

**Мета-анализ 50 клинических исследований (фаза III) эффективности и безопасности применения Лив.52 при инфекционном гепатите**  
**[Meta-analysis of 50 phase III clinical trials in evaluation of efficacy and safety of Liv.52 in infective hepatitis]**

Kolhapure, S.A., M.D., Senior Medical Advisor, и Mitra, S.K., M.D., Executive Director, Research and Technical Service, R&D Center, The Himalaya Drug Company, Bangalore, India

**АННОТАЦИЯ**

Термин "мета-анализ" ("количественный синтез", "обзорный анализ") используется для описания количественных способов объединения данных различных исследований. Настоящее исследование представляет собой мета-анализ 50 опубликованных отчетов об исследовании эффективности и безопасности применения таблеток и капель Лив.52 при гепатите А. Для мета-анализа использовали все опубликованные отчеты об клинических испытаниях III и IV фазы эффективности и безопасности Лив.52, независимо от их дизайна. Клинические исследования I и II фазы, экспериментальные и доклинические исследования не учитывали. Данные каждого исследования обобщали с учетом количества и возраста участников, изменений в биохимических параметрах: (сывороточный билирубин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза сыворотки, альбумин сыворотки, глобулин сыворотки и протромбиновое время) к концу исследования по сравнению с исходными данными, общей продолжительности заболевания, наличия побочных эффектов в период исследования и выполнения пациентами предписаний врача. Основными критериями эффективности лечения считали статистическую значимость симптоматического улучшения, нормализацию биохимических показателей и сокращение общей продолжительности заболевания, а второстепенными критериями — частоту побочных эффектов и выполнение пациентами рекомендаций врача.

В настоящий мета-анализ было включено 50 клинических испытаний III и IV фазы, проведенных в течение 30 лет, со средней продолжительностью 6,62 месяца. Три были двойными слепыми плацебо-контролируемыми, 21 — плацебо-контролируемым, 22 — открытыми несравнительными, 4 — описаниями отдельных случаев лечения менее 10 пациентов. В указанных исследованиях приняли участия в общей сложности 4490 пациентов, из них 233 ребенка.

Кумулятивный анализ данных показал статистически значимое снижение среднего уровня билирубина, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и щелочной фосфатазы сыворотки, сокращение протромбинового времени и средней продолжительности заболевания до полного выздоровления (по выраженности симптомов, клиническим и биохимическим показателям). Во всех исследованиях наблюдалось статистически значимое повышение сниженного до лечения уровня альбумина и глобулина сыворотки. Ни в одном из исследований не обнаружено выраженного побочного действия препаратов Лив.52 и Лив.52 капли. В целом, все пациенты в точности следовали предписаниям врача. Таким образом, результаты настоящего мета-анализа свидетельствуют об эффективности и безопасности применения таблеток и капель Лив.52 для лечения гепатита.

**ВВЕДЕНИЕ**

Термин "мета-анализ" ("количественный синтез", "обзорный анализ") используется для описания количественных способов объединения данных различных исследований. Его предложил Glass в 1976 г.<sup>1</sup> для обозначения обобщенной информации, собранной из многочисленных исследований одного и того же вопроса, хотя сама идея значительно старше (она восходит к исследованиям Фишера и Пирсона в 30-х годах XX века). В настоящее время

термином "мета-анализ" обозначают скорее объединение количественных данных отдельных исследований, чем просто обзор этих исследований.

Термин "гепатит А" заменил все использовавшиеся ранее обозначения, такие как: "вирусный гепатит типа А", "инфекционный гепатит", "эпидемический гепатит", "эпидемическая желтуха", "катаральная желтуха", "инфекционная желтуха", "болезнь Боткина" и другие. Сегодня гепатит А распространился по всему миру: в одних странах регистрируются изолированные случаи, в других возникают эпидемии. В развивающихся странах заболеваемость гепатитом А среди взрослого населения относительно невелика, поскольку у большинства переболевших им в детстве людей вырабатывается пожизненный иммунитет<sup>2</sup>.

Гепатит А — острая, но доброкачественная форма вирусного гепатита, вызванного РНК-содержащим вирусом, который не сохраняется в сыворотке крови. Вирус гепатита А относится к группе энтеровирусов, семейству пикорнавирусов, состоит из одной молекулы РНК и небольшой (27 нм в диаметре) белковой оболочки. Гепатит А передается фекально-оральным путем, при употреблении в пищу инфицированных продуктов и воды. Инкубационный период составляет от 15 до 25 дней. Длительность инкубационного периода обратно пропорциональна инфицирующей дозе, предположительно равной 10-100 вирионов<sup>2</sup>.

Как правило, гепатит А протекает достаточно легко, проявляется внезапным повышением температуры, появлением недомогания, тошноты, неприятных ощущений в животе, потерей аппетита, а через несколько дней — желтухой. Потемнение мочи (за 2-3 дня до желтухи) указывает на начало заболевания. В целом опасность заражения членов семьи невелика, но в детских дошкольных и общеобразовательных учреждениях возникают вспышки заболевания (коэффициент заболеваемости равен примерно 10-15%). Вирус выделяется в течение 14 дней, при этом через 5 дней выделение резко ослабевает, но больной остается источником инфицирования 8-17 дней, фекалии — в течение 15 дней. Часто болезнь протекает бессимптомно. Период времени между проявлением заболевания у одного человека и инфицированием от него другого либо короче, либо равен инкубационному периоду, что указывает на передачу вируса до или почти одновременно с появлением желтухи<sup>2</sup>.

Диагноз гепатита А ставится при обнаружении в острую фазу заболевания или на начальном этапе выздоровления в сыворотке крови иммуноглобулина М (IgM). При гепатите А наблюдается умеренное увеличение содержания связанного билирубина и выраженное повышения сывороточного уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и изоферментов лактатдегидрогеназы (ЛДГ), при сильной рвоте возможно снижение уровней  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$ . В виду сдавливания внутрипеченочных желчных канальцев набухшими паренхиматозными клетками, незначительно увеличивается содержание щелочной фосфатазы. Возможно временное незначительное снижение уровня триглицеридов и холестерина<sup>2</sup>.

Гепатит А — наименее тяжелое, по сравнению с другими вирусными гепатитами, заболевание, поскольку вирус гепатита А вызывает гибели клеток печени и опасности развития хронической формы. Гепатит А в большинстве случаев не требует применения специальных методов лечения, чаще всего наблюдается самовыздоровление. Ведение острого вирусного гепатита заключается в основном в обеспечении правильного питания (ограниченное употребление белков и жиров), профилактике поражения печени и инфицирования других людей. Следовательно, при лечении гепатита А основными задачами врача является быстрая нормализация работы печени и улучшение состояния пациента.

Таблетки и капли Лив.52 — многокомпонентный растительный препарат, широко применяемый при гепатите А. капли содержат экстракты каперсов колючих (*Capparis spinosa*), цикория обыкновенного (*Cichorium intybus*), паслена черного (*Solanum nigrum*), терминалии аржуны (*Terminalia arjuna*), кассии западной (*Cassia occidentalis*), тысячелистника обыкновенного (*Achillea millefolium*) и тамариска галльского (*Tamarix*

gallica) , в таблетках все активные ингредиенты представлены в виде порошка с введением в состав оксида железа. Настоящее исследование планировалось как мета-анализ 50 опубликованных отчетов об исследовании эффективности и безопасности применения таблеток и капель Лив.52 при гепатите А.

### **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Оценить с помощью мета-анализа и на основании 50 опубликованных отчетов о клинических испытаниях эффективность Лив.52 в лечении гепатита А и безопасность препарата при длительном применении.

### **ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ**

Кумулятивный мета-анализ 50 опубликованных отчетов о клиническом исследовании применения Лив.52 при гепатите А.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

#### **Критерии включения**

Для мета-анализа использовали все опубликованные отчеты об исследованиях эффективности и безопасности Лив.52, независимо от их дизайна (двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, плацебо-контролируемые исследования, открытые несравнительные исследования, описание отдельных случаев лечения групп пациентов численностью менее 10).

#### **Критерии исключения**

При мета-анализе не учитывали клинические испытания I и II фазы, экспериментальные и доклинические исследования.

#### **Ход исследования**

Все исследования, в соответствии с их дизайном, разделили на четыре группы. В группу 1 включили двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, в группу 2 — плацебо-контролируемые, в группу 3 — все открытые несравнительные исследования и в группу 4 — описание отдельных случаев лечения менее 10 пациентов.

Данные каждого исследования обобщали с учетом количества и возраста участников, изменений в биохимических параметрах (сывороточный билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза сыворотки, альбумин сыворотки, глобулин сыворотки и протромбиновое время) к концу исследования по сравнению с исходными данными, общей продолжительности заболевания, побочного действия в период исследования и выполнения пациентами предписаний врача.

#### **Побочные действия**

Все замеченные побочные действия записывали, указывая их выраженность, дату начала, продолжительность и меры, принятые относительно изучаемого лекарственного средства. До начала исследования определили три степени зависимости побочных эффектов от испытуемого препарата: "не связано" (реакция, проявляющаяся по истечении достаточного срока после применения препарата), "возможно связано" (известная реакция на испытуемый препарат, которая, однако, может быть следствием состояния здоровья пациента или применения других видов лечения) и "вероятно связано" (известная реакция на препарат, которую нельзя оправдать состоянием здоровья пациента).

У пациентов, выбывших из исследования, выясняли причины выбывания. Невыполнение пациентом предписаний врача (прием менее 80% лекарственного средства) не относили к случаям неудачного лечения; причины невыполнения фиксировали.

## Основные и второстепенные критерии оценки эффективности лечения

Для оценки эффективности лечения определяли статистическую значимость симптоматического улучшения, нормализация биохимических показателей и сокращения общей продолжительности заболевания (основные критерии), а также частоту побочных эффектов и выполнение пациентами рекомендаций врача (второстепенные критерии).

### Статистический анализ

Статистический анализ проводили с учетом всех больных, которым было назначено лечение. Для оценки нормальности использовали критерий Шапиро-Уилка; для определения значимости — знаково-ранговый критерий Уилкоксона с нормальным приближением и точным значением. Изменения различных параметров до и после лечения объединяли и анализировали в совокупности с помощью парного t-критерия. Минимальный уровень значимости устанавливали на 99% доверительной границе, а двустороннюю величину  $p < 0,001$  считали статистически значимой.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящий мета-анализ было включено в общей сложности 50 клинических испытаний, проведенных в течение 30 лет (с 1967 по 1997 г) для оценки эффективности и безопасности применения Лив.52 при гепатите А. Средняя продолжительность этих исследований составила 6,62 месяца, а общая продолжительность всех исследований — 33,1 месяца (минимальный период равнялся 1,0 месяцу, максимальный — 36,00 месяцам, среднее средних — 6,62, стандартное отклонение — 6,645, среднеквадратическая погрешность среднего — 0,9398, нижний 99% доверительный интервал среднего — 4,097, верхний 99% доверительный интервал среднего — 9,143,  $W = 0,6497$  (критерий нормальности Шапиро-Уилка),  $p < 0,0001$ , статистически значимо) (таблица 1). Из 50 испытаний три представляли собой двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, 21 — плацебо-контролируемые, 22 — открытые (несравнительные) и четыре — описание отдельных случаев лечения менее 10 пациентов (рис.1).

Рисунок 1. Дизайн исследований

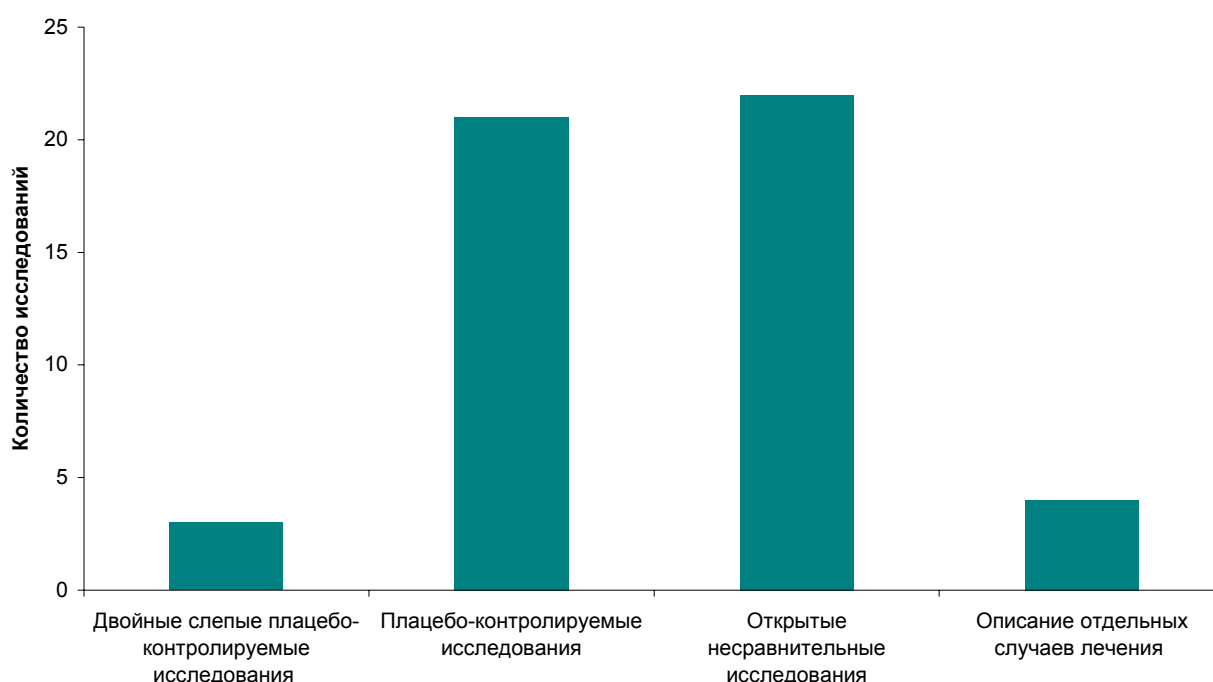


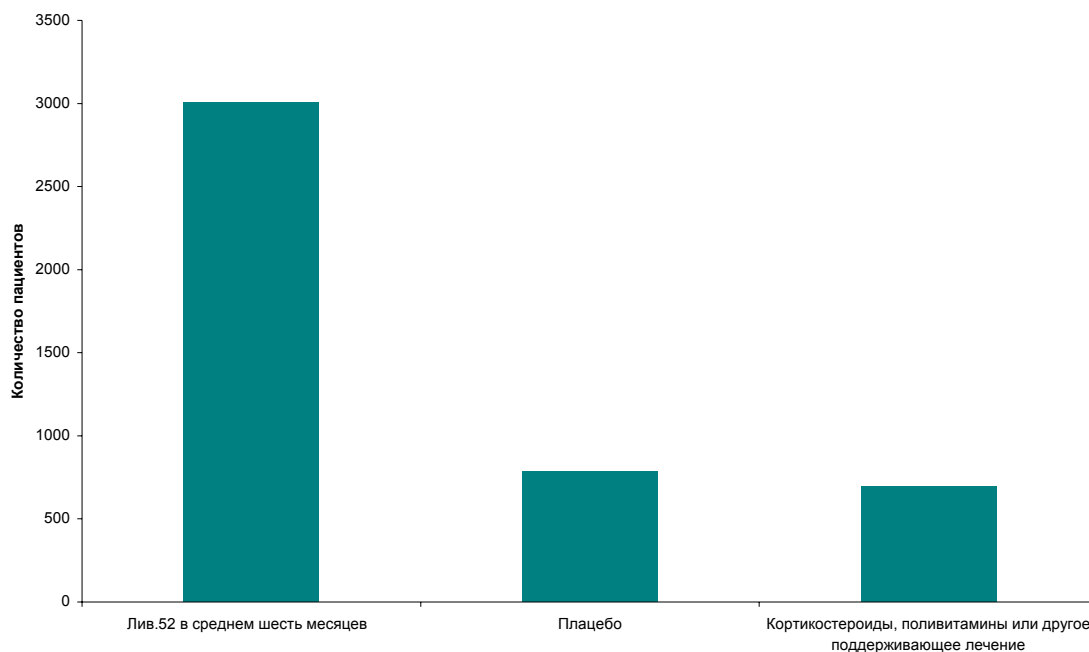
Таблица 1. Исследования, включенные в мета-анализ

| № п/п | Автор   | Год  | Дизайн | Длительность (месяцев) | Кол-во пациентов |
|-------|---|------|--------|------------------------|------------------|
| 1     | Sule <i>et al.</i> <sup>3</sup>                 | 1968 | К      | 36                     | 150              |
| 2     | Jaffari <i>et al.</i> <sup>4</sup>              | 1969 | К      | 1                      | 48               |
| 3     | Arora <sup>5</sup>                              | 1969 | К      | 6                      | 626              |
| 4     | Doddagoudar <i>et al.</i> <sup>6</sup>          | 1970 | О      | 4                      | 110              |
| 5     | Lala Prasad <i>et al.</i> <sup>7</sup>          | 1971 | ОЛ     | 3                      | 7                |
| 6     | Mukherjee <i>et al.</i> <sup>8</sup>            | 1971 | К      | 5                      | 25               |
| 7     | Deshpande <i>et al.</i> <sup>9</sup>            | 1971 | О      | 6                      | 100              |
| 8     | Dasgupta <i>et al.</i> <sup>10</sup>            | 1971 | О      | 24                     | 10               |
| 9     | Patel <i>et al.</i> <sup>11</sup>               | 1972 | К      | 4                      | 52               |
| 10    | Gupta <i>et al.</i> <sup>12</sup>               | 1972 | ОЛ     | 4                      | 2                |
| 11    | Ramalingam <i>et al.</i> <sup>13</sup>          | 1972 | К      | 3                      | 250              |
| 12    | Dave <i>et al.</i> <sup>14</sup>                | 1972 | К      | 4                      | 35               |
| 13    | Gupta <i>et al.</i> <sup>15</sup>               | 1972 | О      | 5                      | 36               |
| 14    | Sarkar <sup>16</sup>                            | 1973 | К      | 2                      | 45               |
| 15    | Shishupal Ram <i>et al.</i> <sup>17</sup>       | 1974 | О      | 4                      | 36               |
| 16    | Krishnamurthy Leela <i>et al.</i> <sup>18</sup> | 1974 | ДС     | 6                      | 60               |
| 17    | Reddi <i>et al.</i> <sup>19</sup>               | 1974 | ДС     | 24                     | 60               |
| 18    | Jain <i>et al.</i> <sup>20</sup>                | 1974 | К      | 18                     | 27               |
| 19    | Sudhakar Rao <i>et al.</i> <sup>21</sup>        | 1974 | К      | 4                      | 120              |
| 20    | Khetrapal <i>et al.</i> <sup>22</sup>           | 1974 | К      | 6                      | 49               |
| 21    | Sharma <i>et al.</i> <sup>23</sup>              | 1974 | О      | 2                      | 58               |
| 22    | Deshpande <sup>24</sup>                         | 1974 | О      | 12                     | 289              |
| 23    | Sinha <sup>25</sup>                             | 1974 | О      | 2                      | 222              |
| 24    | Bhandari <i>et al.</i> <sup>26</sup>            | 1974 | К      | 4                      | 48               |
| 25    | Mazumdar <i>et al.</i> <sup>27</sup>            | 1974 | К      | 4                      | 100              |
| 26    | Mitra <i>et al.</i> <sup>28</sup>               | 1974 | О      | 18                     | 84               |
| 27    | Rath <i>et al.</i> <sup>29</sup>                | 1975 | О      | 3                      | 15               |
| 28    | Agarwal <i>et al.</i> <sup>30</sup>             | 1976 | К      | 6                      | 125              |
| 29    | Chavan <i>et al.</i> <sup>31</sup>              | 1976 | О      | 4                      | 130              |
| 30    | Sama <i>et al.</i> <sup>32</sup>                | 1976 | К      | 8                      | 34               |
| 31    | Singh <i>et al.</i> <sup>33</sup>               | 1976 | К      | 12                     | 16               |
| 32    | Bannerjee <i>et al.</i> <sup>34</sup>           | 1977 | О      | 10                     | 53               |
| 33    | Singh <i>et al.</i> <sup>35</sup>               | 1977 | О      | 8                      | 50               |
| 34    | Habibullah <i>et al.</i> <sup>36</sup>          | 1978 | ДМ     | 6                      | 50               |
| 35    | Mehrotra <i>et al.</i> <sup>37</sup>            | 1978 | К      | 4                      | 50               |
| 36    | Sethi <i>et al.</i> <sup>38</sup>               | 1978 | ОЛ     | 6                      | 16               |
| 37    | IlaV. Desai <i>et al.</i> <sup>39</sup>         | 1978 | К      | 5                      | 130              |
| 38    | Biswas <i>et al.</i> <sup>40</sup>              | 1980 | О      | 2                      | 70               |
| 39    | Mandal <i>et al.</i> <sup>41</sup>              | 1980 | ОЛ     | 3                      | 1                |
| 40    | Saxena <i>et al.</i> <sup>42</sup>              | 1980 | К      | 4                      | 30               |
| 41    | Kesarkar <i>et al.</i> <sup>43</sup>            | 1981 | О      | 3                      | 225              |
| 42    | Chowdhary <i>et al.</i> <sup>44</sup>           | 1981 | О      | 4                      | 160              |
| 43    | Mishra <i>et al.</i> <sup>45</sup>              | 1981 | О      | 8                      | 54               |
| 44    | Mandal <i>et al.</i> <sup>46</sup>              | 1983 | К      | 2                      | 104              |
| 45    | Sreenivas Rao <sup>47</sup>                     | 1983 | О      | 2                      | 65               |
| 46    | Bharadia <i>et al.</i> <sup>48</sup>            | 1986 | О      | 3                      | 53               |
| 47    | Vijaykumr <i>et al.</i> <sup>49</sup>           | 1988 | О      | 5                      | 32               |
| 48    | Patney <i>et al.</i> <sup>50</sup>              | 1988 | К      | 4                      | 325              |
| 49    | Dange <i>et al.</i> <sup>51</sup>               | 1989 | О      | 2                      | 34               |
| 50    | Kalab <i>et al.</i> <sup>52</sup>               | 1997 | О      | 6                      | 19               |

К — плацебо-контролируемое; ДС — двойное слепое плацебо-контролируемое; О — открытое несравнительное; ОЛ — описание отдельных случаев лечения

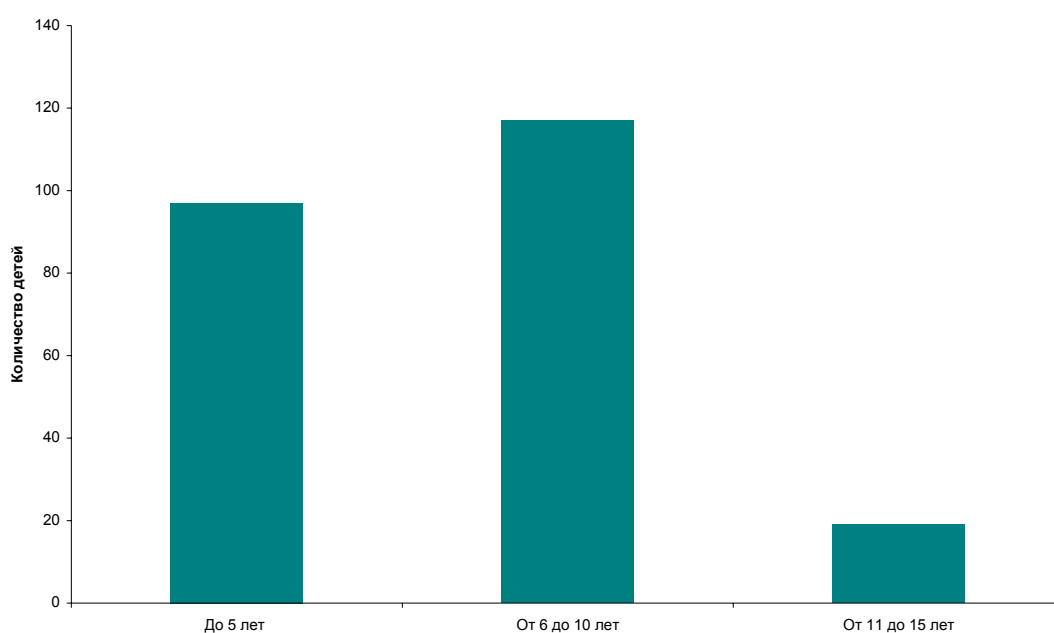
В данных исследованиях приняли участие в общей сложности 4490 пациентов, и 3007 больных получали Лив.52 в среднем в течение шести месяцев. Среди контрольных пациентов 785 принимали плацебо, остальные — кортикостероиды, поливитамины или другие лекарственные средства (Рис.2).

**Рисунок 2.** Виды лечения



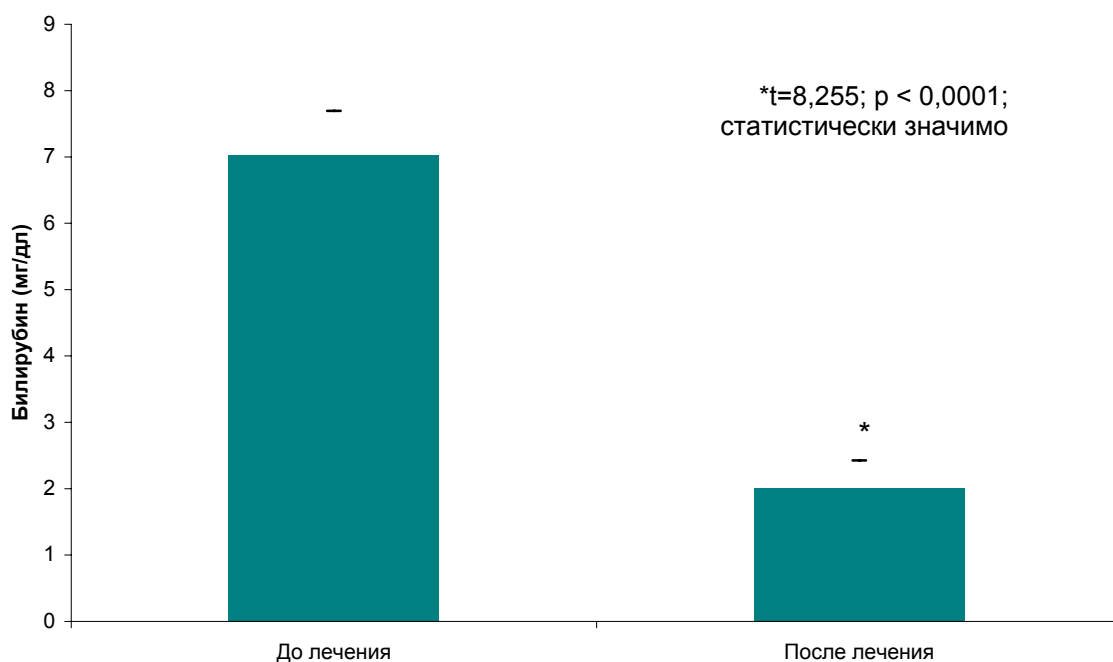
В исследованиях также участвовали 233 ребенка из трех возрастных групп: 97 детей в возрасте до 5 лет, 117 — от 6 до 10 лет и 19 — от 11 до 15 лет (рис.3).

**Рисунок 3.** Возраст детей, включенных в различные исследования



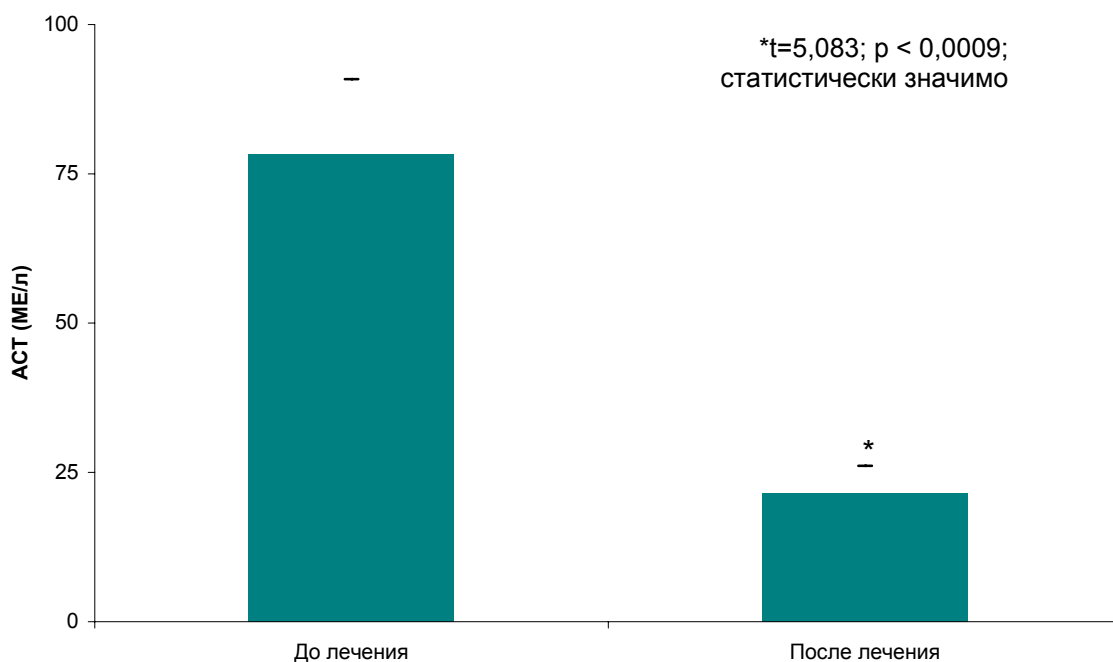
На момент включения в исследования у всех пациентов средний уровень сывороточного билирубина был повышен. Кумулятивный анализ данных показал, что к концу всех исследований средний уровень билирубина в сыворотке статистически значимо снизился (параметр, до лечения, после лечения: минимум 2,660 и 0,5000, максимум 12,80 и 8,050, среднее средних 7,030 и 2,014, стандартное отклонение 2,965 и 1,840, среднеквадратическая погрешность среднего 0,6630 и 0,4115, нижний 95% доверительный интервал среднего 5,642 и 1,153, верхний 95% доверительный интервал среднего 8,418 и 2,875,  $p < 0,0001$  и  $p < 0,0001$  (знаково-ранговый критерий Уилкоксона с нормальным приближением), статистически значимо; и  $t = 8,255$ ,  $p < 0,0001$ , статистически значимо, средняя разность 5,016, 95% доверительный интервал 3,744-6,288 (парный t-критерий) (рис.4).

**Рисунок 4.** Среднее средних сывороточного билирубина у больных гепатитом А до и после применения Лив.52



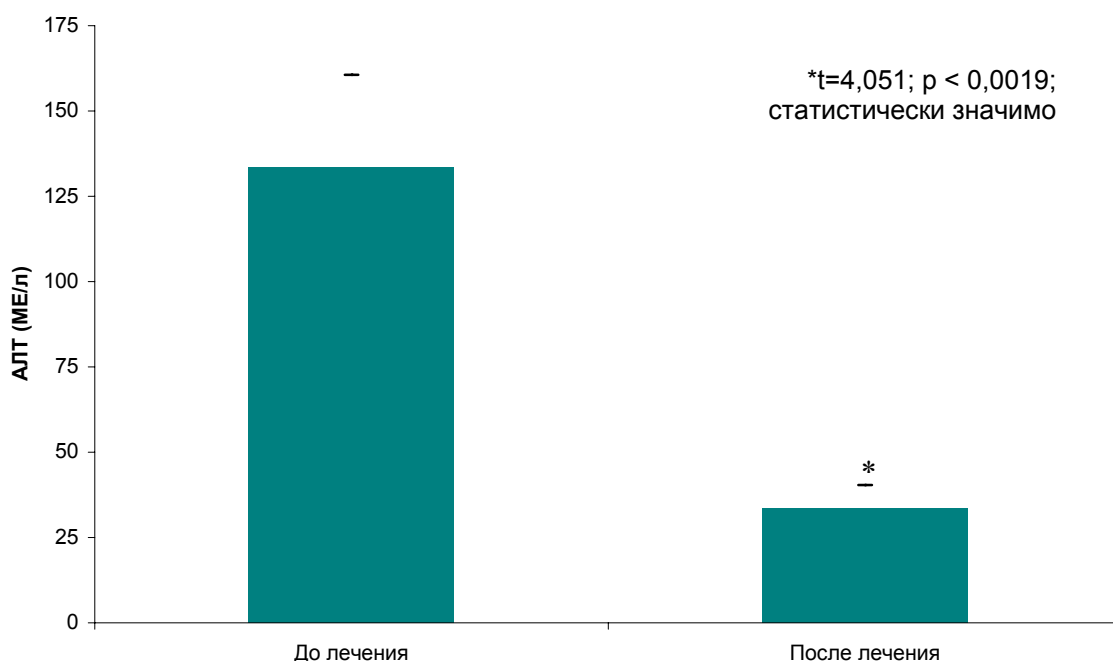
Аналогичным образом во всех исследованиях отмечено статистически значимое, по сравнению с исходными показателями, снижение уровня АСТ (минимум 24,00 и 0,0, максимум 140,0 и 39,40, среднее средних 78,37 и 21,60, стандартное отклонение 37,47 и 13,47, среднеквадратическая погрешность среднего 12,49 и 4,488, нижний 99% доверительный интервал среднего 36,47 и 6,539, верхний 99% доверительный интервал среднего 120,3 и 36,66,  $p = 0,0020$  и  $p = 0,0039$  (знаково-ранговый критерий Уилкоксона с точным значением). Снижение уровня АСТ расценено как статистически значимое;  $t = 5,083$ ,  $p = 0,0009$ , средняя разность 56,78, 95% доверительный интервал 31,02-82,53 (парный t-критерий) (рис.5).

**Рисунок 5.** Среднее средних АСТ у больных гепатитом А до и после применения Лив.52



Уровень АЛТ во всех исследованиях снизился статистически значимо по сравнению с показателями до лечения (минимум 30,00 и 0,0, максимум 344,0 и 91,59, среднее средних 133,4 и 33,59, стандартное отклонение 94,22 и 23,48, среднеквадратическая погрешность среднего 27,20 и 6,779, нижний 95% доверительный интервал среднего 73,55 и 18,67, верхний 95% доверительный интервал среднего 193,3 и 48,51,  $p = 0,0002$  и  $p = 0,0005$  (знаково-ранговый критерий Уилкоксона с точным значением), статистически значимо; и  $t = 4,051$ ,  $p = 0,0019$ , средняя разность 99,84, 95% доверительный интервал 45,59-154,1 (парный t-критерий) (рис.6).

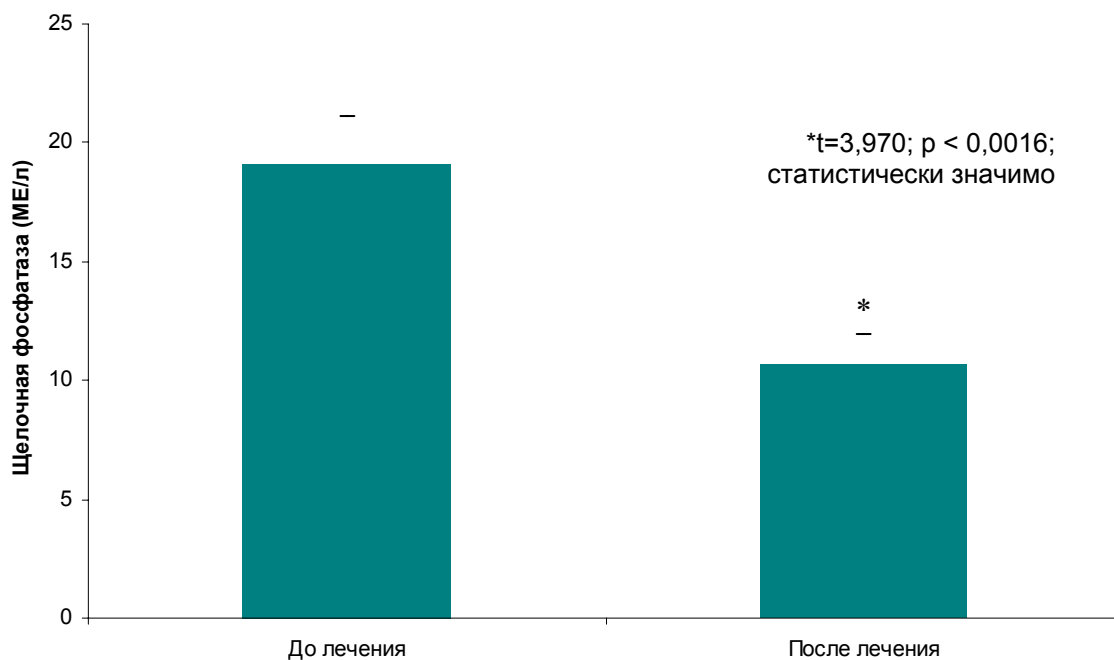
**Рисунок 6.** Среднее средних АЛТ у больных гепатитом А до и после применения Лив.52





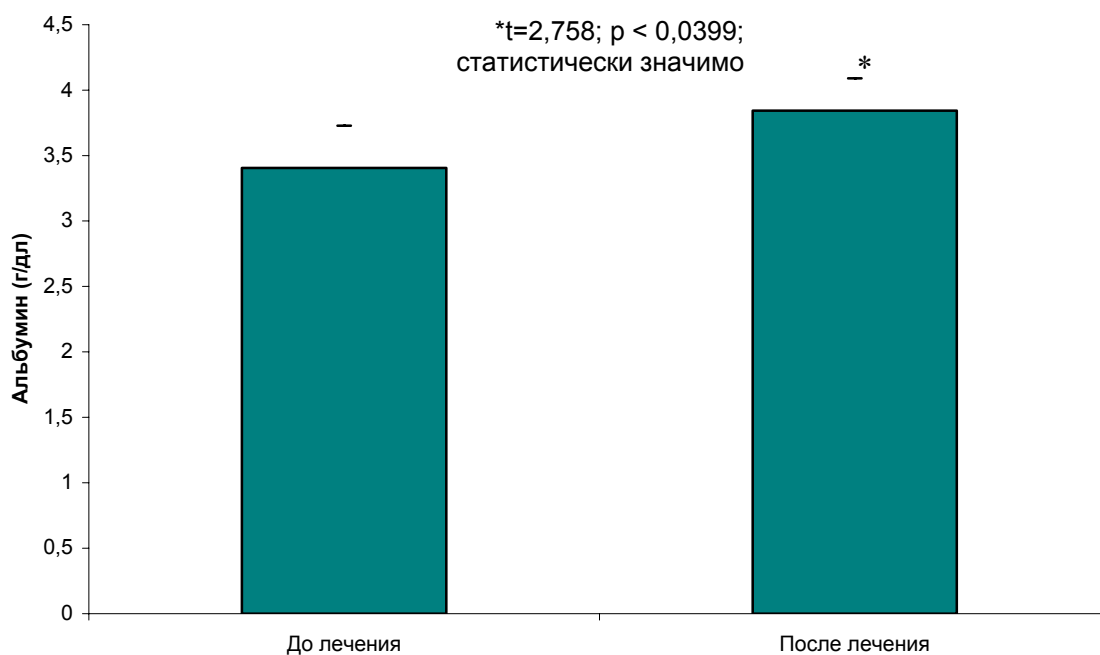
Повышенный до лечения уровень щелочной фосфатазы во всех исследованиях снизился статистически значимо (минимум 9,540 и 0,0, максимум 32,96 и 16,70, среднее средних 19,09 и 10,72, стандартное отклонение 7,761 и 4,722, среднеквадратическая погрешность среднего 2,074 и 1,262, нижний 95% доверительный интервал среднего 14,61 и 7,996, верхний 95% доверительный интервал среднего 23,57 и 13,45,  $p < 0,0001$  и  $p < 0,0001$  (знаково-ранговый критерий Уилкоксона с точным значением), статистически значимо; и  $t = 3,970$ ,  $p = 0,0016$ , средняя разность 8,369, 95% доверительный интервал 3,816-12,92 (парный t-критерий) (рис.7).

**Рисунок 7.** Среднее средних щелочной фосфатазы в сыворотке у больных гепатитом А до и после применения Лив.52



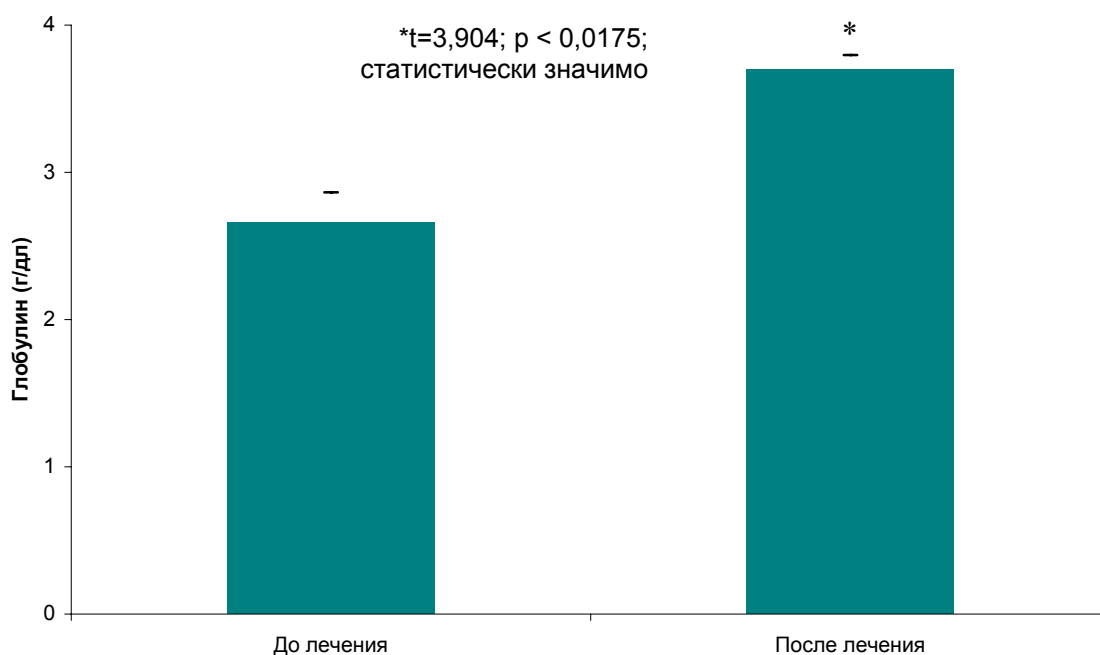
Во всех исследованиях отмечено статистически значимое, по сравнению с показателями до лечения, повышение изначально сниженного уровня сывороточного альбумина (минимум 2,100 и 3,010, максимум 4,300 и 4,500, среднее средних 3,405 и 3,843, стандартное отклонение 0,7928 и 0,6042, среднеквадратическая погрешность среднего 0,3237 и 0,2467, нижний 95% доверительный интервал среднего 2,573 и 3,209, верхний 95% доверительный интервал среднего 4,237 и 4,477,  $p = 0,0156$  и  $p = 0,0156$  (знаково-ранговый критерий Уилкоксона с точным значением), статистически значимо; и  $t = 2,758$ ,  $p = 0,0399$ , средняя разность 0,4383, 95% доверительный интервал 0,8469-0,02975 (парный t-критерий) (рис.8).

**Рисунок 8.** Среднее средних сывороточного альбумина у больных гепатитом А до и после применения Лив.52



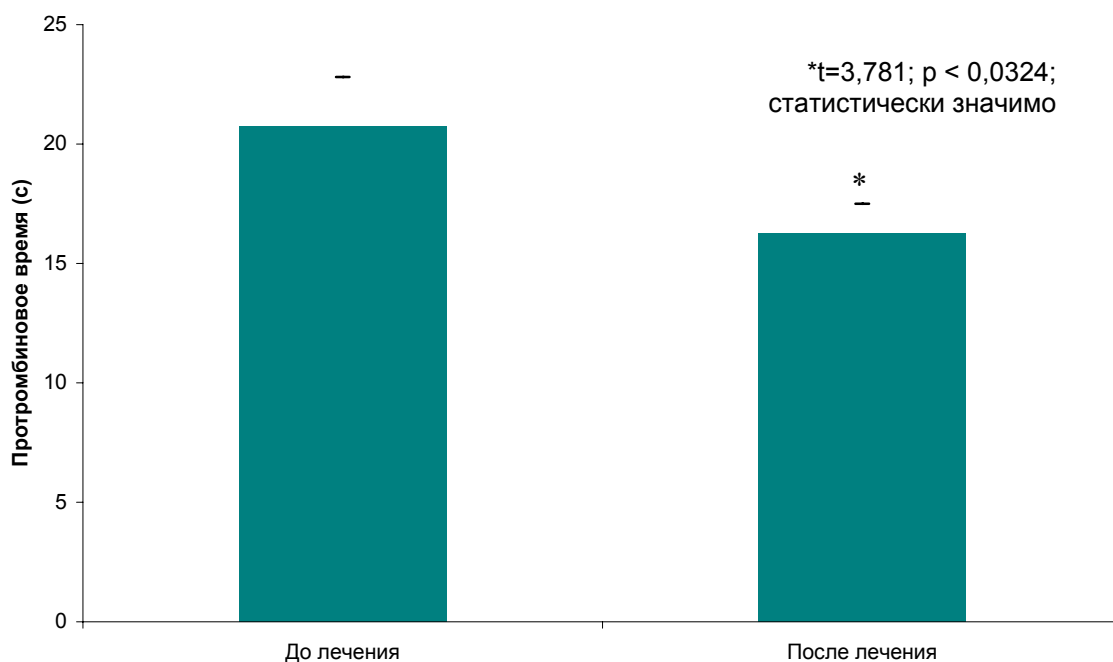
Аналогичным образом во всех исследованиях произошло статистически значимое, по сравнению с исходными показателями, повышение сниженного уровня сывороточного глобулина (минимум 2,300 и 3,580, максимум 3,160 и 4,100, среднее средних 2,662 и 3,696, стандартное отклонение 0,4519 и 0,2260, среднеквадратическая погрешность среднего 0,2021 и 0,1011, нижний 95% доверительный интервал среднего 2,101 и 3,415, верхний 95% доверительный интервал среднего 3,223 и 3,977,  $p = 0,0031$  и  $p = 0,0031$  (знаково-ранговый критерий Уилкоксона с точным значением), статистически значимо; и  $t = 3,904$ ,  $p = 0,0175$ , средняя разность 1,034, 95% доверительный интервал 0,2987-1,769 (парный t-критерий) (рис.9).

**Рисунок 9.** Среднее средних сывороточного глобулина у больных гепатитом А до и после применения Лив.52



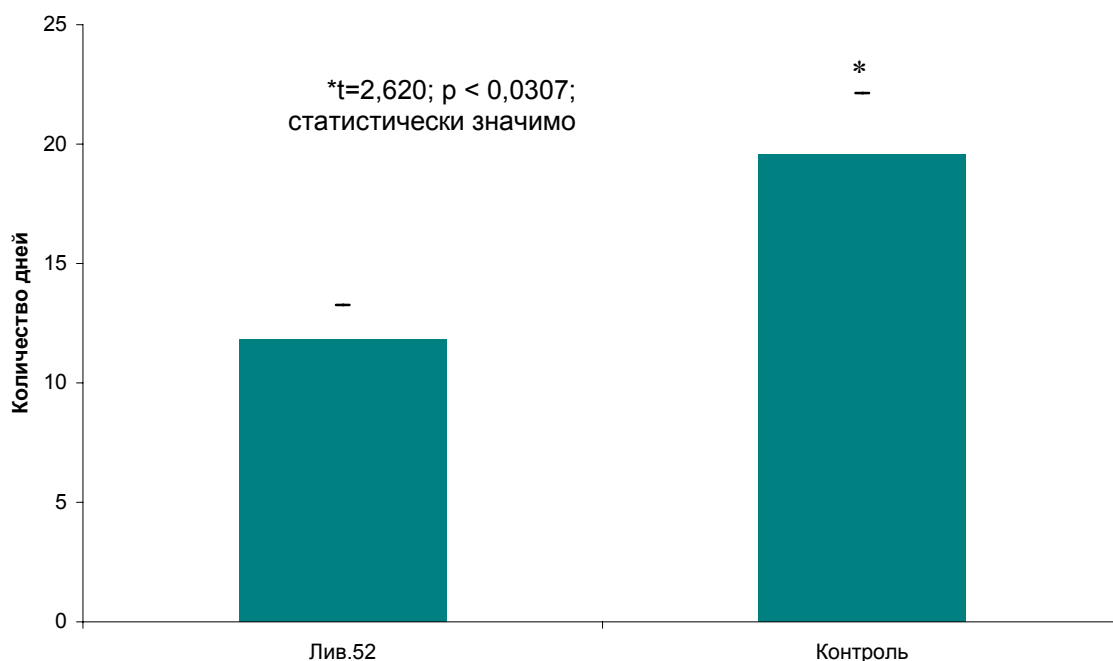
Во всех исследованиях увеличенное до лечения протромбиновое время сократилось по сравнению с исходными показателями статистически значимо (минимум 17,00 и 15,00, максимум 26,00 и 20,00, среднее средних 20,75 и 16,25, стандартное отклонение 4,113 и 2,500, среднеквадратическая погрешность среднего 2,056 и 1,250, нижний 95% доверительный интервал среднего 14,21 и 12,27, верхний 95% доверительный интервал среднего 27,29 и 20,23,  $p = 0,0062$  и  $p = 0,0062$  (знаково-ранговый критерий Уилкоксона с точным значением), статистически значимо; и  $t = 3,781$ ,  $p = 0,0324$ , средняя разность 4,500, 95% доверительный интервал 0,7127-8,287 (парный t-критерий) (рис.10).

**Рисунок 10.** Среднее средних протромбинового времени у больных гепатитом А до и после применения Лив.52



Отмечено статистически высокозначимое, по сравнению с плацебо, сокращение длительности заболевания до полного выздоровления (по симптомам, клиническим и биохимическим показателям) (минимум 9,000 и 14,00, максимум 17,00 и 26,60, среднее средних 11,84 и 19,56, стандартное отклонение 3,189 и 5,764, среднеквадратическая погрешность среднего 1,426 и 2,578, нижний 95% доверительный интервал среднего 7,882 и 12,40, верхний 95% доверительный интервал среднего 15,80 и 26,72,  $p = 0,0031$  и  $p = 0,0031$  (знаково-ранговый критерий Уилкоксона с точным значением), статистически значимо; и  $t = 2,620$ ,  $p = 0,0307$ , разность средних значений  $7,718 \pm 2,946$ , 95% доверительный интервал 14,51-0,9241 (парный t-критерий) (рис.11).

**Рисунок 11.** Среднее средних длительности заболевания у пациентов с гепатитом А до и после применения Лив.52



Ни в одном из исследований не обнаружено выраженного побочного действия препаратов. В целом, все пациенты в точности следовали предписаниям врача.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В последние десять лет резко возросло количество публикаций по мета-анализу медицинских исследований, однако в медицинских кругах не прекращаются споры о преимуществах и недостатках такого подхода<sup>53, 54</sup>. Ницке рассматривал мета-анализ как статистический метод, позволяющий объединить результаты нескольких клинических испытаний, которые, по мнению аналитика, посвящены одной теме<sup>55</sup>. Тем не менее, единого определения нет, и одновременно используются такие выражения, как "обзор", "объединение" и "количественный синтез". Термин "мета-анализ" пока решено использовать для описания статистического объединения отдельных исследований, а выражение "систематический обзор" — отнести к обзору массива данных с использованием четко определенных методов и критериев. Систематические обзоры часто содержат и мета-анализ, и оценку отдельных исследований, и другие доказательства<sup>56</sup>. Недавно мета-анализ был включен в поисковую систему Medline, разработанную Национальной медицинской библиотекой США, в качестве предметной рубрики (MeSH) и типа публикации<sup>57</sup>.

В отдельных исследованиях зачастую не удается выявить или с полной уверенностью исключить клинически значимые различия в эффективности двух методов лечения. Таким образом, результаты испытания могут указывать на отсутствие значимой эффективности лечения, тогда как на самом деле она есть (ложноотрицательный результат, ошибка второго рода). Другая ошибка — ошибка первого рода — заключается в случайном получении значимой разницы (вероятность ее соответствует величине  $p$ <sup>58</sup>). Кумулятивный мета-анализ означает повторное проведение мета-анализа каждый раз, когда появляется новое исследование. Такой мета-анализ позволяет определить, когда эффективность лечения впервые достигла условного уровня значимости<sup>59</sup>.

Таким образом, мета-анализ состоит не только из сбора данных, но и исследования причин и закономерности выявления полученных результатов и их оценки<sup>60</sup>. Следовательно, новые предположения, не изложенные в отдельных исследованиях, можно проверить при мета-анализе<sup>61</sup>. Количество пациентов, включенных в клиническое испытание, часто бывает недостаточным, поскольку в некоторых случаях сделать необходимую выборку очень

трудно<sup>62</sup>. Тем не менее, с помощью мета-анализа можно выделить наиболее перспективные или актуальные задачи и точнее определить выборку для дальнейших исследований<sup>63</sup>. Цель мета-анализа заключается в том, чтобы оценить общую значимость и степень эффективности метода лечения на основании многочисленных исследований. Проблема сопоставимости дизайнов разных исследований и влияния качественных различий среди многочисленных испытаний пока не решена, определенных инструкций на этот счет не существует<sup>64</sup>.

Основные критерии оценки эффективности применения Лив.52 при гепатите А (сравнение количественных значений биохимических параметров до и после лечения) были выбраны, исходя из их особой важности с точки зрения естественного хода развития гепатита А. Так известно, что большинство приобретенных во взрослом возрасте заболеваний печени приводят к нарушению выработки билирубина, что в свою очередь вызывает повышение его уровня в сыворотке крови. Повышение уровня сывороточного билирубина при острых заболеваниях печени обычно зависит от тяжести заболевания. Содержание АСТ (аспартатаминотрансферазы) и АЛТ (аланинаминотрансферазы) в крови увеличивается при всех типах гепатита (вирусном, алкоголическом, лекарственном и других). Повышение уровня щелочной фосфатазы в сыворотке крови свидетельствует о нарушении работы желчных путей развитии синдрома холестаза (обструкция желчных путей, первичный цирроз желчных путей или первичный склерозирующий холангит). Альбумин — белок, синтезируемый в печени и поступающий в кровоток, поэтому малая концентрация альбумина в сыворотке крови указывает на снижение функции печени. При уменьшении содержания в крови факторов свертывания, вырабатываемых в печени, увеличивается протромбиновое время, и что часто выявляется при острых заболеваниях печени.

С целью выявления механизма действия комплексного растительного препарата Лив.52, был проведен анализ клинического и фармакологического действия входящих в состав компонентов.

Khanfar и соавторы выделили и определили активные компоненты *каперсов колючих*: бета-ситостерилглюкозид-6'-октадеканоат и 3-метил-2-бутенил-бета-глюкозид<sup>65</sup>. Установлено, что выделенная из каперсов р-метоксибензойная кислота обладает выраженной гепатозащитной активностью в отношении четыреххлористого углерода (CCl<sub>4</sub>), парацетамола (in vivo), тиацетамида и галактозамина (in vitro)<sup>66</sup>. Al-Said и соавторы продемонстрировали мощное противовоспалительное действие каперсов, сравнимое с действием оксифенбутазона<sup>67, 68</sup>. Vonina и соавторы подтвердили выраженную противоокислительную активность *каперсов колючих* и определили основные антиоксидантные компоненты растения: флавонолы (производные кемпферола и кверцетина) и оксикоричные кислоты (кофейная, феруловая, р-кумариновая и коричная)<sup>69</sup>. Germano и соавторы наблюдали противоокислительную активность *каперсов колючих* в испытаниях, основанных на перекисном окислении липидов, инактивации свободных радикалов и самоокислении ионов железа<sup>70</sup>. Mahasneh и соавторы обнаружили сильное противомикробное и противогрибковое действие *каперсов колючих*<sup>71, 72</sup>.

He и соавторы выделили основные компоненты *цикория обыкновенного*: 2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиридо-(3,4-b) индол-3-карбоновая кислота, азелаиновая кислота и даукостерин<sup>73</sup>, а Du и соавторы определили другие химические вещества в составе растения: альфа-амирин, тараксерон, бауренила ацетат и бета-ситостерин<sup>74</sup>. Aktau и соавторы и Zafar и соавторы установили, что *цикорий обыкновенный* защищает печень от токсического воздействия четыреххлористого углерода (подтверждено гистологическим исследованием) и в значительной степени препятствует увеличению содержания малонового диальдегида (в плазме и печени), АСТ и АЛТ<sup>75, 76</sup>. Ahmed и соавторы изучали гепатозащитные свойства *цикория обыкновенного* и определяли гепатопротективный эффект по степени влияния на биохимические показатели (АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы и общего белка). Наблюдалась выраженная активность (сравнимая с активностью силимарина), а также почти полное восстановление тканей (гистопатологическое исследование не выявило накопления жиров

некроза)<sup>77</sup>. Kim и соавторы изучали влияние *цикория обыкновенного* на иммунотоксичность этилового спирта и обнаружили значительное увеличение числа циркулирующих лейкоцитов, отмечено также существенное усиление реакции гиперчувствительности замедленного типа, фагоцитарной активности, активности естественных клеток-киллеров, пролиферации клеток и секреции гамма-интерферона<sup>78</sup>. Sultana и соавторы установили, что присутствие *цикория обыкновенного* в реактивной смеси, содержащей ДНК вилочковой железы телят и систему образования свободных радикалов, защищало ДНК от окислительного повреждения дезоксирибозы. Все указанные исследования свидетельствуют о том, что возможным механизмом гепатозащитного действия *цикория обыкновенного* является его способность подавлять разрушение ДНК в тканях, обусловленное перекисным окислением<sup>79</sup>. El с соавторами и Papetti с соавторами подтвердили антиоксидантную активность *цикория обыкновенного* (нейтрализация свободных радикалов, подавление перекисного окисления и комплексообразование железа)<sup>80, 81</sup>. Gurbuz и соавторы установили, что растение в значительной степени защищает клетки от повреждений, вызванных этиловым спиртом, и подтвердили результаты исследования гистопатологическими методами<sup>82</sup>. Amirghofran и соавторы обнаружили способность *цикория обыкновенного* усиливать пролиферацию лимфоцитов в ответ на введение аллогенных клеток<sup>83</sup>. Kim и соавторы изучали влияние *цикория обыкновенного* на аллергические реакции немедленного типа, обусловленные действием тучных клеток, и установили, что растение замедляет общую анафилактическую реакцию и снижает уровень гистамина в плазме<sup>84</sup>.

Ikeda и соавторы определили активные компоненты паслена черного: сапонины (нигрумнины I и II)<sup>85</sup>. В исследованиях гепатопротективной активности *паслена черного* при повреждениях печени, вызванных четыреххлористым углеродом, Raju с соавторами установлено и подтверждено (по степени воздействия на биохимические показатели АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза и общий билирубин) выраженное гепатозащитное действие растения<sup>86</sup>. Sultana и соавторы продемонстрировали способность *паслена черного* защищать ДНК от окислительного повреждения и предположили, что возможным механизмом гепатозащитного действия *паслена черного* является его способность подавлять перекисное разрушение ДНК в тканях<sup>79</sup>. Moundira и соавторы изучали влияние *паслена черного* на гепатотоксичность и обнаружили повышенную активность аминопирин-N-деметилазы, уридиндифосфат-глюкурозилтрансферазы и глутатион-S-трансферазы при неизменном содержании щелочной фосфатазы, АСТ и гамма-глутамилтрансферазы в сыворотке<sup>87</sup>. Son и соавторы установили сильную нейтрализующую активность *паслена черного* в отношении гидроксильных и дифенилпикрилгидразильные радикалов<sup>88</sup>. Prashanth Kumar и соавторы испытывали действие *паслена черного* in vitro на цитозащитную активность (против токсического действия гентамицина) и обнаружили выраженное подавление повреждающего действия на клетки и способность растения нейтрализовывать гидроксильные радикалы, которой, вероятно, обусловлена защита клеток<sup>89</sup>. Akhar и соавторы наблюдали аналогичное защитное действие *паслена черного* в отношении клеток слизистой желудка, препятствуя появлению язв, вызванных аспирином<sup>90</sup>. Qureshi и соавторы сообщили о противогрибковой активности *паслена черного*<sup>91</sup>.

Uradhyay и соавторы определили активные компоненты *терминалии аржуны*: аржунетозид, олеанолевая кислота и аржуниновая кислота<sup>92</sup>. Munasinghe и соавторы обнаружили у *терминалии аржуны* выраженную антиоксидантную активность, вероятно, обусловленную влиянием на перекисное окисление липидов<sup>93</sup>. Ali и соавторы показали, что содержащийся в *терминалии аржуне* аржунафтанолизид, замедляет выработку оксида азота<sup>94</sup>, а выделенный из растения терминозид, А снижает уровень индуцируемой синтазы оксида азота в перитонеальных макрофагах, активированных липополисахаридами<sup>95</sup>. Cheng и соавторы обнаружили сильное противовирусное действие *терминалии аржуны*: растение препятствует прикреплению и проникновению вируса<sup>96</sup>. Samy и соавторы продемонстрировали выраженную антибактериальную активность *терминалии аржуны*<sup>97</sup>.

Jafri и соавторы установили существенное защитное действие *кассии западной* при повреждениях печени, вызванных химическими веществами<sup>98</sup>. Vin-Hafeez и соавторы показали, что *кассия западная* воздействует на ферменты печени и защищает от подавления иммунитета<sup>99</sup>. Samy и соавторы сообщили об антибактериальных свойствах *кассии западной*, сравнимых со свойствами стандартных антибиотиков<sup>100</sup>. Perez и соавторы обнаружили сильное антибактериальное действие *кассии западной* в отношении *Salmonella typhi*<sup>101</sup>. Tona и соавторы обнаружили, что *кассия западная* подавляет рост *Plasmodium falciparum*<sup>102</sup>. Caseres с соавторами и Graham с соавторами наблюдали противогрибковую активность *кассии западной*<sup>103, 104</sup>.

Harnyk и соавторы подтвердили благоприятное действие *тысячелистника обыкновенного* при лечении хронического гепатита<sup>105</sup>. Кривенко и соавторы наблюдали аналогичное улучшение при применении *тысячелистника обыкновенного* у больных хроническим гепатохолециститом и холангитом<sup>106</sup>. Lin и соавторы обнаружили, что *тысячелистник обыкновенный* препятствует развитию гепатом<sup>107</sup>. Candan с соавторами и Bezic с соавторами сообщили о антиоксидантной и антибактериальной активности *тысячелистника обыкновенного*<sup>108, 109</sup>.

Devarshi и соавторы изучали защитные свойства золы оксида железа при гепатите, вызванном четыреххлористым углеродом, и установили, что препарат предотвращает обусловленные CCl<sub>4</sub> изменения активности ферментов, что свидетельствует о его гепатозащитном действии<sup>110</sup>.

Таким образом можно сделать вывод, что терапевтический эффект препарата Лив.52 при гепатите обусловлен взаимоусиливающими и дополняющими гепатозащитными, антибактериальными, антиоксидантными и противовоспалительными свойствами его компонентов.

## **ВЫВОДЫ**

Настоящий мета-анализ включил в себя данные 50 клинических исследований (24 плацебо-контролируемых и 26 открытых несравнительных), проведенных за 30 лет на 4490 пациентах, в том числе 117 детях. Объем выборки, рассчитанный по формуле:  $n = 4pq/L^2$  (где  $p$  — это распространение заболевания,  $q = 100 - p$ ,  $L = 1.96$ ), достаточно велик для определения эффективности лечения такой распространенной болезни, как гепатит А. По результатам проведенного мета-анализа эффективности и безопасности применения препарата Лив.52 получены следующие статистически значимые результаты: в течение недели достигнуто статистически значимое симптоматическое улучшение, по данным кумулятивного анализа, произошло статистически значимое снижение среднего уровня билирубина, АСТ, АЛТ и щелочной фосфатазы в сыворотке крови, нормализовалось содержание белка сыворотки и протромбиновое время. Установлено статистически значимое, по сравнению с плацебо, сокращение средней продолжительности заболевания. Ни в одном из исследований не обнаружено выраженного побочного действия препаратов. В целом, все пациенты в точности следовали предписаниям врача. Таким образом, согласно утвержденным основным и второстепенным критериям, эффективность и безопасность применения Лив.52 при гепатите А подтверждена клиническими, биохимическими и статистическими данными. Действие Лив.52 обусловлено усиливающими друг друга свойствами компонентов препарата.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В ходе настоящего исследования эффективности и безопасности кратковременного и длительного применения Лив.52 при гепатите А проведен мета-анализ 50 клинических испытаний, проведенных в течение 30 лет с участием 4490 пациентов. Кумулятивный анализ данных показал улучшение клинических и биохимических параметров, и статистически значимое устранение симптомов заболевания. Отмечено статистически высокозначимое сокращение продолжительности заболевания. Ни в одном из исследований не обнаружено

выраженного побочного действия препаратов. В целом, все пациенты в точности следовали предписаниям врача. Таким образом, таблетки и капли Лив.52 можно считать эффективным и безопасным средством лечения гепатита А.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Glass, G.V. Primary, secondary and meta-analysis of research. *Educational Researcher* (1976): (5), 351-379.
2. Krugman, S., *et al.* The natural history of infectious hepatitis. *Am J Med* (1962): (32), 717-728.
3. Sule, C.R., *et al.* Studies with Liv.52 therapy in infective hepatitis. *J. Ind. Med. Prof.* (1968): (14), 6391-6397.
4. Jaffari, S.M.H., and 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): (IX), 3, 122-123.
7. Lala Surajnandan Prasad and 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. and Dasgupta, M. Chronic active hepatitis (a preliminary observation of 10 cases). *J. Ind. Med. Prof.* (1971): 18, 8097.
9. Deshpande, R.S., *et al.* Infections hepatitis - Study of 100 cases. *Curr. Med. Pract* (1971): 6, 810.
10. Dasgupta, M. and Mukerjee, A.B. Chronic active hepatitis (a preliminary observation of 10 cases). *J. Ind. Med. Prof.* (1971): 18, 8097.
11. Patel, G.T., *et al.* Liv.52 therapy in viral hepatitis. *Probe* (1972): (XI), 2, 112-119.
12. Gupta, S., *et al.* Therapeutic effects of Liv.52 in post-necrotic hepatitis. *Probe* (1972): (XII): 1, 15-20.
13. Ramalingam, V., *et al.* Liv.52 studies in acute hepatitis. *Indian Pediatrics* (1971): 12, 839.
14. Dave, D.S., *et al.* Clinico-biochemical study of infective hepatitis with special reference to Liv.52 therapy. *Probe* (1972): (XI), 4, 214-220.
15. Gupta, S., *et al.* 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 and Kumar, P. Observations on the therapy of acute infectious hepatitis with Liv.52. *Probe* (1974): (XIV), 1, 66-67.
18. Krishnamurthy Leela, *et al.* 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, p.2.
19. Reddi, Y.R., *et al.* Role of Liv.52 and steroids in the management of viral hepatitis in children. *Probe* (1974): (XIV), 1, 35.
20. Jain, K.C., *et al.* Studies with Liv.52 in infective hepatitis. *Probe* (1974): (XIV), 1, 64-65.
21. Reddi, Y.R., *et al.* The management of viral hepatitis in children. *Indian Pediatrics* (1975): (XII), 8, 659.
22. Khetarpal, S.K. and Veera Kumar, E. Liv.52 therapy in infective hepatitis. *Probe* (1974): (XIV), 1, 59-63.
23. Sharma, N.L., *et al.* 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. and Shashi Gupta (Miss.). Liv.52 in infective hepatitis. *Probe* (1974): (XIV), 1, 68-72.
27. Mazumdar, H. and Mazumdar, M. Trial of Liv.52 in infections hepatitis in children in Goa. *Probe* (1974), 1, 82.
28. Mitra, D.K., *et al.* 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., *et al.* Preliminary observation on the role of Liv.52 in infective hepatitis with persistent jaundice. *Capsule* (1975): (XV), 8, 170-175.
30. Agarwal, V.K. and 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., *et al.* Viral hepatitis in children. *The Med. & Sur.* (1976): (3), 9.
32. Sama, S.K., *et al.* 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., *et al.* A study of chronic hepatitis in northern India. *Ind. J. Med. Res.* (1976): (64), 12, 1728-1734.
34. Banerjee, L.K., *et al.* Liv.52 therapy in viral hepatitis (A clinico-biochemical study). *Capsule* (1977): (8), 170.
35. Singh, K.K., *et al.* Observations on the treatment of infective hepatitis with an indigenous drug Liv.52. *Ind. Med. J.* (1977): (5), 69.
36. Habibullah, C.M. *et al.* Liv.52 in acute viral hepatitis - Results of a double blind study. *The Antiseptic* (1978), (75), 8, 491.
37. Mehrotra, M.P. and Tandan, S. Liv.52, a clinicobiochemical trial in hepatic cirrhosis. *Curr. Med. Pract.* (1973): (17), 4, 185-188.
38. Sethi, J.P. and 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, *et al.* 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. *CurrMedPract* 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, B.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.
52. 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. Kalab, M., Krechler, T. Effect of the hepatoprotective drug Liv.52 on liver damage. *The J Czech Physicians* 1997; 136(24): 758-760.

53. Nay lor, 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 NBA submissions. *Proceedings of the Biopharmaceutical Section of the American Statistical Association* 1988; 2: 28-33.
56. Chalmers, I., Altaian, D.G. Foreword. In: Chalmers I, Altaian DG (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., *et al.* The importance of beta, the type II error, and sample size in the design and interpretation of the randomized controlled trial. In: Bailar JC, Mosteller F, (Eds.) *Medical uses of statistics*. Boston, MA: NEJM Books, 1992: p. 357.
59. Lau, J., *et al.* Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *NenglJMed* 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. *StatMed* 1987; 6: 371-378.
62. Collins, R., *et al.* 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: p. 260.
64. Smith, Glass, Miller. Does psychotherapy benefit neurotic patients? *Archives of General Psychiatry* 1981; 36: 1203-1208.
65. Khanfar, M.A., *et al.* 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*. *JEthnopharmacol* 1999; 66(2): 187-192.
67. Al-Said, M.S *et al.* Isolation and identification of an anti-inflammatory principle from *Capparis spinosa* *Pharmazie* 1988; 43(9): 640-641.
68. Ageel, A.M., *et al.* Anti-inflammatory activity of some Saudi Arabian medicinal plants. *Agents Actions* 1986; 17(3-4): 383-384.
69. Bonina, F., *et al.* *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., *et al.* Evaluation of extracts and isolated fraction from *Capparis spinosa* L. buds as an antioxidant source. *JAgric Food Chem* 2002; 50(5): 1168-1171.
71. Mahasneh, A.M. Screening of some indigenous Qatari medicinal plants for antimicrobial activity. *PhytotherRes* 2002; 16(8): 751-753.
72. Ali-Shtayeh, M.S., Abu Ghdeib, S.I. Antifungal activity of plant extracts against dermatophytes. *Mycoses* 1999; 42(11-12): 665-672.
73. He, Y., *et al.* Studies on chemical constituents of root of *Cichorium intybus*. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2002; 27(3): 209-210.
74. Du, H., *et al.* Chemical constituents of *Cichorium intybus* L. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 1998; 23(11): 682-683, 704.
75. Aktay, G *et al.* 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. *JEthnopharmacol* 1998; 63(3): 227-231.
77. Ahmed, B., *et al.* Antihepatotoxic activity of seeds of *Cichorium intybus*. *JEthnopharmacol* 2003; 87(2-3): 237-240.

78. Mun, J.H., *et al.* 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., *et al.* 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., *et al.* 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., *et al.* *In vivo* gastroprotective effects of five Turkish folk remedies against ethanol-induced lesions. *J Ethnopharmacol* 2002; 83(3): 241-244.
83. Amirghofran, Z., *et al.* Evaluation of the immunomodulatory effects of five herbal plants. *J Ethnopharmacol* 2000; 72(1-2): 167-172.
84. Kim, H.M., *et al.* Inhibitory effect of mast cell-mediated immediate-type allergic reactions by *Cichorium intybus*. *PharmacolRes* 1999; 40(1): 61-65.
85. Ikeda, T., *et al.* Steroidal oligoglycosides from *Solanum nigrum*. *Chem Pharm Bull* (Tokyo). 2000; 48(7): 1062-1064.
86. Raju, K., *et al.* Effect of dried fruits of *Solanum nigrum* LINN against CCU-induced hepatic damage in rats. *BiolPharm Bull* 2003; 26(11): 1618-1619.
87. Moundipa, P.P., Domngang, P.M. Effect of the leafy vegetable *Solanum nigrum* on the activities of some liver drug-metabolising enzymes after aflatoxin B1 treatment in female rats. *BrJ Nutr* 1991; 65(1): 81-91.
88. Son, Y.O., *et al.* 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., *et al.* 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 antiulcerogenic effects of *Solanum nigrum*, *Brassica oleracea* and *Ocimum basilicum* in rats. *J Ethnopharmacol* 1989; 27(1-2): 163-176.
91. Qureshi, S., *et al.* *In vitro* evaluation of inhibitory nature of extracts of 18-plant species of Chhindwara against 3-keratinophilic fungi. *Hindustan AntibiotBull* 1997; 39(1-4): 56-60.
92. Upadhyay, R.K., *et al.* Triterpene glycoside from *Terminalia arjuna*. *JAsian Nat Prod Res* 2001; 3(3): 207-212.
93. Munasinghe, T.C., *et al.* Antiradical and antilipoperoxidative effects of some plant extracts used by Sri Lankan traditional medical practitioners for cardioprotection. *PhytotherRes* 2001; 15(6): 519-523.
94. Ali, A., *et al.* A novel naphthanol glycoside from *Terminalia arjuna* with antioxidant and nitric oxide inhibitory activities. *Pharmazie* 2003; 58(12): 932-934.
95. Ali, A., *et al.* 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., *et al.* 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., *et al.* Screening of 34 Indian medicinal plants for antibacterial properties. *JEthnopharmacol* 1998; 62(2): 173-182.
98. Jafri, M.A., *et al.* Hepatoprotective activity of leaves of *Cassia occidentalis* against paracetamol and ethyl alcohol intoxication in rats. *JEthnopharmacol* 1999; 66(3): 355-361.
99. Bin-Hafeez, B., *et al.* Protective effect of *Cassia occidentalis* L. on cyclophosphamide-induced suppression of humoral immunity in mice. *JEthnopharmacol* 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., *et al.* 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., *et al.* 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., *et al.* 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. *LikSprava*. 1999; 7-8: 168-170.
106. Krivenko, V.V., *et al.* Experience in treating digestive organ diseases with medicinal plants. *Vrach. Delo*. 1989; 3: 76-78.
107. Lin, L.T., *et al.* *In vitro* anti-hepatoma activity of fifteen natural medicines from Canada. *PhytotherRes* 2002; 16(5): 440-444.
108. Candan, F., *et al.* 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., *et al.* Composition and antimicrobial activity of *Achillea clavennae* L. essential oil. *PhytotherRes* 2003; 17(9): 1037-1040.
110. Devarshi, P., *et al.* Effect of *Mandura bhasma* on lipolytic activities of liver, kidney and adipose tissue of albino rat during CCU induced hepatic injury. *JBiosciences* 1986; 10(2): 227-234.