

ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ: СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ПРОТЕФЛАЗІД®

¹ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського НАМН України», Київ, Україна

²ТОВ «НВК «Екофарм», Київ, Україна

³Інститут продовольчих ресурсів НААН, Київ, Україна

Анотація. Пошук інформації про клінічні дослідження, присвячені вивченню ефективності та безпеки застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) при лікуванні вірусних гепатитів (В, С), здійснювали в мережі Інтернет за допомогою інформаційно-пошукових систем. За результатами пошуку отримано 8 наукових публікацій результатів клінічних досліджень щодо ефективності застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® у лікуванні вірусних гепатитів В і С серед дорослої категорії пацієнтів (наукові праці, опубліковані в період 2000–2004 роки). Проведений статистичний аналіз результатів клінічних досліджень показує: під впливом лікування гепатиту препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® спостерігається регрес цитолітичного та холестатичного синдромів, відновлення білковосинтетичної та гемостатичної функцій печінки, зменшення гепато- та спленомегалії, відзначається відновлення структури печінки, зниження кількості антигенів та інтенсивності розмноження вірусу в крові. Необхідно зазначити, що печінка після 3 місяців лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) значно зменшується у розмірах. Показник «білірубін загальний» після 2 місяців лікування знаходиться в межах норми, водночас спостерігається зменшення середнього значення білірубіну загального, яке є статистично значущим вже після 1 місяця лікування. Подібні позитивні зміни спостерігаються і серед інших важливих показників функції печінки. На фоні терапії лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) прослідковується така ймовірність частоти виявлення випадків:

- підвищеної ехогенності печінки (за даними УЗД) через 3 місяці після лікування у 14,3 раза нижче, ніж до лікування, відповідно через 6 місяців – у 33,3 раза нижче, ніж до лікування;
- дрібнозернистості структури печінки (за даними УЗД) через 3 місяці після лікування у 3,2 раза нижче, ніж до лікування;
- наявності маркерів HBV (Ag HBe) на тлі лікування протягом 1 місяця в 3,8 раза нижче, ніж до лікування;
- наявності маркерів HBV (IgM HBc) на фоні лікування протягом 3 місяців у 4,8 раза нижче, ніж до лікування, відповідно протягом 6 місяців – у 8,3 раза нижче, ніж до лікування;
- наявності в крові ДНК HBV методом ПЛР на фоні лікування протягом 3 місяців у 14,3 раза нижче, ніж до лікування, відповідно протягом 6 місяців в 25 разів нижче, ніж до лікування.

Враховуючи добру переносимість, високий профіль безпеки, комплексну дію на різні етапи розвитку вірусних гепатитів, лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) можна рекомендувати як ефективний і безпечний протівірусний засіб для лікування вірусних гепатитів (В та С).

Ключові слова: ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі), гепатит В, гепатит С, дорослі пацієнти, лікування, метааналіз, t-критерій.

V. I. Matyash¹, O. Y. Hrynevych², L. O. Yashchenko³

VIRAL HEPATITIS: STATISTICAL ANALYSIS OF CLINICAL RESEARCH ON THE EFFECTIVENESS OF USING THE DRUG PROTEFLAZID®

¹SI "L. V. Hromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

²LLS "NVK "Ekofarm", Kyiv, Ukraine

³Institute of Food Resources NAAS, Kyiv, Ukraine

Abstract. The search for information on clinical trials devoted to the study of the efficacy and safety of the drug PROTEFLAZID® (drops) in the treatment of viral hepatitis (B, C) was carried out on the Internet using information retrieval systems. According to the results of the search, 8 scientific publications of the results of clinical trials on the effectiveness of the use of PROTEFLAZID® in the treatment of viral hepatitis B and C in the adult category of patients were obtained (scientific papers, published between 2000 and 2004). The statistical analysis of the results of clinical trials shows that under the influence of hepatitis treatment with PROTEFLAZID®, there is a regression of cytolytic and cholestatic syndromes, restoration of protein-synthetic and hemostatic functions of the liver, a decrease in hepato- and splenomegaly, a decrease in the structure of the liver, a decrease in the number of antigens and the intensity of virus reproduction in the blood. It should be noted that the liver, after 3 months of treatment with PROTEFLAZID® (drops), significantly decreases in size. The indicator "total bilirubin" after 2 months of treatment is within the normal range, while there is a decrease in the average value of total bilirubin, which is statistically significant after 1 month of treatment. Similar positive changes are observed among other important indicators of liver function. Against the background of therapy with PROTEFLAZID® (drops), the probability of detecting cases of: - increased echogenicity of the liver (according to ultrasound) 3 months after treatment is 14.3 times lower than before treatment; respectively after 6 months – 33.3 times lower than before treatment; - fine-grained liver structure (according to ultrasound) 3 months after treatment is 3.2 times lower than before treatment; - the presence of HBV markers (AgHBe) during treatment for 1 month in 3.8 – the presence of HBV markers (IgM HBc) during treatment for 3 months is 4.8 times lower than before treatment, respectively, for 6 months – 8.3 times lower than before treatment; - the presence of DNA-HBV in the blood by PCR during treatment for 3 months is 14.3 times lower than before treatment, respectively, for 6 months it is 25 times lower, than before treatment. Taking into account its good tolerability, high safety profile, complex effect on different stages of development of viral hepatitis, PROTEFLAZID® (drops) can be recommended as an effective and safe antiviral agent for the treatment of viral hepatitis (B and C).

Key words: PROTEFLAZID® (drops), hepatitis B, hepatitis C, adult patients, treatment, meta-analysis, t-criteria.

Вірусні гепатити (В, С) за своєю соціально-економічною та медичною значимістю займають одне з основних місць у патології людини, адже характеризуються глобальним поширенням, неухильною тенденцією до зростання захворюваності, переважно хронічними формами і високим рівнем смертності у світі. Вірусні гепатити, крім гострих респіраторних захворювань, ВІЛ-інфекції та у деяких регіонах туберкульозу, становлять групу кризових інфекцій сьогодення [1, 2]. Безжовтяничні, субклінічні форми гострого та хронічного ВГВ (ХГВ), також цироз та рак печінки, позапечінкові прояви, зумовлені вірусом гепатиту В (HBV), переважно залишаються нерозпізнаними та не реєструються як інфекційні хвороби. За результатами проведених в Україні сероепідеміологічних досліджень встановлено, що сумарна частота виявлення HBsAg та анти-HBc серед пацієнтів лікувальних закладів різного профілю переважно становить 28,6%, серед донорів крові – 15,3%, а серед медпрацівників – 32,2% [1, 2].

Всього у світі вірусом гепатиту С (HCV) інфіковано від 500 до 700 млн людей, що становить приблизно 10% населення земної кулі. На хронічний гепатит С (ХГС) хворіє близько 200 млн людей. Проведені епідеміологічні дослідження свідчать про те, що Україна належить до регіонів з високим розповсюдженням HCV-інфекції. Наразі HCV інфіковано до 3% населення України [2]. Прогноз перебігу вірусних гепатитів, диференціальна діагностика, діагностика гострих та хронічних вірусних гепатитів, цирозу печінки, як і адекватна терапія, й зараз залишаються недостатньо вивченими.

Терапія хронічних гепатитів доволі проблемна. За фактичними даними, в основі розвитку вірусних гепатитів є пролонгована персистенція вірусних агентів, що виникає в результаті функціональних дефектів факторів клітинного та гуморального імунітету, блокади специфічних ефекторних реакцій та системи інтерферогенезу [1, 2].

У зв'язку з цим, досить актуальною є розробка нових лікарських засобів для профілактики та лікування вірусних гепатитів.

Більшість лікарських засобів, що застосовуються при вірусних інфекціях, являють собою синтетичні та напівсинтетичні пурин-піримідинові антиметаболіти, зокрема, діоксинуклеозидні аналоги, мішенню для яких є вірусні ферменти – транскриптаза та протеаза. У літературі зустрічаються лише поодинокі згадки про застосування вірусних інгібіторів іншої структури.

Актуальною проблемою став пошук нових хімічних сполук комбінованої дії, що мали б інгібіторні властивості щодо вірусів і не мали б імуносупресивної дії. Найбільш перспективними у цій галузі є речовини рослинного походження, які у своєму складі мають просторово розташовані феноли з групою флавоноїдів та флавоноїдноподібних речовин, більшість з яких у рослинах представлена як глікозиди.

ПРОТЕФЛАЗИД® є противірусним лікарським засобом, який у своєму складі містить суму флавоноїдних глікозидів, виділених з диких злаків: *Herba Deschampsia caespitosa* L. та *Herba Calamagrostis epigeios* L.

Флавоноїди, що входять до складу препарату, мають поліфармакологічну дію:

а) пряму противірусну дію: пригнічують реплікацію ДНК та РНК вірусів. Механізм противірусної дії полягає в інгібуванні вірусоспецифічних ферментів: полімераз та тимідинкінази;

б) імунотропну дію: є індуктором синтезу ендогенних альфа- та гама-інтерферонів, що сприяє підвищенню неспецифічної резистентності організму до вірусної та бактеріальної інфекції;

в) антиоксидантну дію: інгібують перебіг вільнорадикальних процесів, цим перешкоджають накопиченню продуктів перекисного окислення ліпідів, посилюють антиоксидантний статус клітин, що зменшує інтоксикацію;

Погляд на проблему

г) апоптозмодулюючу дію: посилюючи дію апоптоз-індукуючих речовин та активуючи каспазу 9, сприяють елімінації уражених вірусом клітин та первинній профілактиці виникнення хронічних захворювань на тлі латентних вірусних інфекцій.

Препарат ПРОТЕФЛАЗІД® призначений для місцевого та загального застосування. Препарат попереджає рецидиви захворювання та пролонгує період ремісії.

Мета роботи.

Провести аналіз результатів клінічних досліджень за допомогою метааналізу та з використанням t-критерію з метою оцінки ефективності та безпеки застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® у терапії пацієнтів із вірусними гепатитами В та С.

Матеріали та методи.

Метааналіз – статистичний аналіз, що узагальнює дані кількох схожих досліджень в єдиний результат і дозволяє оцінити ефективність лікування або діагностики на значно більшій вибірці, ніж в окремому дослідженні. У метааналізі можуть бути математично об'єднані два і більше досліджень, метою яких була перевірка тієї самої гіпотези [1, 3].

Для визначення статистичної значущості об'єднаного відношення шансів використовували Z-критерій Фішера. У метааналізі звичайний спосіб оцінки однорідності набору даних окремого дослідження проводили за допомогою тесту на гетерогенність. Критерій χ^2 -квадрат використовували для оцінки неоднорідності між дослідженнями. $P < 0,05$ вказувала на статистично значущу гетерогенність. Також оцінювали кількісно ефекти неоднорідності за допомогою I^2 -тесту, який представляє собою співвідношення варіабельності досліджень. Якщо у χ^2 -квадрат критерію $P < 0,05$ або результату I^2 -тесту більше ніж 50%, то це вказує на існування неоднорідності серед досліджень, і у такому разі для метааналізу обирається модель випадкових ефектів (метод DerSimonian-Laird). В іншому випадку використовується модель фіксованих ефектів (метод Mantel-Haenszel).

Аналіз результатів здійснювали за допомогою графіка Forest plot. Заголовок діаграми інформує про те, яке саме порівняння (Comparison) відображається на діаграмі, а також який саме тип результату (Outcome) оцінюється в кожному із досліджень. Вертикальна лінія посередині ($OR=1$) відповідає ситуації, коли лікування не відрізняється від контролю. Відмітка кожного конкретного дослідження (Blob) має більший розмір, ніж більше статистична вага (Weight %) цього дослідження у загальному пулі. Горизонтальні лінії («вуса») біля позначки кожного дослідження відображають довірчий інтервал (95% CI) дослідження. Позначка ромбика (Diamond shape) – це об'єднаний результат, причому довжина ромбика відображає об'єднану оцінку 95% CI. Нижня горизонтальна шкала оцінює ефект лікування порівняно з контролем. Область зліва від вертикалі «1» відповідає зниженню відношення шансів при лікуванні порівняно з контролем. Область праворуч від вертикалі «1» відповідає підвищенню відношення шансів під час лікування порівняно з контролем.

Також доцільно проводити аналіз чутливості для того, щоб оцінити якість та послідовність результатів шляхом пропуску кожного дослідження під час аналі-

зу. Funnel plot («графік-воронка», обсяг вибірки) використовується з метою оцінки необ'єктивності публікацій. Чим вузким є довірчий інтервал для конкретного дослідження, тим точніше його оцінка ефекту лікування – тим вище розташовується на діаграмі позначення цього дослідження. Відхилення від лікоподібного розподілу вказує на наявність систематичної помилки у вибірці досліджень.

Якщо кількість пацієнтів зазначена у відсотках, то використовувався t-критерій. Значення критерію вище ніж 0,05 свідчить про те, що середні не відрізняються один від одного. Значення критерію нижче ніж 0,05 свідчить про те, що середні істотно відрізняються один від одного.

Для здійснення метааналізу використовували програмне забезпечення RevMan та для реалізації t-критерію – програмне забезпечення IBM SPSS.

Джерела даних – дослідження виконано на основі пошуку інформації про клінічні дослідження, присвячені вивченню ефективності та безпеки застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні вірусних гепатитів (В та С) в Інтернеті за допомогою інформаційно-пошукових систем, а також за звітами та науковими публікаціями.

Внаслідок пошуку було відібрано 8 публікацій клінічних результатів досліджень ефективності застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні вірусних гепатитів В та С у дорослої категорії пацієнтів.

Усі наукові праці, що відображають ефективність застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні вірусних гепатитів В та С, були опубліковані в період з 2000 по 2004 рік.

Перелік відібраних для статистичного аналізу публікацій, що відображають ефективність застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні вірусних гепатитів В та С у пацієнтів, представлено у табл.1.

Таблиця 1. Перелік публікацій, що відображають ефективність застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні вірусних гепатитів В та С у пацієнтів

| Автор | Загальна кількість пацієнтів | Сфера застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® | Результати клінічних досліджень |
|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Дикий Б. М. [4] | 37 | Вірусний гепатит В | Зменшення проявів внутрішньо-печінкового холестазу, нормалізація ферментного спектра крові, зниження процесів перекисного окислення ліпідів |
| Нартов П. В. [5] | 35 | Гострий вірусний гепатит В | Нормалізація рівня активності АлАТ, істотне зменшення реплікації вірусу гепатиту В |
| Івахів О. Л. [6] | 56 | Хронічні вірусні гепатити В і С | Більш швидке настання клінічної та біохімічної ремісії, скорочення терміну перебування пацієнтів у стаціонарі |
| Матяш В. І., Шевчук В. Б. [7] | 45 | Вірусні гепатити В і С | Позитивна динаміка відновлення гомеостатичних функцій печінки (детоксикаційної, екскреторної, білковосинтетичної), нівелювання холестатичного та цитолітичного синдромів (зниження рівня білірубину, активність АлАТ і АсАТ) |

| | | | |
|---------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Матяш В. І., Боброва І. А. [8] | 40 | Гострий і хронічний вірусний гепатит В | Позитивний вплив на клінічний плин захворювань, зменшення інтенсивності цитолітичного синдрому, аутоімунних процесів, активності реплікації вірусу, відновлення структури печінки |
| Матяш В. І. [9] | 45 | Вірусні гепатити В і С | Більш швидко регресія показників захворювання, відновлення функціонального стану печінки, її детоксикаційної активності, нівелювання холестатичного й цитолітичного синдромів, гіпербілірубінемії крові, активності АлАТ |
| Матяш В. І., Боброва І. А., Шевчук В. Б., Токунова Т. Л. [10] | 85 | Хронічні вірусні гепатити В і С | Позитивний вплив на відновлення структурно-функціонального стану ураженої печінки та її гомеостатичних функцій (детоксикаційної, екскреторної, білково-синтетичної) |
| Матяш В. І. [11] | 120 | Вірусні гепатити В і С | Стійкий позитивний ефект із нормалізацією трансферазної активності, відсутністю антигенемії НВеАg і вірусемії в крові |

Відібрано 8 публікацій результатів клінічних досліджень ефективності застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні 463 пацієнтів з вірусними гепатитами В та С.

Пацієнтам до початку лікування та після закінчення терапії було проведено ретельне обстеження, що включає загальноприйняті клінічні та лабораторно-інструментальні методи, зокрема ультразвукове дослідження печінки та селезінки, дослідження показників клітинного та гуморального імунітетів, доплерографія.

Як основні методи діагностики були використані: метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та імуноферментний аналіз (ІФА).

Результати дослідження.

Статистичний аналіз клінічних досліджень, що відображають результати ефективності та безпеки застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® у хворих при лікуванні вірусних гепатитів В та С проводили за такими статистично значущими показниками:

I. Динаміка рівня біохімічних показників крові у пацієнтів з гострим та хронічним вірусним гепатитом В та гострим і хронічним гепатитом С на тлі застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД®: 1. Білірубін загальний, мкмоль/л. 2. Активність АлАТ у цілісній та розведеній крові, ммоль/л год. 3. Активність АсАТ у цілісній та розведеній крові, ммоль/л год. 4. Білок загальний, г/л. 5. α 1-глобуліни, %. 6. α 2-глобуліни, %. 7. γ -глобуліни, %. 8. Циркуючі імунні комплекси, од. 9. Протромбіновий індекс, %.

II. Динаміка ехографічних ознак ушкодження печінки у пацієнтів з гострим та хронічним вірусними гепатитами В та гострим та хронічним гепатитом С на фоні застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД®: 1. Збільшення розмірів печінки, см. 2. Збільшення розмірів селезінки, см. 3. Частота випадків підвищеної ехогенності печінки на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 6 місяців. 4. Частота випадків підвищеної ехогенності печінки через 3 місяці після лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД®. 5. Частота випадків дрібнозернистої структури печінки через 3 місяці після лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД®.

III. Частота виявлення маркерів вірусного гепатиту В: 1. Частота виявлення НВеАg на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 1 місяця. 2. Частота виявлення ІgМ НВс на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 3 місяців. 3. Частота виявлення ІgМ НВс на фоні лікування препаратом

Таблиця 2. Оцінка результатів клінічних досліджень ефективності застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні вірусних гепатитів В та С у пацієнтів на основі t-критерію

| № | Показник | Норма | Середнє значення до лікування | Середнє значення після лікування | | | p-значення |
|----|-----------------------------------|----------|-------------------------------|----------------------------------|---------------|---------------|-------------------------|
| | | | | 1 місяць | 2 місяці | 3 місяці | |
| 1 | Білірубін загальний, мкмоль/л | 8,5–20,5 | 140,1 | 28,55 | 18,23 (норма) | 14,08 (норма) | <0,05 (після 1 місяця) |
| 2 | АлАТ ц, ммоль/л год | 0,1–0,68 | 4,15 | 1,00 | 0,63 (норма) | 0,61 (норма) | <0,05 (після 1 місяця) |
| 3 | АлАТ р, ммоль/л год | 0,1–0,68 | 8,85 | 0,5 (норма) | 0,2 (норма) | 0,18 (норма) | <0,05 (після 1 місяця) |
| 4 | АсАТ ц, ммоль/л год | 0,1–0,45 | 2,48 | 0,43 (норма) | 0,33 (норма) | 0,18 (норма) | <0,05 (після 1 місяця) |
| 5 | АсАТ р, ммоль/л год | 0,1–0,45 | 2,23 | 0,15 (норма) | 0,10 (норма) | 0,13 (норма) | <0,05 (після 1 місяця) |
| 6 | Білок загальний, г/л | 65–85 | 66,40 (норма) | 66,85 (норма) | 68,87 (норма) | 70,28 (норма) | >0,05 |
| 7 | α 1-глобуліни, % | 3,6–5,6 | 4,80 (норма) | 4,93 (норма) | 5,40 (норма) | 5,35 (норма) | >0,05 |
| 8 | α 2-глобуліни, % | 6,9–10,5 | 8,57 (норма) | 8,87 (норма) | 8,60 (норма) | 8,55 (норма) | >0,05 |
| 9 | γ -глобуліни, % | 15–22 | 22,33 | 21,50 (норма) | 22,83 | 20,40 (норма) | >0,05 |
| 10 | Циркуючі імунні комплекси, од. | <75 | 72,9 (норма) | 51,7 (норма) | 43,3 (норма) | 31,1 (норма) | <0,05 (після 1 місяця) |
| 11 | Протромбіновий індекс, % | 78–142 | 70,05 | 72,10 | 76,30 | 79,38 (норма) | <0,05 (після 2 місяців) |
| 12 | Збільшення розмірів печінки, см | 0 | 2,93 | 2,73 | 2,37 | 2,00 | <0,05 (після 3 місяців) |
| 13 | Збільшення розмірів селезінки, см | 0 | 1,70 | 1,53 | 1,40 | 1,15 | >0,05 |

Джерело: сформовано на основі [11] (досліджено 80 пацієнтів з ГТВ та ХГВ, з яких 40 пацієнтів приймали препарат ПРОТЕФЛАЗІД®, а решта 40 – препарат ПРОТЕФЛАЗІД® у поєднанні з плазмаферезом)

Погляд на проблему

ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 6 місяців. 4. Частота виявлення в крові ДНК HBV методом ПЛР на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 3 місяців. 5. Частота виявлення в крові ДНК HBV методом ПЛР на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 6 місяців.

Аналіз клінічних досліджень на основі t-критерію представлено у табл. 2.

Білірубін загальний після 2 місяців лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® знаходиться в межах норми. Водночас спостерігається зменшення середнього значення білірубіну загального. Значимість t-критерію (менше ніж 0,05) свідчить про те, що середнє значення білірубіну загального у дорослих пацієнтів, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД®, значно відрізняється від середнього значення білірубіну загального у дорослих пацієнтів до лікування вже з першого місяця лікування.

АлАТ у цільній крові після 2 місяців лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® знаходиться в межах норми. Відбувається зменшення середнього значення АлАТ. Значимість t-критерію (менше ніж 0,05) свідчить про те, що середнє значення АлАТ у цільній крові у пацієнтів, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД®, значно відрізняється від середнього значення у пацієнтів до лікування вже з першого місяця лікування.

АлАТ у розведеній крові після 1 місяця лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® перебуває у межах норми. Спостерігається зменшення середнього значення АлАТ у розведеній крові. Значимість t-критерію (більше ніж 0,05) свідчить про те, що середнє значення АлАТ у пацієнтів, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД®, значно відрізняється від середнього значення АлАТ у пацієнтів до лікування вже з першого місяця лікування.

АсАТ в цільній крові після 1 місяця лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® знаходиться в межах норми. Відбувається зменшення середнього значення АсАТ в цільній крові. Значимість t-критерію (менше ніж 0,05) свідчить про те, що середнє значення АсАТ в цільній крові у пацієнтів, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД®, значно відрізняється від середнього значення АсАТ у пацієнтів до лікування вже з першого місяця лікування.

АсАТ р після 1 місяця лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® знаходиться в межах норми. Спостерігається зменшення середнього значення АсАТ р. Значимість t-критерію (менше ніж 0,05) свідчить про те, що середнє значення АсАТ у пацієнтів, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД®, суттєво відрізняється від середнього значення АсАТ у пацієнтів до лікування вже з першого місяця лікування.

Рівень загального білка, концентрація α 1-глобулінів, концентрація α 2-глобулінів до та після лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® знаходяться в межах норми. Значимість t-критерію (більше ніж 0,05) свідчить про те, що середнє значення зазначених показників у пацієнтів, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД® 3 місяці, суттєво не відрізняється від середнього значення загального білка у пацієнтів до лікування.

Концентрація γ -глобулінів після трьох місяців лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® знаходиться у межах норми. Водночас значимість t-критерію (більше ніж 0,05) свідчить про те, що середнє значення γ -глобулінів у пацієнтів, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД® 3 місяці, суттєво не відрізняється від середнього значення γ -глобулінів у пацієнтів до лікування.

Рівень циркулюючих імунних комплексів до та після 3 місяців лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® знаходиться в межах норми. При цьому спостерігається зменшення середнього значення рівня циркулюючих імунних комплексів. Значимість t-критерію (менше ніж 0,05) свідчить про те, що середнє значення циркулюючих імунних комплексів у пацієнтів, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД®, значно відрізняється від середнього значення циркулюючих імунних комплексів у пацієнтів до лікування вже з першого місяця лікування.

Протромбіновий індекс після 3 місяців лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® перебуває у межах норми. Спостерігається підвищення середнього значення протромбінового індексу. Значимість t-критерію (менше ніж 0,05) свідчить про те, що середнє значення протромбінового індексу у пацієнтів, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД®, значно відрізняється від середнього значення протромбінового індексу у пацієнтів до лікування після другого місяця лікування.

Розміри печінки після 3 місяців лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® значно зменшилися, про що свідчить значимість t-критерію (менше ніж 0,05).

Розміри селезінки після 3 місяців лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® суттєво не зменшилися, про що свідчить значимість t-критерію (більше ніж 0,05). Водночас спостерігається динаміка щодо зменшення розмірів селезінки протягом лікування.

Метааналіз клінічних досліджень.

Пацієнти у метааналізі розділені на 4 групи:

Група 1 – пацієнти з гострим гепатитом В (ГГВ), для лікування яких використовували ПРОТЕФЛАЗІД® (основна група) та застосовували тільки базову терапію (контрольна група);

Група 2 – пацієнти з ХГВ, для лікування яких використовували ПРОТЕФЛАЗІД® (основна група) та застосовували тільки базову терапію (контрольна група);

Група 3 – пацієнти з ГГВ, для лікування яких використовували ПРОТЕФЛАЗІД® і плазмаферез (основна група) та застосовували тільки базову терапію (контрольна група);

Група 4 – пацієнти з ХГВ, для лікування яких використовували ПРОТЕФЛАЗІД® і плазмаферез (основна група) та застосовували тільки базову терапію (контрольна група).

Ехографічні ознаки пошкодження печінки.

На рис. 1 зображено Forest plot результатів метааналізу на основі визначення відношення шансів частоти виявлення випадків підвищеної ехогенності печінки на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 6 місяців.

Значення χ -квадрат критерію ($P=0,64$) та I^2 -тесту ($I^2=0\%$) свідчать про однорідність даних досліджень, тому обрана модель з фіксованим ефектом. P-значення критерію Фішера ($P=0,001$) демонструє значимість обраного ефекту.

Значення відношення шансів ($OR=0,03$) свідчить про те, що ймовірність частоти виявлення випадків підвищеної ехогенності печінки на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 6 місяців у 33,3 раза нижча, ніж до лікування.

Найбільшу вагу має дослідження Матяша В. І. (2003), в якому вказується, що у пацієнтів Групи 2 (ХГВ – не приймали препарат ПРОТЕФЛАЗІД®) порівняно з гру-

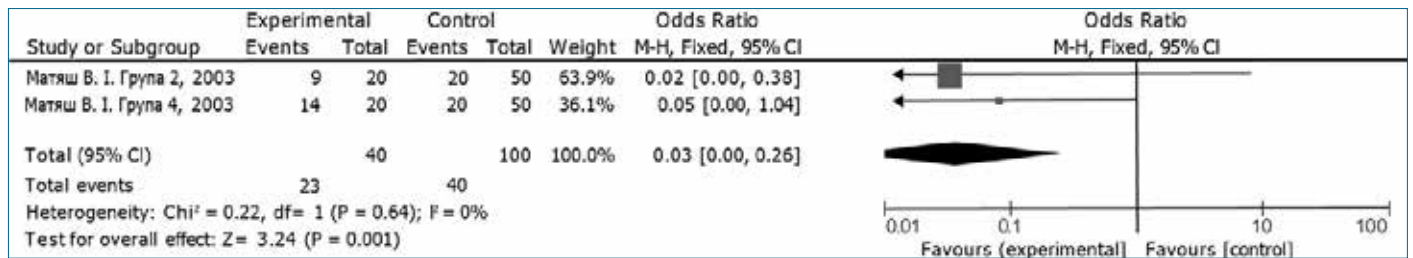


Рис. 1. Результати метааналізу на основі відношення шансів частоти виявлення випадків підвищеної ехогенності печінки на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 6 місяців

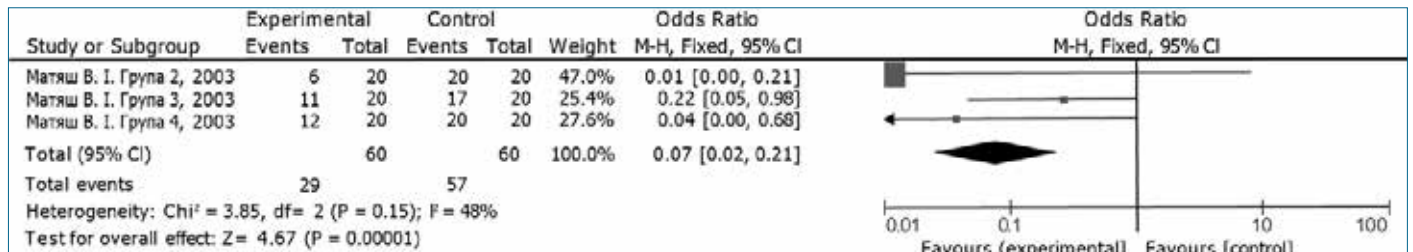


Рис. 2. Результати метааналізу на основі відношення шансів частоти виявлення випадків підвищеної ехогенності печінки через 3 місяці після лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД®

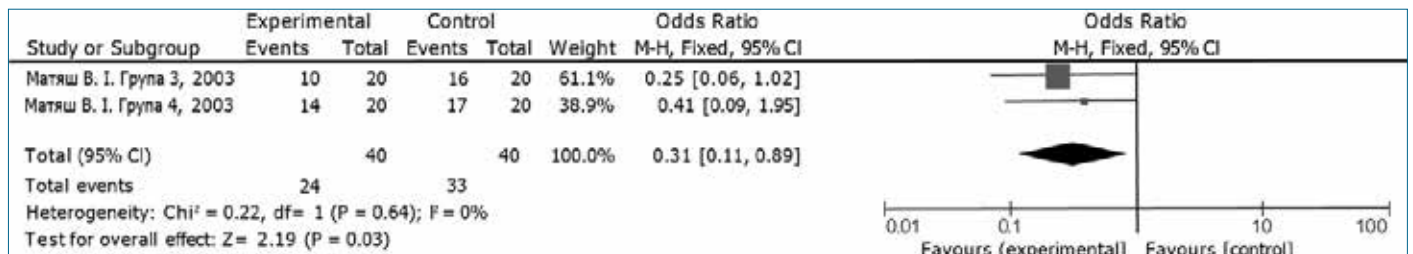


Рис. 3. Результати метааналізу на основі відношення шансів частоти виявлення випадків дрібнозернистої структури печінки через 3 місяці після лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД®

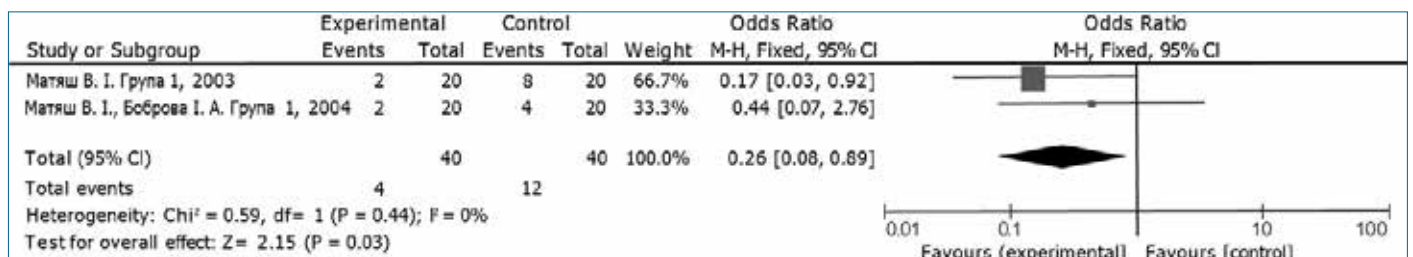


Рис. 4. Результати метааналізу на основі визначення відношення шансів частоти виявлення маркерів HBV (HBeAg) на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 1 місяця

пами пацієнтів, які приймали препарат ПРОТЕФЛАЗІД® ознаки пошкодження печінки спостерігалися частіше [11].

На рис. 2 зображено Forest plot результатів метааналізу на основі визначення відношення шансів частоти виявлення випадків підвищеної ехогенності печінки через 3 місяці після лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД®.

Значення χ^2 -квдрат критерію (P=0,15) та I²-тесту (I²=48%) свідчать про однорідність даних досліджень, тому обрана модель з фіксованим ефектом. Значення критерію Фішера (P=0,00001) демонструє значимість обраного ефекту.

Значення відношення шансів (OR=0,07) свідчить про те, що ймовірність частоти виявлення випадків підвищеної ехогенності печінки через 3 місяці після лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® у 14,3 раза нижча, ніж до лікування.

На рис. 3 зображено Forest plot результатів метааналізу на основі визначення відношення шансів частоти виявлення випадків дрібнозернистої структури печінки після 3 місяців лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД®.

Значення χ^2 -квдрат критерію (P=0,64) та I²-тесту (I²=0%) свідчать про однорідність даних досліджень, тому обрана модель з фіксованим ефектом. Значення критерію Фішера (P=0,03) демонструє значимість обраного ефекту.

Значення відношення шансів (OR=0,31) свідчить про те, що ймовірність частоти виявлення випадків дрібнозернистої структури печінки через 3 місяці після лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® у 3,2 раза нижча, ніж до лікування.

Найбільше значення має дослідження Матяша В. І. (2003), який вказує, що в групі 3 (20 пацієнтів з ГГВ – приймали препарат ПРОТЕФЛАЗІД® у поєднанні з плазмаферезом) після 3 місяців лікування спостерігалася нормалізація показників активності трансфераз, відсутність холестатичного синдрому, відновлення структури печінки, зменшення її зернистості [11].

Серологічні маркери вірусного гепатиту В.

На рис. 4 зображено Forest plot результатів метааналізу на основі визначення відношення шансів частоти виявлення випадків наявності маркерів

Погляд на проблему

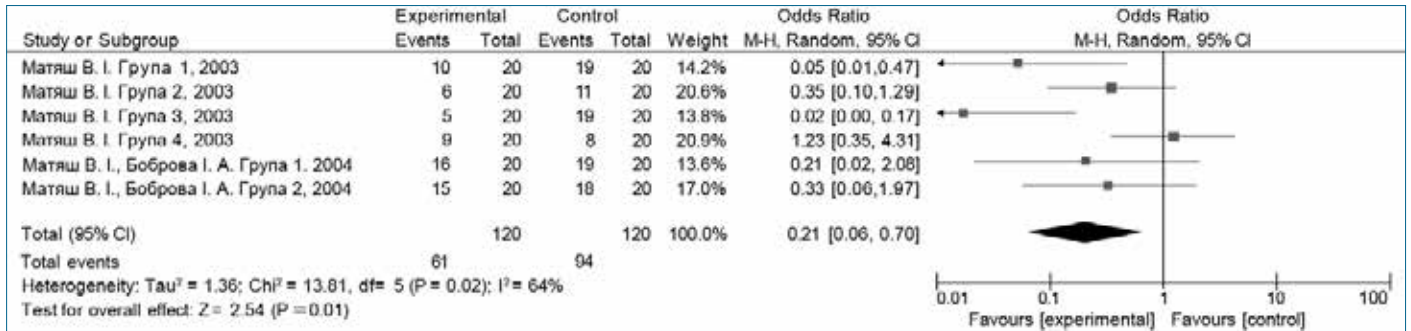


Рис. 5. Результати метааналізу на основі визначення відношення шансів частоти виявлення IgM HBs на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 3 місяців

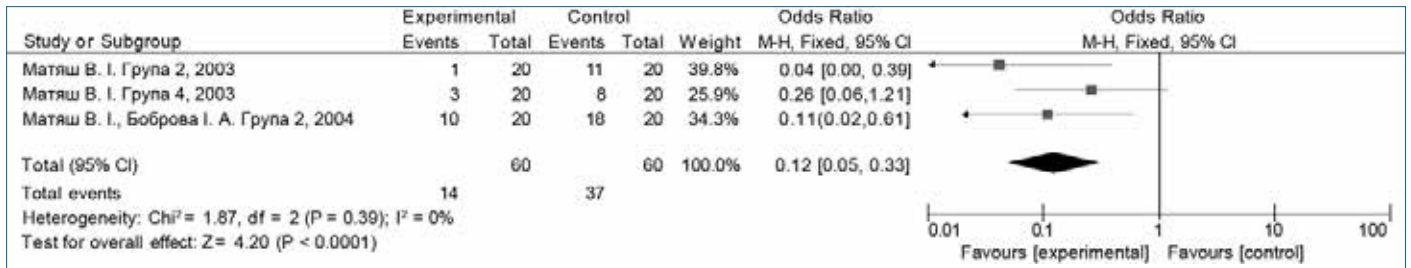


Рис. 6. Результати метааналізу на основі визначення відношення шансів частоти виявлення IgM HBs на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 6 місяців

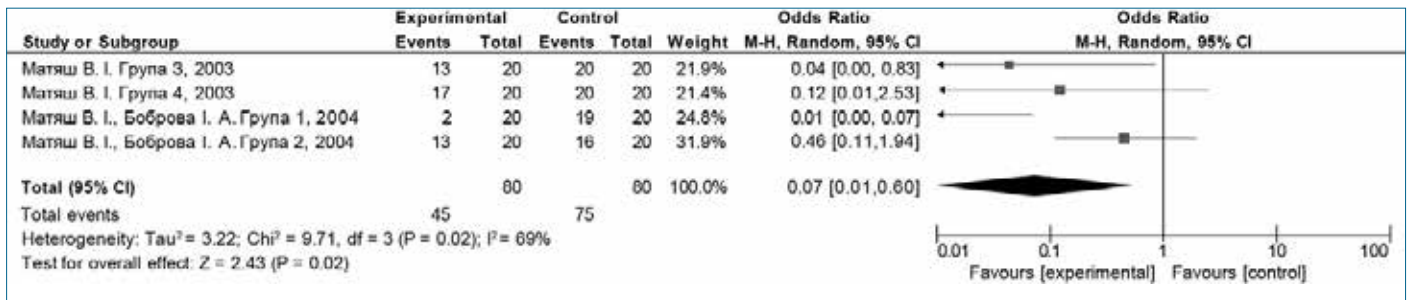


Рис. 7. Результати метааналізу на основі відношення шансів частоти виявлення в крові ДНК HBV на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 3 місяців

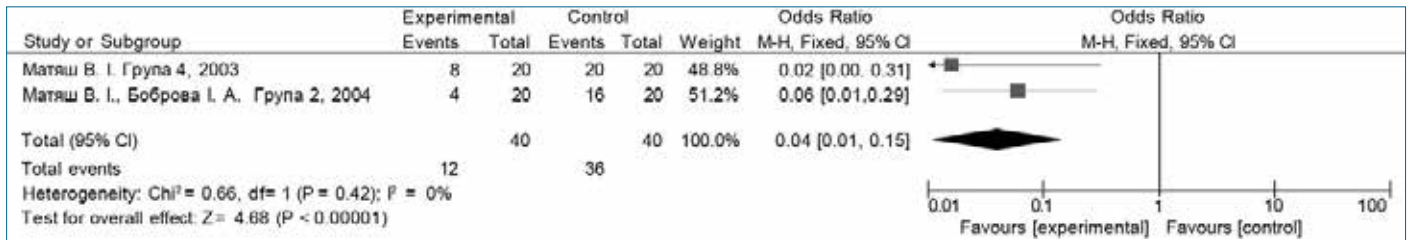


Рис. 8. Результати метааналізу на основі відношення шансів частоти виявлення в крові ДНК HBV на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 6 місяців

HBV (HBeAg) на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 1 місяця.

Значення χ -квадрат критерію ($P=0,44$) та I^2 -тесту ($I^2=0\%$) свідчать про однорідність даних досліджень, тому обрана модель з фіксованим ефектом. Значення критерію Фішера ($P=0,03$) демонструє значимість обраного ефекту.

Значення відношення шансів ($OR=0,26$) свідчить про те, що ймовірність виявлення маркерів HBV (HBeAg) на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 1 місяця в 3,8 раза нижча, ніж до лікування.

У дослідженні Матяша В. І. (2003) зазначається, що при застосуванні пацієнтами з ГГВ препарату ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 1 місяця спостерігався позитивний терапевтичний ефект у 75% хворих, зокрема – зменшення холестатичного та цитолітичного синдромів, зменшення гепато- та спленомегалії [11].

На рис. 5 зображено Forest plot результатів метааналізу на основі визначення відношення шансів частоти виявлення маркера HBV-інфекції – IgM HBs на тлі лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 3 місяців.

Значення χ -квадрат критерію ($P=0,02$) та I^2 -тесту ($I^2=64\%$) свідчать про однорідність даних досліджень, тому обрана модель з випадковим ефектом. Значення критерію Фішера ($P=0,01$) демонструє значимість обраного ефекту.

Значення відношення шансів ($OR=0,21$) свідчить про те, що ймовірність виявлення IgM HBs на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 3 місяців у 4,8 раза нижча, ніж до лікування.

Після 3 місяців лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® кількість хворих з маркерами HBV-інфекції зменшилася на 25% [11].

На рис. 6 зображено Forest plot результатів метааналізу на основі визначення відношення шансів час-

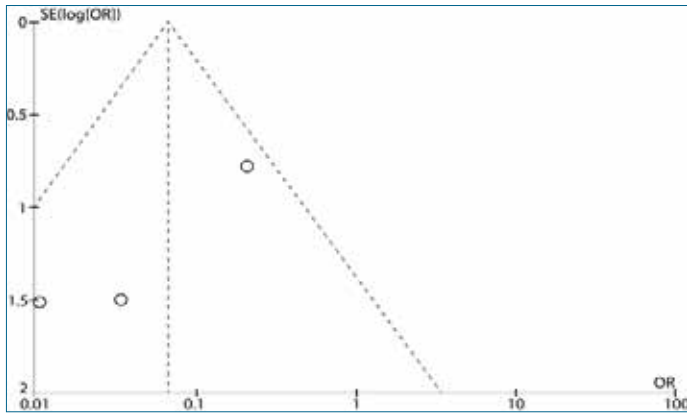


Рис. 9. Funnel plot для показника «Частота виявлення випадків підвищеної ехогенності печінки на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 6 місяців»

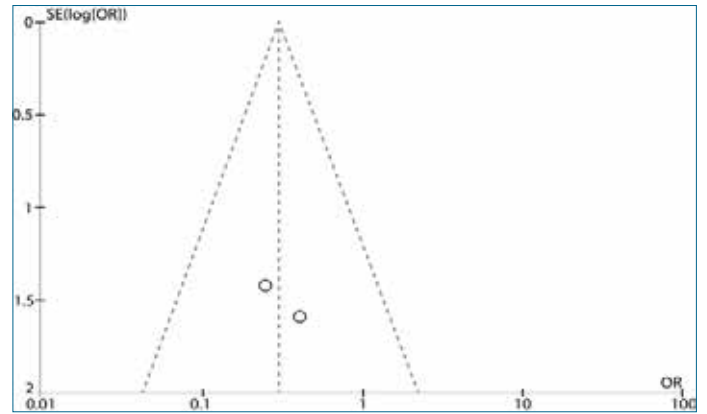


Рис. 10. Funnel plot для показника «Частота виявлення випадків підвищеної ехогенності печінки через 3 місяці після лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД®»

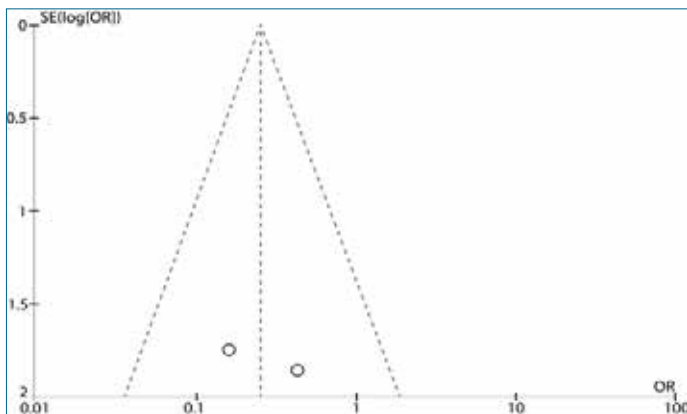


Рис. 11. Funnel plot для показника «Частота виявлення випадків збільшеної ехогенності структури печінки через 3 місяці після лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД®»

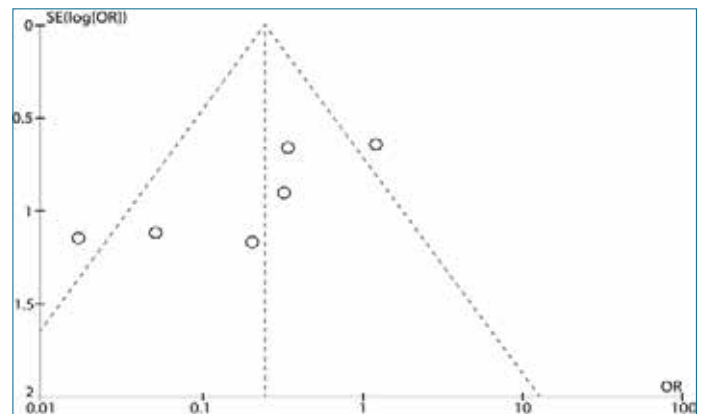


Рис. 12. Funnel plot для показника «Частота виявлення маркерів HBeAg на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 1 місяця»

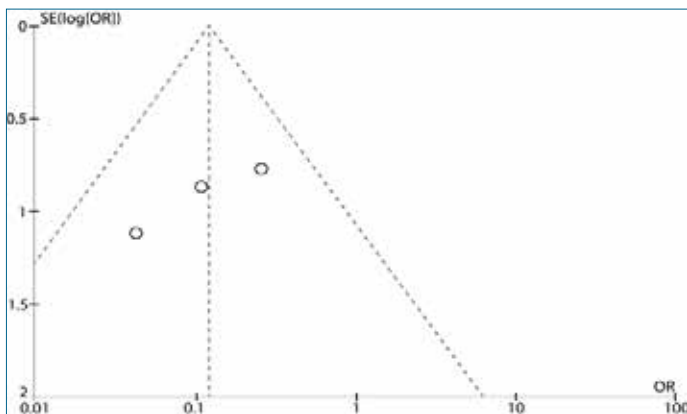


Рис. 13. Funnel plot для показника «Частота виявлення IgM HBs на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 3 місяців»

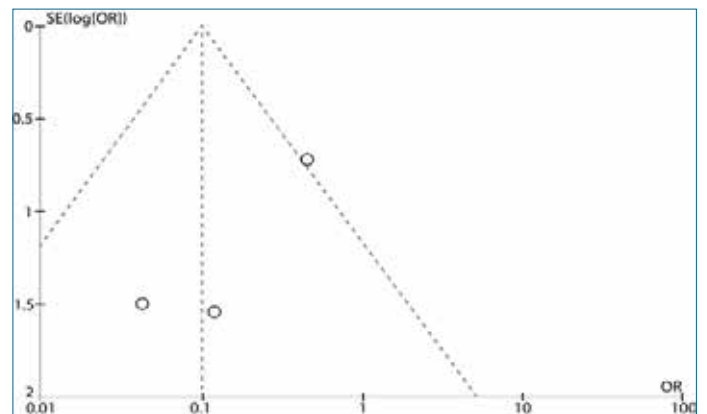


Рис. 14. Funnel plot для показника «Частота виявлення IgM HBs на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 6 місяців»

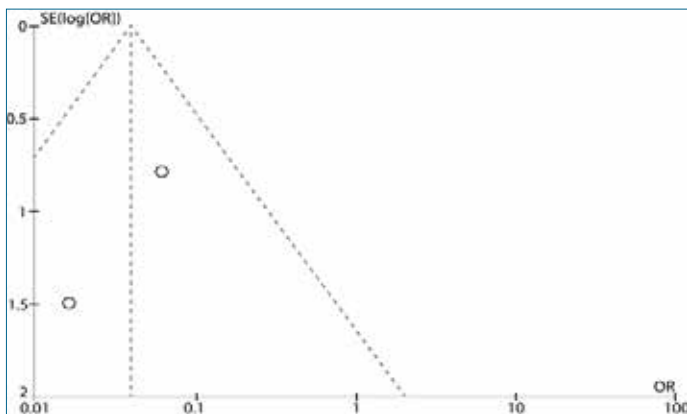


Рис. 15. Funnel plot для показника «Частота виявлення ДНК HBV на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 3 місяців»

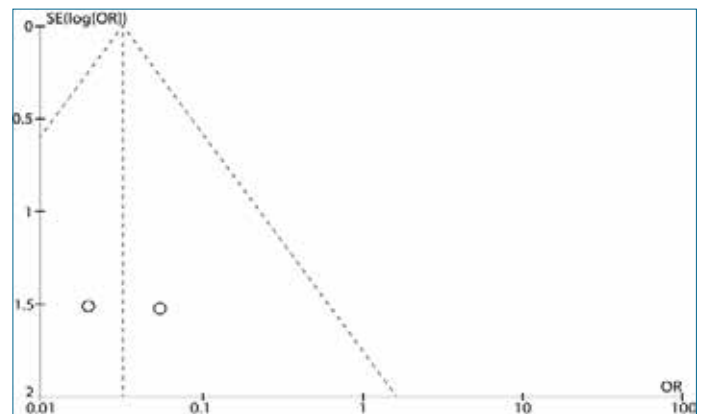


Рис. 16. Funnel plot для показника «Частота виявлення ДНК HBV методом ПЛР на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 6 місяців»

Погляд на проблему

тоти виявлення IgM HBc на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 6 місяців.

Значення χ^2 -квдрат критерію ($P=0,39$) та I^2 -тесту ($I^2=0\%$) свідчать про однорідність даних досліджень тому обрана модель з фіксованим ефектом. Значення критерію Фішера ($P=0,0001$) демонструє значимість обраного ефекту.

Значення відношення шансів ($OR=0,12$) свідчить про те, що ймовірність частоти виявлення IgM HBc на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 6 місяців у 8,3 раза нижча, ніж до лікування.

Також у цьому дослідженні вказується, що застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 6 місяців зумовлює регрес патологічного процесу в 90% випадків, відсутність антигенемії та вірусемії в крові 95% випадків [11].

На рис. 7 зображено Forest plot результатів метааналізу на основі відношення шансів частоти виявлення в крові ДНК HBV методом ПЛР на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 3 місяців.

Значення χ^2 -квдрат критерію ($P=0,02$) та I^2 -тесту ($I^2=69\%$) свідчать про однорідність даних досліджень, тому обрана модель з випадковим ефектом. Значення критерію Фішера ($P=0,02$) демонструє значимість обраного ефекту.

Значення відношення шансів ($OR=0,07$) свідчить про те, що ймовірність частоти виявлення в крові ДНК HBV методом ПЛР на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 3 місяців у 14,3 раза нижча, ніж до лікування.

За даними дослідження Матяша В. І. та співав. (2004) [8], застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® дозволило зменшити кількість хворих з маркерами HBV-інфекції на 25%.

На рис. 8 зображено Forest plot результатів метааналізу на основі відношення шансів частоти виявлення в крові ДНК HBV методом ПЛР на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 6 місяців.

Значення χ^2 -квдрат критерію ($P=0,42$) та I^2 -тесту ($I^2=0\%$) свідчать про однорідність даних досліджень, тому обрана модель з фіксованим ефектом. Значення критерію Фішера ($P=0,00001$) демонструє значимість обраного ефекту.

Значення відношення шансів ($OR=0,04$) свідчить про те, що ймовірність частоти виявлення випадків наявності в крові ДНК HBV методом ПЛР на фоні лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® протягом 3 місяців у 25 разів нижча, ніж до лікування.

Дослідження Матяша В. І. та співав. (2004) вказують, що після 6-місячного курсу лікування препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® спостерігався стійкий позитивний клінічний ефект з нормалізацією трансфераз у крові, зменшенням вірусемії у 85% хворих [8].

Аналіз чутливості було проведено таким способом, щоб оцінити вплив кожного окремого дослідження на об'єднані дані. Результати аналізу чутливості показали, що жодне окреме дослідження значно не вплинуло на об'єднані дані, що вказує на статистично надійні результати.

Funnel plot був використаний для оцінки необ'єктивності публікацій включених до дослідження (рис. 9–16). Майже всі значення ES на рис. 9–16 знаходяться у межах воронки, що свідчить про відсутність систематичної помилки.

Висновки.

Статистичний аналіз дозволив збільшити доказову базу ефективності та безпеки застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні вірусних гепатитів у дорослих пацієнтів.

При аналізі результатів 8 клінічних досліджень типу «випадок-контроль», в яких прийняли участь 463 дорослих пацієнти (в період з 2000 по 2004 рік), встановлено, що завдяки терапії лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® у пацієнтів відзначається регрес цитолітичного та холестатичного синдромів, відновлення білковосинтетичної та гемостатичної функцій печінки, зменшення гепато- та спленомегалії, відновлення структури печінки, зниження інтенсивності вірусної реплікації в крові.

Враховуючи хорошу переносимість, високий профіль безпеки, комплексну дію на багато ланок розвитку вірусних гепатитів, лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) можна рекомендувати як ефективний та безпечний протівірусний засіб для лікування вірусних гепатитів (В та С) у дорослих, оскільки доведено, що:

- білірубін загальний після 2 місяців лікування знаходиться в межах норми. Водночас спостерігається зменшення середнього значення білірубіну загального, яке є статистично значущим вже після 1 місяця лікування.

- АлАТ ц після 2 місяців лікування знаходиться в межах норми. Водночас спостерігається зменшення середнього значення АлАТ ц, яке є статистично значущим після 1 місяця лікування.

- АлАТ р після 1 місяця лікування знаходиться в межах норми. Відбувається зменшення середнього значення АлАТ р, яке є статистично значущим після 1 місяця лікування.

- АсАТ ц після 1 місяця лікування знаходиться в межах норми. Водночас спостерігається зменшення середнього значення АсАТ ц, яке є статистично значущим після 1 місяця лікування.

- АсАТ р після 1 місяця лікування знаходиться в межах норми. Водночас відбувається зменшення середнього значення АсАТ р, яке є статистично значущим після 1 місяця лікування.

- Білок загальний до та після 3 місяців лікування знаходиться в межах норми. Середнє значення цього показника у дорослих пацієнтів, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД® 3 місяці, суттєво не відрізняється від середнього значення загального білка у дорослих пацієнтів до лікування.

- α 1-глобуліни до та після 3 місяців лікування знаходяться в межах норми. Середнє значення цього показника у дорослих пацієнтів, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД® 3 місяці, суттєво не відрізняється від середнього значення загального білка у дорослих пацієнтів до лікування.

- α 2-глобуліни до та після 3 місяців лікування знаходяться в межах норми. Середнє значення цього показника у дорослих пацієнтів, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД® 3 місяці, суттєво не відрізняється від середнього значення загального білка у дорослих пацієнтів до лікування.

- γ -глобуліни після 3 місяців лікування знаходяться в межах норми. Середнє значення цього показника у дорослих пацієнтів, які приймали ПРОТЕФЛАЗІД® 3 мі-

сяці, суттєво не відрізняється від середнього значення загального білка у дорослих пацієнтів до лікування.

- Циркулюючі імунні комплекси до та після 3 місяців лікування перебувають у межах норми. Водночас спостерігається зменшення середнього значення рівня циркулюючих імунних комплексів, що є статистично значущим після 1 місяця лікування.

- Протромбіновий індекс після 3 місяців лікування перебуває у межах норми. Відбувається збільшення середнього значення протромбінового індексу, яке є статистично значущим після 2 місяців лікування.

- Розміри печінки після 3 місяців лікування значно зменшуються у розмірах.

- Розміри селезінки після 3 місяців лікування суттєво не зменшуються. Водночас спостерігається динаміка щодо зменшення розмірів селезінки.

- Ймовірність частоти виявлення випадків підвищеної ехогенності печінки (за даним УЗД) на фоні лікування протягом 6 місяців у 33,3 раза нижча, ніж до лікування.

- Ймовірність частоти виявлення випадків підвищеної ехогенності печінки (за даними УЗД) через 3 місяці після лікування у 14,3 раза нижча, ніж до лікування.

- Ймовірність частоти виявлення випадків дрібнозернистої структури печінки (за даними УЗД) через 3 місяці після лікування у 3,2 раза нижча, ніж до лікування.

- Ймовірність частоти виявлення випадків наявності маркерів HBV (HBeAg) на тлі лікування протягом 1 місяця в 3,8 раза нижча, ніж до лікування.

- Ймовірність частоти виявлення випадків наявності маркерів HBV (IgM HBc) на фоні лікування протягом 3 місяців у 4,8 раза нижча, ніж до лікування.

- Ймовірність частоти виявлення випадків наявності маркерів HBV (IgM HBc) на фоні лікування протягом 6 місяців у 8,3 раза нижча, ніж до лікування.

- Ймовірність частоти виявлення випадків наявності в крові ДНК HBV методом ПЛР на фоні лікування протягом 3 місяців у 14,3 раза нижча, ніж до лікування.

- Ймовірність частоти виявлення випадків наявності в крові ДНК HBV методом ПЛР на фоні лікування протягом 6 місяців в 25 разів нижча, ніж до лікування.

Література

1. Михайлов В. С., Леснікова М. В., Яценко Л. А. Звіт про науково-дослідну роботу «Метааналіз результатів клінічних досліджень ефективності і безпеки застосування лікарського препарату

ПРОТЕФЛАЗІД® при лікуванні вірусних гепатитів». ДС статистики України, ДП «НДІ статистичних досліджень», Київ, Україна. 2015. 104 с.

2. Крючко Т. А., Несіна І. М. Терапевтична ефективність противірусного препарату «ФЛАВОЗІД» у лікуванні хронічних гепатитів вірусної етіології у дітей. Сучасна педіатрія [Російська]. 2007; № 1 (14): 62–65. Режим доступу: <https://ecopharm.ua/wp-content/uploads/2016/10/26-terapevticheskaya-effektivnost-protivovirusnogo-preparata-flavozid.pdf>

3. Крючко Т. А., Несіна І. М. Ефективність застосування Протефлазиду у комплексній терапії дітей з хронічним гепатитом В. Імунологія та алергологія. 2002; 4: 38–40. Режим доступу: <https://ecopharm.ua/wp-content/uploads/2016/10/2-effektivnost-primeneniya-protetflazida-v-kompleksnoy-terapii-detey-s-hronicheskim-gepatitom-v.pdf>

4. Дикий Б. М., Пюрік В. Ф., Остяк Р. С., Копчак О. В., Будеркевич Л. І. Застосування Протефлазиду у комплексному лікуванні хворих на гепатит В. Матеріали науково-практичної конференції та пленуму Асоціації інфекціоністів України «Керовані інфекції», 6–7 травня 2003 р. Івано-Франківськ. Режим доступу: <http://aiddu.org.ua/materiali-plenumiv-ta-konferentsiy/>

5. Нартов П. В., Волобуєва О. В. ПРОТЕФЛАЗІД® у комплексному лікуванні хворих на гострий вірусний гепатит В. Збірник матеріалів НВК «Вірусні гепатити на практиці терапевта, сімейного лікаря та інфекціоніста. Сучасні методи діагностики та терапії». 11–12 березня 2003 р. Харків.

6. Івахів О. Л., Андрійчин М. О., Вишневіська Н. Ю., Борак В. П., Кийтай Г. П., Надав Л. С. Клінічна ефективність «Протефлазиду» та «Циклоферону» при хронічних гепатитах В та С. Матеріали науково-практичної конференції та пленуму Асоціації інфекціоністів України. — 5–6 травня 2004 року. Тернопіль. Режим доступу: <https://ecopharm.ua/wp-content/uploads/2016/10/8-klinichna-effektivnist-protetflazidu-i-tsikloferonu.pdf>

7. Матяш В. І., Шевчук В. Б., Токунова Т. Л., Атаманюк В. П. Терапевтична ефективність Протефлазиду при вірусних (С та В) гепатитах. Вісник Вінницького державного університету. 2002; 6 (2): 313–314.

8. Матяш В. І., Боброва І. А., Шевчук В. Б., Власик Т. Л. Оцінка терапевтичної ефективності Протефлазиду при гострому та хронічному вірусному гепатиті В. Нова медицина. 2004; 6 (17): 1–6.

9. Відкрите дослідження з вивчення ефективності та переносимості препарату Протефлазид виробництва ТОВ «НВК «Екофарм» у хворих на вірусні гепатити В та С (II фаза) (Звіт з клінічного дослідження). Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського. К., 2000. 24 с.

10. Матяш В. І., Боброва І. А., Шевчук В. Б., Токунова Т. Л., Рибалко С. Л., Атаманюк В. П. Фармакотерапевтичні механізми Протефлазиду при вірусних гепатитах. Проблеми епідеміології, діагностики, клініки, лікування та профілактика інфекційних хвороб. К. 2013. с. 381–384.

11. Розробка нових методів етіопатогенетичної терапії вірусного гепатиту В та С, В та D (Звіт). Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського. К., 2003. 31 с.

Відомості про автора:

Матяш В. І. — д. мед. н., професор, Заслужений лікар України, ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».
E-mail: vim10@ukr.net

Гриневич О. Й. — д. мед. н., Заслужений діяч науки і техніки України, Лауреат премії КМ України, заступник генерального директора ТОВ «НВК «Екофарм».
E-mail: grynevych@ecopharm.ua
ORCID: 0000-0001-6542-8102

Яценко Л. О. — к. е. н., Старший науковий співробітник відділу економічних досліджень, Інститут продовольчих ресурсів НААН.
E-mail: lud_ya@ukr.net
ORCID: 0000-0002-4893-8191

Information about the author:

Matyash V.I. — DSc (Medicine), Professor, Honored Doctor of Ukraine, SI "Institute of Epidemiology and Infectious Diseases named after L. V. Hromashevskiyi NAMS of Ukraine".
E-mail: vim10@ukr.net

Hrynevych O. Y. — DSc (Medicine), Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Laureate of the Prize of the CM of Ukraine, Deputy General Director of LLC "NVK "Ekofarm".
E-mail: grynevych@ecopharm.ua
ORCID: 0000-0001-6542-8102

Yashchenko L. O. — Doctor of Economics, Bachelor of Science Senior researcher of the Department of Economic Research Institute of Food Resources of the NAAS.
E-mail: lud_ya@ukr.net
ORCID: 0000-0002-4893-8191