $\chi^2(0,05; 1)=3,84$ дозволило встановити, що статистично достовірний зв'язок між видом терапії та зміною показника встановлено для «терміну одужання», «наявності ускладнень» і «кашель». Для цих показників розраховувалися оцінки позитивного ефекту впливу НЛЗ за формулою (1).

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Таблиця 3. Показники термін одужання, наявність ускладнень і клінічні прояви захворювання за ІРФ, визначені на 8-й день KB

Вид терапії	А+БТ		БТ	
	Так	Ні	Так	Ні
Наявність показника				
Одужання до 7 днів	69	21	35	54
Наявність ускладнень	8	82	18	71
Призначення антибактеріальних засобів	2	88	4	85
Закладеність носа	1	89	0	89
Першіння і біль у горлі	1	89	0	89
Кашель	5	85	14	75
Біль у м'язах	0	90	0	89
Втома	3	87	1	88
Головний біль	0	90	0	89
Жар	0	90	0	89
Озноб	0	90	0	89
Нежить	3	87	4	85

Таблиця 4. Оцінка статистичної значущості впливу препарату «Альтабор» на показники оцінки ефективності

Показник	Наявність показника	Частота, група «А+БТ»	Частка, група «А+БТ»	Частота, група «БТ»	Частка, група «БТ»	Сума у рядку	Частка у рядку	Chi-square (df=1)
Одужання до 7 днів	Так	69	0,385	35	0,195	104	0,581	25,63* p=0,00
	Ні	21	0,117	54	0,302	75	0,419	
	Сума	90	0,503	89	0,497	179	–	
Наявність ускладнень	Так	8	0,045	18	0,100	26	0,145	4,63* p=0,03
	Ні	82	0,458	71	0,397	153	0,855	
	Сума	90	0,503	89	0,497	179	–	
Призначення АБЗ	Так	2	0,011	4	0,022	6	0,033	0,71 p=0,40
	Ні	88	0,492	85	0,475	173	0,966	
	Сума	90	0,503	89	0,497	179	–	
Закладеність носа	Так	1	0,006	0	0	1	0,006	0,99 p=0,32
	Ні	89	0,497	89	0,497	178	0,994	
	Сума	90	0,503	89	0,497	179	–	
Першіння і біль у горлі	Так	1	0,006	0	0	1	0,006	0,99 p=0,32
	Ні	89	0,497	89	0,497	178	0,994	
	Сума	90	0,503	89	0,497	179	–	
Кашель	Так	5	0,028	14	0,078	19	0,106	4,88* p=0,027
	Ні	85	0,475	75	0,419	160	0,894	
	Сума	90	0,503	89	0,497	179	–	
Біль у м'язах	Так	0	0	0	0	0	0	0 p=1,00
	Ні	90	0,501	89	0,499	179	1	
	Сума	90	0,501	89	0,499	179	–	
Втома	Так	3	0,017	1	0,006	4	0,023	1 p=0,32
	Ні	87	0,486	88	0,492	175	0,978	
	Сума	90	0,503	89	0,497	179	–	
Головний біль	Так	0	0	0	0	0	0	0 p=1,00
	Ні	90	0,501	89	0,499	179	1	
	Сума	90	0,501	89	0,499	179	0	
Жар	Так	0	0	0	0	0	0	0 p=1,00
	Ні	90	0,501	89	0,499	179	1	
	Сума	90	0,501	89	0,499	179	0	
Озноб	Так	0	0	0	0	0	0	0 p=1,00
	Ні	90	0,501	89	0,499	179	1	
	Сума	90	0,501	89	0,499	179	0	
Нежить	Так	3	0,017	4	0,022	7	0,039	0,16 p=0,69
	Ні	87	0,486	85	0,475	172	0,961	
	Сума	90	0,503	89	0,497	179	–	

* – статистично достовірна відмінність (p<0,05)

Позитивний ефект для показника «термін одужання» визначався за кількістю випадків одужання до 7 днів у групі А+БТ ($m_{1A+BT} = 69$) і БТ ($m_{1BT} = 35$):

$$p_1 = \left(\frac{69}{35} - 1 \right) \cdot 100\% = 97\%.$$

Позитивний ефект для показника «наявність ускладнень» визначався за кількістю випадків відсутності ускладнень у групі А+БТ

($m_{2A+BT} = 82$) і БТ ($m_{2BT} = 71$):

$$p_2 = \left(\frac{82}{71} - 1 \right) \cdot 100\% = 15\%.$$

Позитивний ефект для показника «кашель» визначався за кількістю випадків відсутності кашлю у групі А+БТ ($m_{3A+BT} = 85$) і БТ ($m_{3BT} = 75$):

$$p_3 = \left(\frac{85}{75} - 1 \right) \cdot 100\% = 13\%.$$

При плануванні цього КВ було визначено, що можливий клінічно значущий ефект впливу НЛЗ на кожний з якісних показників, що увійшли у ГЗ ОЕ дорівнюватиме 10% ($\delta_i = 10\%$). Порівняння розрахованих значень позитивного ефекту з цим δ_i показало, що всі розраховані значення перевищують його ($p_1 = 97\% > \delta = 10\%$; $p_2 = 15\% > \delta = 10\%$; $p_3 = 13\% > \delta = 10\%$), тому $k_{\text{еф}}(1) = k_{\text{еф}}(2) = k_{\text{еф}}(3) = 1$.

Для показників «призначення АБЗ»; «закладеність носа», «першіння і біль у горлі», «біль у м'язах», «втома», «головний біль», «жар», «озноб», «нежить» не встановлено статистично достовірного зв'язку між видом терапії та зміною показника (табл. 4), тому, у відповідності до розробленої методики оцінки композитної змінної (розділ 3.3), $k_{\text{еф}}(4) = \dots = k_{\text{еф}}(12) = 0$.

Далі був розрахований композитний коефіцієнт ефективності:

$$K_{\text{ЕФ}} = 5 \cdot \frac{(1+1+1)}{12} = 1,25,$$

значення якого перевищує 1, тому можна вважати, що досліджуваний препарат «Альтабор», таблетки 20 мг, має статистично обґрунтовану протівірусну ефективність у порівнянні з базовою терапією. Оцінка ефективності за шкалою категорій (табл.1) визначається як «задовільна».

Висновки: В результаті проведених досліджень запропоновано науково-обґрунтовану методику визначення ефективності на базі композитної оцінки якісних показників. За допомогою цієї методики доведено ефективність протівірусної дії препарату «Альтабор», таблетки 20 мг, виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» у лікуванні захворювань грипу та ГРВІ.

Таким чином, розроблена методика показала свою валідність і може використовуватися далі при оцінці ефективності в інших клінічних випробуваннях.

ЛІТЕРАТУРА:

1. **Гриневич А.И.** Этиопатогенетические профилактики и лечение гриппа и ОРВИ: новые возможности/ А.И. Гриневич, В.И. Маташ // Український медичний часопис №4 (84) VII - VIII 2011 г. / <http://www.umj.com.ua/article/20393/etiopatogeneticheskie-profilaktika-i-lechenie-grippa-i-orvi-novye-vozmozhnosti-2>
2. Вивчення антивірусної активності препарату Альтабор на експериментальній моделі інфекції, спричиненої вірусом гепатиту С в культурі клітин / **С. Рибалко** // Вісник фармакології та фармації : інформаційно-аналітичний журнал. - 2010. - № 3. - С. 29-36
3. **Доброва В.Є.** Статистичне забезпечення клінічного дослідження переносимості препарату «Альтабор» / В.Є. Доброва, М.Г. Старченко, Т.В. Саснко // Клінічна фармація. - 2009. - Том 13, № 4. - С. 31 - 34.
4. **Доброва В.Є.** Використання методів дисперсійного аналізу при клінічному дослідженні препарату «Альтабор»/ В.Є. Доброва, М.Г. Старченко, Т.В. Саснко // Комп'ютерні та інформаційні технології. - 2009. - Том 5, № 6. - С. 75 - 80.
5. **Крутських Т.В.** Таблетки «Альтабор» - новий препарат для лікування вірусних інфекцій/ Т.В. Крутських, А.С. Шаламай// Фармація України. Погляд у майбутнє : матеріали VII Нац. з'їзду фармацевтів України (Харків, 15-17 верес. 2010 р.). У 2 т. / М-во охоро-

ни здоров'я України, НФаУ. - X. : НФаУ, 2010. - Т. 1. - С.495 - 496.

6. Клинические испытания лекарственных/ Под ред. **В.И. Мальцева, Т.К. Ефимцевой, Ю.Б. Белоусова, В.Н. Коваленко.** - 2-е Изд., перераб и доп. - К.: МОРИОН, 2006. - 450 с.

7. **Рыбалко С.И.** Новые анти-ВИЧ препараты растительного происхождения - ингибиторы обратной транскриптазы// С.Л. Рыбалко [та ін]// Матеріали Міжнародний науково-практичний форум "Основи молекулярно-генетичного оздоровлення людини і довкілля" 31 травня - 1 червня 2005 р / <http://www.potopalsky.kiev.ua/ua/forum.html>

8. Принципы применения статистических методов при проведении клинических испытаний лекарственных средств: Методические рекомендации / **А.В. Чубенко [и др.]**. - К.: Издательский дом «Авиценна», 2003. - 60 с.

9. **D'Agostino R.B. Sr.** Noninferiority trials: design concepts and issues: the encounters of academic consultants in statistics / R.B. Sr. D'Agostino, J. Massaro, L. Sullivan // Stat Med 2003 - 2003. - P. 169-186.

10. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials comparison of protocol published articles / **A.W. Chan [et al.]** // JAMA 2004. № 291 - 2004. - P. 2457-2465.

Доброва В.Є., Саснко Т.В., Шаламай А.С. Дослідження протівірусної ефективності препарату «альтабор» за допомогою методики оцінки композитної змінної // Український медичний альманах. - 2012. - Том 15, № 5. - С. 76-79.

Метою даної роботи було розробити методику оцінки якісних показників шляхом розрахунку композитної змінної та за її допомогою визначити ефективність протівірусної дії препарату «Альтабор», таблетки 20 мг. До участі у II фазі клінічного випробування препарату було залучено 180 пацієнтів з клінічними проявами грипу або гострої респіраторної вірусної інфекції. В результаті проведених досліджень зроблено оцінку показників, що характеризують загальний стан пацієнта: термін одужання, частота розвитку ускладнень, призначення антибактеріальних засобів, клінічних проявів: закладеність носа, першіння і біль у горлі, кашель, біль у м'язах, втома, головний біль, жар, озноб, нежить. Враховуючи отримані результати, можна вважати, що досліджуваний препарат «Альтабор», таблетки 20 мг, має статистично обґрунтовану протівірусну ефективність у порівнянні з базовою терапією.

Ключові слова: клінічне випробування, ефективність, композитна змінна, шкала оцінки ефективності.

Доброва В.Е., Саснко Т.В., Шаламай А.С. Исследование протівірусной эффективности препарата «альтабор» с помощью методики оценки композитной переменной // Український медичний альманах. - 2012. - Том 15, № 5. - С. 76-79.

Целью данной работы было разработать методику оценки качественных показателей путем расчета композитной переменной и с ее помощью определить эффективность протівірусного действия препарата «Альтабор», таблетки 20 мг. К участию во II фазе клинического испытания препарата были привлечены 180 пациентов с клиническими проявлениями гриппа или острой респіраторной вирусной инфекции. В результате проведенных исследований произведена оценка показателей, характеризующих общее состояние пациента: срок выздоровления, частота развития осложнений, назначения антибактериальных средств, клинических проявлений: заложенность носа, першение и боль в горле, кашель, боль в мышцах, усталость, головная боль, жар, озноб, насморк. Учитывая полученные результаты, можно считать, что исследуемый препарат «Альтабор», таблетки 20 мг, имеет статистически обоснованную протівірусную эффективность по сравнению с базовой терапией.

Ключевые слова: клиническое испытание, эффективность, композитная переменная, шкала оценки эффективности.

Dobrova V.E., Saenko T.V., Shalamay A.S. Study of antiviral efficacy drug «altabor» using a valuation technique composite variable // Український медичний альманах. - 2012. - Том 15, № 5. - С. 76-79.

The aim of this study was to develop a methodology for assessment the quality indicators by calculating a composite variable and use it to determine the efficacy of the antiviral action of the drug "Altabor" tablets 20 mg. To participate in phase II clinical trials of 180 patients were involved with the clinical manifestations of influenza and acute respiratory viral infections. The studies evaluated the indicators of the general condition of the patient: the period of recovery, the incidence of complications, use of antibiotics, clinical symptoms: nasal congestion, itchy and sore throat, cough, muscle aches, fatigue, headache, fever, chills, runny nose. We can assume that the medicine "Altabor" tablets of 20 mg, a statistically valid antiviral efficacy compared with basic therapy.

Key words: clinical trial, the effectiveness, the composite variable, the scale of efficiency evaluation.

Надійшла 14.09.2012 р.
Рецензент: проф. Л.В.Савченкова