

Біциклол для лікування лікарського ураження печінки: аналіз відповідності показників схильності з використанням загальнонаціональної бази даних стаціонарних пацієнтів

Юнфен Ван, Жунтао Лай, Пейлан Цзун.

Опубліковано перший 14 квітня 2021 Дослідження

Стаття

<https://doi.org/10.1177/03000605211005945> Інформація

про статтю

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33853430/>

Абстракт

Ціль:

Оцінити ефективність та безпеку біциклолу у пацієнтів з лікарським ураженням печінки (ЛПП) з використанням загальнонаціональної бази даних.

Методи:

Ми ретроспективно проаналізували клінічні дані пацієнтів із ЛПП у базі даних DILI-R. Для врівноваження біциклолу та контрольної групи було виконано зіставлення оцінок схильності, а відновлення аланінамінотрансферази (АЛТ) порівняли між двома групами. Виявлено фактори, пов'язані з відновленням та безпекою АЛТ.

Отримані результати:

До аналізу було включено дані 25 927 пацієнтів. Вісімдесят сім випадків були включені до групи біциклола, з них 932 випадки – до контрольної групи. При зіставленні оцінок схильності один до одного було отримано 86 пар. Швидкість нормалізації АЛТ у групі біциклола була значно вищою, ніж у контрольній групі (50,00% проти 24,42%), і статистична значущість була виявлена у тесті переваги. Після коригування вихідних рівнів АЛТ, вихідних рівнів загального білірубіну, статі, віку, гострих або хронічних захворювань печінки та підозрюваних ліків у багатовимірному логічному регресійному аналізі основними факторами, що впливають на відновлення АЛТ, були часовий інтервал між тестами АЛТ (дні) та груповий фактор (лікування біциклолом). Не було відмінностей у частці порушення функції нирок або аномалій крові між двома групами.

Висновок:

Біциклол - потенційний кандидат на ЛПП.

Ключові слова: Медикаментозне ураження печінки, лікування, біциклол, зіставлення показників схильності, аланінамінотрансфераза, ураження печінки.

Вступ:

Лікарське ураження печінки (ЛПП) є основною етіологією ураження печінки. У міру того, як на ринок виходить все більша кількість ліків, все більшого поширення набувають

ті, які очікувано чи несподівано метаболізуються у токсичні речовини в організмі людини. Ці токсичні

агенти можуть викликати великий окислювальний стрес, запалення та апоптоз гепатоцитів, що призводить до печінкової недостатності та навіть смерті. 1-3 Хоча справжня частота ЛПП може бути недооцінена через труднощі діагностики та заниження даних, за оцінками досліджень, частота становить від 14 до 19 випадків на 100 000 осіб, які отримують ліки за рецептом. 4 , 5 Крім того, ЛПП є найчастішим показанням для термінової трансплантації печінки у США та Європі. 6 , 7 Додаткові та альтернативні ліки (САР) стають все більш важливим фактором, що сприяє ЛПП, особливо в азіатських країнах. 8

Основне лікування ЛПП включає припинення прийому ліків, що викликають порушення, та інтенсивну підтримуючу терапію. Багато агентів, включаючи N-ацетилцистеїн (NAC), силімарин, антиоксиданти, S-аденозинметіонін, урсодезоксихолеву кислоту або їх комбінацію, застосовувалися у пацієнтів з ЛПП та іншими формами токсичності для печінки. 9 , 10 N-ацетилцистеїн був ретельно вивчений у парацетамол-індукованої недостатності гострої печінкової (ALF), і його потенційне використання було запропоновано у не-парацетамолу наркотиків індукованих ALF. В даний час NAC є єдиними рекомендованими ліками для лікування дорослих з лікарсько-індукованою гострою ОПЧН на ранній стадії. 3 Проте більшість пацієнтів не відповідає на ці методи лікування.

Біциклол як засіб захисту печінки схвалений Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів Китаю для пацієнтів з аномальним рівнем АЛТ, спричиненим різними захворюваннями печінки. Попередні дослідження показують, що біциклол може не лише знижувати рівень АЛТ у сироватці крові, а й сприяти відновленню тканин печінки. 11 Основні механізми його захисних ефектів включають поглинання активних форм кисню, інгібування перекисного окислення ліпідів, захист мембран клітин печінки та функції мітохондрій, а також інгібування запальних цитокінів. 12- 15

Ефективність та безпека біциклолу при лікуванні ЛПП ще недостатньо досліджені. Одне рандомізоване контрольоване дослідження (РКД) показало, що біциклол запобігає виникненню протитуберкульозного ЛТП у пацієнтів з основним захворюванням печінки. 16 Крім того, Naiqiong et al. 17 повідомили, що біциклол ефективний при пошкодженні печінки, спричиненому статинами.

Хоча рандомізовані контрольовані дослідження вважаються золотим стандартом оцінки нових ліків та втручань, вони визначають лише те, чи є ці ліки чи втручання ефективним для конкретної групи пацієнтів. Для практикуючих лікарів важливіше знати, чи це підійде для звичайних пацієнтів у їх конкретних умовах. Це внутрішнє обмеження можна дозволити лише з допомогою реальних досліджень. 18 Таким чином, у цьому дослідженні використовується загальнонаціональна база даних стаціонарних пацієнтів (DILI-R) 19 для оцінки ефективності та безпеки перорального прийому біциклолу у пацієнтів з DILI.

Матеріали та методи:

Джерело даних.

У цьому ретроспективному дослідженні використовувалася база даних DILI-R, яка включає дані про 25 927 підтверджених випадків ЛПП у 308 лікарнях материкового Китаю. 19 База даних включає такі дані: вік, стать, історію хвороби печінки, передбачувані препарати і діагноз. Надалі діагноз був підтверджений з використанням методу оцінки причинно-наслідкового зв'язку Roussel Uclaf або експертного висновку (відповідно до методу оцінки причинно-наслідкового зв'язку методом експертного висновку). 20 Критерії включення не включали конкретні граничні рівні хімічного складу печінки. Протокол дослідження DILI-R було розглянуто та схвалено наглядовою радою лікарні Ренджі Шанхайського університету Цзяо Тонг, Шанхай, Китай (ідентифікатор ClinicalTrials.gov: NCT02407964). Через ретроспективний дизайн дослідження не вимагалось поінформованої згоди.

Групове призначення та зіставлення оцінок схильностей

У дослідження були включені пацієнти з ЛПП, які пройшли два тести на АЛТ, перший з яких показав рівень АЛТ > верхньої межі норми (ВГН). Ті, хто отримував лише біциклол (Beijing Union Pharmaceutical Factory, Пекін, Китай) для лікування після першого тесту АЛТ, були визначені як група біциклолу. Ті, хто отримував лише підтримуючу терапію, було визначено як контрольну групу. Всі пацієнти були двічі

оцінені на креатинін, азот сечовини крові, гемоглобін, лейкоцити та тромбоцити, і тільки пацієнти з нормальними результатами у першому тесті були включені.

Зважаючи на відмінності у вихідних характеристиках між пацієнтами у двох групах, для виявлення когорти пацієнтів з аналогічними вихідними характеристиками використовувалось зіставлення оцінок схильності (PSM). PSM виконували, як описано раніше. 21 рік

Кваріати включали вік, стать, часовий інтервал між тестами на АЛТ, базальні рівні АЛТ, базальні рівні загального білірубину (TBIL), історію хвороби печінки, гостре або хронічне пошкодження печінки та категорії підозрюваних ліків. Використовуючи заходи втручання як залежних змінних і коваріанти як незалежні змінні, ми оцінили показник схильності за допомогою логістичної регресії. Зіставлення було виконано з використанням протоколу зіставлення 1: 1 без заміни (алгоритм жадібного зіставлення) з шириною каверноміру, що дорівнює 0,2 стандартного відхилення логіту оцінки схильності. Нарешті ефект втручання був оцінений між двома збалансованими групами.

Кінцеві точки дослідження 22, 23

Пацієнти у групі біциклола оцінювалися на рівень АЛТ до та після лікування. Пацієнтів контрольної групи також оцінювали двічі на АЛТ.

Первинною кінцевою точкою ефективності була швидкість нормалізації АЛТ, а другою кінцевою точкою ефективності була швидкість зниження АЛТ на 50%. Зниження рівня АЛТ 50% відноситься до швидкості, з якою рівень АЛТ у сироватці знижувався до половини вихідної концентрації АЛТ у сироватці. Крім того, було проаналізовано всі потенційні фактори, що впливають на АЛТ.

Безпека оцінювалася за функцією нирок та відхиленнями в аналізах крові, які були визначені як значення, що виходять за межі нормального діапазону.

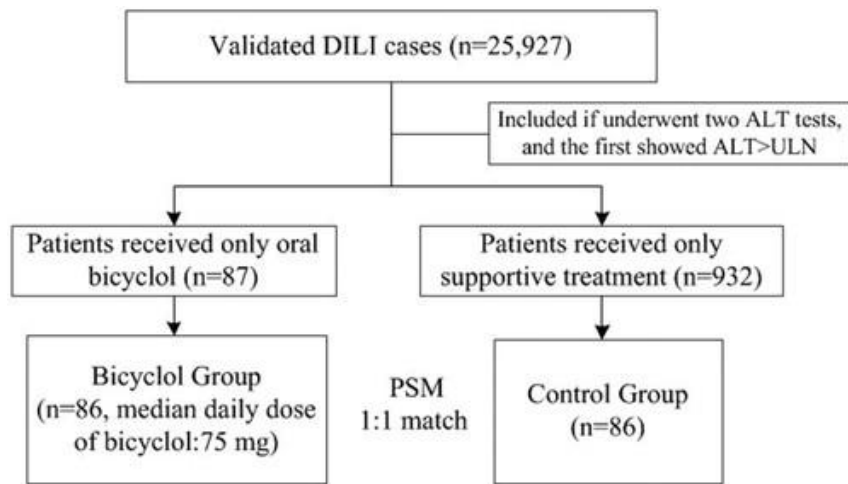
Статистичний аналіз

Метод PSM був використаний для порівняння пацієнтів у двох групах (1:1). 24 Фішера точні або хі-квадрат тести були використані для порівняння категоріальні змінні, і Стьюдента в парі Т-тест (параметричні змінні) або тест Манна-Уїтні U (для непараметричних змінних) проводили для порівняння безперервних змінних. Одномірний та багатовимірний логістичний регресійний аналіз використовувався для визначення потенційних факторів, що впливають на нормалізацію АЛТ. Усі тести були двосторонніми, і $p < 0,05$ вважалося статистично значущим. Крім того, для оцінки ефективності лікування було проведено тест на перевагу групи біциклола над контрольною групою. Було дано односторонній 97,5% довірчий інтервал (ДІ), а $p < 0,025$ вважалося статистично значущим. Усі статистичні аналізи були виконані за допомогою SAS версії 9.3 (SAS Institute Inc., Кері, Північна Кароліна, США).

Отримані результати

Відповідність оцінки схильності

Ми вивчили дані 25927 доступних пацієнтів (рис.). З них 87 пацієнтів були включені до групи біциклолу (отримували біциклол перорально), а 932 пацієнти були включені до групи контролю. Після ПСМ 1: 186 пар пацієнтів з різними типами ЛПП (змішаний тип становили більше) продемонстрували баланс і порівняльні характеристики між групами (таблиця 1). Середня добова доза біциклолу у групі біциклолу становила 75 мг протягом $17,92 \pm 16,57$ днів (медіана: 12,50).



Малюнок 1. Блок-схема вилучення та аналізу даних.

ЛПП – лікарське ураження печінки; АЛТ, аланінамінотрансфераза; ULN, верхня межа норми; PSM, зіставлення оцінок схильності.

Covariates	Statistical magnitude	Overall cohort			Matched cohort			
		Bicyclol	Control	p value	Bicyclol	Control	p value	
The time interval between ALT tests (days)*	N (Missing)	87 (0)	759 (173)		86 (0)	86 (0)		
	Median	9.00	10.00	0.9294	9.00	8.50	0.3729	
	Min–Max	1.00–63.00	1.00–666.00		1.00–63.00	1.00–71.00		
ALT (IU/L)	N (Missing)	87(0)	932(0)		86(0)	86(0)		
	Median	98.00	107.00	0.3600	99.00	91.00	0.1763	
	Min–Max	41.80–1102.00	35.00–2098.70		41.80–1102.00	42.00–1788.00		
TBIL ($\mu\text{mol/L}$)	N (Missing)	77(10)	766(166)		76(10)	78(8)		
	Median	10.60	14.35	<.0001	10.68	9.55	0.4912	
	Min–Max	2.30–88.90	2.20–1618.00		2.30–88.90	2.40–107.00		
Sex	N (Missing)	87 (0)	915 (17)	0.1020	86 (0)	86 (0)	0.2205	
Male	N (%)	52 (59.77%)	463 (50.60%)		51 (59.30%)	43 (50.00%)		
Female	N (%)	35 (40.23%)	452 (49.40%)		35 (40.70%)	43 (50.00%)		
Age, years	N (Missing)	87 (0)	927 (5)	0.0453	86 (0)	85 (1)	0.0550	
	<45	N (%)	31 (35.63%)	434 (46.82%)		31 (36.05%)	43 (50.59%)	
	≥ 45	N (%)	56 (64.37%)	493 (53.18%)		55 (63.95%)	42 (49.41%)	
Liver disease history	N (Missing)	87 (0)	932 (0)	0.0011	86 (0)	86 (0)	0.6499	
	No	N (%)	84 (96.55%)	776 (83.26%)		83 (96.51%)	84 (97.67%)	
	Yes	N (%)	3 (3.45%)	156 (16.74%)		3 (3.49%)	2 (2.33%)	
Acute or chronic DILI	N (Missing)	87 (0)	932 (0)	0.7978	86 (0)	86 (0)	1.0000	
	Acute	N (%)	80 (91.95%)	864 (92.70%)		80 (93.02%)	80 (93.02%)	
	Chronic	N (%)	7 (8.05%)	68 (7.30%)		6 (6.98%)	6 (6.98%)	
Suspected drugs (antituberculosis drugs)	N (Missing)	87 (0)	932 (0)	<0.0001	86 (0)	86 (0)	1.0000	
	No	N (%)	55 (63.22%)	804 (86.27%)		54 (62.79%)	54 (62.79%)	
	Yes	N (%)	32 (36.78%)	128 (13.73%)		32 (37.21%)	32 (37.21%)	
Suspected drugs (Traditional Chinese Medicines)	N (Missing)	87 (0)	932 (0)	0.1419	86 (0)	86 (0)	0.7132	
	No	N (%)	66 (75.86%)	636 (68.24%)		66 (76.74%)	68 (79.07%)	
	Yes	N (%)	21 (24.14%)	296 (31.76%)		20 (23.26%)	18 (20.93%)	
Suspected drugs (cardiovascular system medicine)	N (Missing)	87 (0)	932 (0)	0.0003	86 (0)	86 (0)	0.6599	
	No	N (%)	73 (83.91%)	877 (94.10%)		73 (84.88%)	75 (87.21%)	
	Yes	N (%)	14 (16.09%)	55 (5.90%)		13 (15.12%)	11 (12.79%)	
Suspected drugs (anti-tumor and immunomodulator)	N (Missing)	87 (0)	932 (0)	0.2537	86 (0)	86 (0)	0.5770	
	No	N (%)	79 (90.80%)	806 (86.48%)		78 (90.70%)	80 (93.02%)	
	Yes	N (%)	8 (9.20%)	126 (13.52%)		8 (9.30%)	6 (6.98%)	

*The time interval between ALT tests (day)=last ALT test date–First ALT test date.

ALT, alanine aminotransferase; TBIL, total bilirubin; DILI, drug-induced liver injury.

Таблиця 1.

Швидкість нормалізації АЛТ та швидкість зниження АЛТ на 50%

Рівні АЛТ у сироватці показані в таблиці 2. У групі біциклолу норма нормалізації АЛТ склала 50,00%, що було значно вищим, ніж у контрольній групі (24,42%, $p = 0,0005$). Відповідно, група біциклолу продемонструвала значно більшу швидкість зниження АЛТ на 50% ($p < 0,0001$). Тест переваги показав граничне значення 9% для швидкості нормалізації АЛТ (97,5% ДІ, 11,65–39,51) та 25% для швидкості зниження 50% АЛТ (97,5% ДІ, 25,10–56,30).

	ALT reduction between groups				Superiority test		
	Bicyclol (n=86)	Control (n=86)	χ^2	p value	Rate difference with 97.5% CI	Boundary value	p value
ALT normalization rate	50.00%	24.42%	12.0440	0.0005	(11.65–39.51)	9.00%	0.0122
ALT reduction ≥50% rate	72.09%	31.40%	28.5231	<0.0001	(25.10–56.30)	25.00%	0.0197

ALT, alanine aminotransferase; CI, confidence interval.

Таблиця 2.

Чинники, що впливають на нормалізацію АЛТ

Можливі фактори, що впливають на швидкість нормалізації АЛТ, показані в таблиці 3. В одновимірному логістичному регресійному аналізі пацієнти з інтервалами тестування АЛТ більше 14 днів продемонстрували кращу швидкість нормалізації АЛТ (відношення шансів [OR], 2,19; 95% ДІ, 1,10 - 4,38; $p = 0,0263$). Як і очікувалося, лікування біциклолом значно збільшило швидкість нормалізації АЛТ (OR 3,10; 95% ДІ 1,62-5,92; $p = 0,0006$). Аналогічні результати було отримано при багатовимірному логістичному регресійному аналізі. Інтервал між тестами АЛТ і групуючим фактором (лікування біциклолом) був двома важливими факторами, що впливають (OR, 2,71; 95% ДІ, 1,23-5,97; $p = 0,0131$ і OR, 3,53; 95% ДІ, 1,69-7,35; $p = 0,0008$ відповідно). Вік значуще корелював з нормалізацією АЛТ в одновимірному логістичному регресійному аналізі, але за багатомірної логічної регресії був виявлено статистичної значимості. Підгруповий аналіз швидкості нормалізації АЛТ показаний у таблиці 4. Швидкість нормалізації АЛТ у групі біциклола була вищою, ніж у контрольній групі у всіх підгрупах (розділяючі фактори: стать, вихідний рівень АЛТ та протитуберкульозний препарат як підозрюваний препарат чи ні).

Variables	Univariate logistic regression			Multivariate logistic regression		
	Wald chi-squared statistic	p value	Adjusted OR (95% CI)	Wald chi-squared statistic	p value	Adjusted OR (95% CI)
Time interval between ALT tests (≤ 14 days vs > 14 days)	4.9343	0.0263	2.19 [1.10–4.38]	6.1603	0.0131	2.71 [1.23–5.97]
ALT baseline						
1–3 ULN						
3 ULN–5 ULN	0.1519	0.6967	1.13 [0.61–2.10]	1.1616	0.2811	0.66 [0.31–1.40]
> 5 ULN	2.1789	0.1399	0.45 [0.16–1.30]	2.6299	0.1049	0.34 [0.09–1.25]
TBIL baseline (\leq ULN vs $>$ ULN)	0.0001	0.9906	1.00 [0.72–1.40]	0.0413	0.8390	0.96 [0.63–1.45]
Sex (male vs female)	0.4106	0.5217	0.82 [0.44–1.52]	0.0526	0.8186	0.92 [0.45–1.89]
Age (< 45 vs ≥ 45)	4.4985	0.0339	2.01 [1.05–3.83]	2.8471	0.0915	1.87 [0.90–3.87]
DILI classification (chronic vs acute)	0.8843	0.3470	0.57 [0.18–1.84]	0.8430	0.3586	0.54 [0.15–2.01]
Suspected drugs						
Anti-tuberculosis drugs						
Traditional Chinese Medicines	0.4990	0.4800	1.30 [0.63–2.72]	0.0075	0.9312	0.96 [0.38–2.41]
Anti-tumor drugs and immunomodulators	1.5478	0.2135	0.43 [0.12–1.62]	2.8062	0.0939	0.27 [0.06–1.25]
Others	2.3147	0.1282	0.59 [0.30–1.16]	2.5410	0.1109	0.51 [0.22–1.17]
Groups (Control vs Bicyclol)	11.6568	0.0006	3.10 [1.62–5.92]	11.3431	0.0008	3.53 [1.69–7.35]

ALT, alanine aminotransferase; ULN, upper limit of normal; TBIL, total bilirubin; DILI, drug-induced liver injury; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

Таблиця 3.

Subgroup		Proportion of ALT normalization (%)		Statistic	p value
		Bicyclol	Control		
Sex	Male	50.98% (26/51)	25.58% (11/43)	6.3056	0.0120
	Female	48.57% (17/35)	23.26% (10/43)	5.4635	0.0194
ALT baseline	≥3 ULN	43.33% (13/30)	16.00% (4/25)	4.7706	0.0289
	<3 ULN	53.57% (30/56)	27.87% (17/61)	8.0253	0.0046
Anti-tuberculosis drug as suspected drug	Yes	56.25% (18/32)	31.25% (10/32)	4.0635	0.0438
	No	46.30% (25/54)	20.37% (11/54)	8.1667	0.0043
Traditional Chinese Medicines	Yes	50.00% (10/20)	33.33% (6/18)	1.0795	0.2988
	No	50.00% (33/66)	22.06% (15/68)	11.3738	0.0007
Cardiovascular system medicine	Yes	38.46% (5/13)	18.18% (2/11)	1.1861	0.2761
	No	52.05% (38/73)	25.33% (19/75)	11.1545	0.0008
Anti-tumor and immunomodulator	Yes	25.00% (2/8)	16.67% (1/6)	0.1414	0.7069
	No	52.56% (41/78)	25.00% (20/80)	12.6598	0.0004

ALT, alanine aminotransferase; ULN, upper limit of normal.

Таблиця 4.

Безпечність

Як показано в таблиці 5, між двома групами не було виявлено відмінностей у рівнях креатиніну, азоту сечовини крові, гемоглобіну, лейкоцитів та тромбоцитів.

Parameters	Bicyclol, N (%)	Control, N (%)	Statistic (χ^2)	p value
Creatinine	0 (0.00%)	1 (1.61%)	1.1215	0.2896
Blood urea nitrogen	5 (8.33%)	4 (7.02%)	0.0713	0.7895
Hemoglobin	3 (4.55%)	1 (1.59%)	0.9387	0.3326
Leukocytes	3 (5.45%)	3 (5.26%)	0.0020	0.9641
Platelets	3 (4.41%)	3 (4.41%)	0.0000	1.0000

Таблиця 5.

Обговорення

DILI-R - це ретроспективне дослідження з даними з 308 медичних центрів у великих містах материкового Китаю, проведене для характеристики ЛПП у госпіталізованих пацієнтів з 2012 по 2014 рік, включаючи відповідні лікарські препарати та клінічні особливості, а також оцінку частоти ЛПП. Використовуючи базу даних DILI-R з 25 927 пацієнтами, даний ретроспективне дослідження демонструє, що пероральний біцикллол ефективний при ЛПП, на що вказує на збільшення швидкості нормалізації АЛТ у пацієнтів, які отримували біцикллол, порівняно з пацієнтами, які отримували тільки підтримуючу терапію. Не було відмінностей у частці порушення функції нирок чи аномалій крові між двома групами.

По всьому континентальному Китаю щорічна захворюваність на ЛПП серед населення в цілому оцінювалася в 23,80 на 100 000 осіб, 19 що вище, ніж передбачувана захворюваність в Ісландії (19,1 на 100 000), 4 у Франції (13,9 на 100 000), 5 у США. (2,7/100 000), 25 Іспанія (3,42/100 000),

26 та Швеція (2,4/100 000). Хоча НАС може знизити смертність у дорослих пацієнтів з гострою нирковою недостатністю та печінковою енцефалопатією I-II ступеня (включаючи деяких пацієнтів з ідіосинкразичним ЛПП), ефективність НАС для пацієнтів без гострої ниркової недостатності залишається невивченою. Таким чином, для пацієнтів з ЛПП, що не страждає на гостру ниркову недостатність, немає інших методів лікування, крім припинення прийому, що викликає порушення препарату. Однак скасування лікарського препарату, що викликає порушення, іноді

може вплинути на лікування основних захворювань пацієнта, таких як рак чи туберкульоз. На основі наших висновків, біцикллол має потенціал для лікування пацієнтів з ЛПП з підвищеним рівнем АЛТ,

викликаним протитуберкульозними препаратами, традиційною китайською медициною та іншими. Хоча поточні дані були отримані у ретроспективному дослідженні, випадкова вибірка та вихідний баланс між групами були досягнуті після PSM.

Фармакологічні механізми, що лежать в основі захисної дії біциклолу при пошкодженні печінки, є багатогранними. Біциклол може інгібувати експресію/активність ключових запальних регуляторних факторів, таких як фактор ядерної транскрипції-кВ, фактор некрозу пухлини- α , інтерлейкін-1 β , трансформуючий фактор росту- β 1 та індукцйбельна синтаза оксиду азоту. Він послаблює запальне ушкодження, окисне ушкодження та патологічний апоптоз гепатоцитів, спричинений активними формами кисню. 29-32 Раніше передбачалося, що біциклол може безпечно і ефективно лікувати ЛПП, викликані декількома агентами, такими як протитуберкульозні препарати, 16, 33 протитуберкульозні препарати, 34 протиревматичні препарати, 35 протипухлинних препаратів, 36 антипсихотичні препарати, 1 На підставі шести РКМ метааналіз продемонстрував ефективність 91,11% у пацієнтів з ЛПП, які отримували біциклол, що вище, ніж у контролі (79,19%). 38 Згідно з клінічними рекомендаціями Американського коледжу гастроентерології, існує дуже обмежена кількість методів лікування ЛПП, крім скасування ліків, що викликають порушення. Таким чином, біциклол є перспективним засобом лікування ЛПП.

Наші результати показують, що біциклол є безпечним з точки зору побічних ефектів, що узгоджується з результатами метааналізу. 38 Про серйозні побічні ефекти не повідомлялося. Однак через невеликий розмір вибірки у всіх опублікованих звітах ми не змогли виявити потенційно серйозних небажаних явищ, що відбуваються з низькою частотою. Це дослідження має певні обмеження. По-перше, через ретроспективний характер цього дослідження деталі багатьох симптомів ЛПП, таких як свербіж, лихоманка, нудота, жовтяниця, важка летаргія та анорексія, були недоступні. Незрозуміло, чи може біциклол полегшити ці симптоми та ознаки. По-друге, ретроспективні характеристики дизайну дослідження залишають його відкритим для можливих помилок та спотворень. Ми спробували контролювати це змішування за допомогою аналізу оцінки схильності, але не змогли контролювати можливі змінні змінні.

Висновки

Результати цього ретроспективного дослідження з використанням великої загальнонаціональної бази даних демонструють, що біциклол є потенційним кандидатом на лікування пацієнтів з ЛПП. Оскільки дане дослідження ґрунтується на ретроспективних даних, все ще потрібні великомасштабні рандомізовані контрольні дослідження для підтвердження ефективності та безпеки біциклола під час лікування ЛПП.

Заява про конфлікт інтересів:

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування:

Автори розкрили отримання наступної фінансової підтримки для дослідження, авторства та/або публікації цієї статті: Ця робота фінансувалася Основним проектом Національного Дванадцятого П'ятого Плану (2012ZX09303-001) та Основним Проектом Національного Тринадцятого П'ятого Плану (2012ZX09303-001). Plan (2017ZX09304016), Національний фонд природничих наук Китаю

(NSFC 81670524), Центр розвитку шанхайської лікарні Шенкан (16CR2009A) та Центр клінічних досліджень Медичної школи Шанхайського університету Цзяо Тонг (DLY201607)).

Література:

Kaplowitz, N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4: 489–499.

[Google Scholar](#) | [Crossref](#) | [Medline](#) | [ISI](#)

2. McIntyre, K. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006; 354: 2191–2193.

[Google Scholar](#) | [Crossref](#) | [Medline](#)

3. Chalasani, NP, Hayashi, PH, Bonkovsky, HL, et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 950–966.

[Google Scholar](#) | [Crossref](#) | [Medline](#) | [ISI](#)

4. Björnsson, ES, Bergmann, OM, Björnsson, HK, et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology* 2013; 144: 1419–1425.

[Google Scholar](#) | [Crossref](#) | [Medline](#) | [ISI](#)

5. Sgro, C, Clinard, F, Ouazir, K, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002; 36: 451–455.

[Google Scholar](#) | [Crossref](#) | [Medline](#) | [ISI](#)

6. Reuben, A, Koch, DG, Lee, WM. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology* 2010; 52: 2065–2076.

[Google Scholar](#) | [Crossref](#) | [Medline](#) | [ISI](#)

7. Wei, G, Bergquist, A, Broome, U, et al. Acute liver failure in Sweden: etiology and outcome. *J Intern Med* 2007; 262: 393–401.

[Google Scholar](#) | [Crossref](#) | [Medline](#)

8. Philips, CA, Augustine, P, Rajesh, S, et al. Complementary and Alternative Medicine-related Drug-induced Liver Injury in Asia. *J Clin Transl Hepatol* 2019; 7: 263–274.

[Google Scholar](#) | [Medline](#)

9. Lee, WM, Hynan, LS, Rossaro, L. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009; 137: 856–864.

[Google Scholar](#) | [Crossref](#) | [Medline](#) | [ISI](#)

10. Baniasadi, S, Eftekhari, P, Tabarsi, P. Protective effect of N-acetylcysteine on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 1235–1238.

[Google Scholar](#) | [Crossref](#) | [Medline](#) | [ISI](#)

11. Ying, H, Jun-Ping, S, An-Lin, M, et al. Randomized, vitamin E-controlled trial of bicyclol plus metformin in non-alcoholic fatty liver disease patients with impaired fasting glucose. *Clin Drug Investig* 2014; 34: 1–7.

[Google Scholar](#) | [Crossref](#) | [Medline](#)

12. Liu, GT, Li, Y, Wei, HL, et al. Mechanism of protective action of bicyclol against CCl₄-induced liver injury in mice. *Liver Int* 2005; 25: 872–879.

[Google Scholar](#) | [Crossref](#) | [Medline](#) | [ISI](#)

13. Wang, H, Li, Y. Protective effect of bicyclol on acute hepatic failure induced by lipopolysaccharide and d-galactosamine in mice. *Eur J Pharmacol* 2006; 534: 194–201.

[Google Scholar](#) | [Crossref](#) | [Medline](#) | [ISI](#)

14. Zhao, TM, Wang, Y, Deng, Y, et al. Bicyclol Attenuates Acute Liver Injury by Activating Autophagy, Anti-Oxidative and Anti-Inflammatory Capabilities in Mice. *Front Pharmacol* 2020; 11: 463.

[Google Scholar](#) | [Crossref](#) | [Medline](#)

15. Zhao, T, Mao, L, Yu, Z, et al. Therapeutic potential of bicyclol in liver diseases: Lessons from a synthetic drug based on herbal derivative in traditional Chinese medicine. *Int Immunopharmacol* 2021; 91: 107308.

[Google Scholar](#) | [Crossref](#) | [Medline](#)

16. Chu, NH, Li, L, Zhang, X, et al. Role of bicyclol in preventing drug-induced liver injury in tuberculosis patients with liver disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; 19: 475–480.

[Google Scholar](#) | [Crossref](#) | [Medline](#)

17. Naiqiong, W, Liansheng, W, Zhanying, H, et al. A Multicenter and Randomized Controlled Trial of Bicyclol in the Treatment of Statin-Induced Liver Injury. *Med Sci Monit* 2017; 23: 5760–5766.
Google Scholar | Crossref | Medline
18. Mulder, R, Singh, AB, Hamilton, A, et al. The limitations of using randomised controlled trials as a basis for developing treatment guidelines. *Evid Based Ment Health* 2018; 21: 4–6.
Google Scholar | Crossref | Medline
19. Shen, T, Liu, Y, Shang, J, et al. Incidence and etiology of drug-induced liver injury in mainland China. *Gastroenterology* 2019; 156: 2230–2241.
Google Scholar | Crossref | Medline
20. Rockey, DC, Seeff, LB, Rochon, J, et al. Causality assessment in drug-induced liver injury using a structured expert opinion process: comparison to the Roussel-Uclaf causality assessment method. *Hepatology* 2010; 51: 2117–2126.
Google Scholar | Crossref | Medline
21. Wang, Y, Cai, H, Xia, J, et al. Basic Concepts and Research Procedures for propensity indexes. *China Journal of Epidemiology* 2010; 31: 347–348.
Google Scholar
22. Wang, Y, Wang, Z, Gao, M, et al. Efficacy and safety of magnesium isoglycyrrhizinate injection in patients with acute drug-induced liver injury: A phase II trial. *Liver Int* 2019; 39: 2102–2111.
Google Scholar | Crossref | Medline
23. Li-Na, T, Feng, L, Zan, S, et al. Magnesium isoglycyrrhizinate used in the treatment of chemotherapeutic drugs-induced acute liver dysfunction: A phase III clinical trial. *Tumor* 2012; 32: 738–742.
Google Scholar
24. Steiner, PM, Guo, S, Fraser, MW. Propensity Score Analysis: Statistical Methods and Applications. *Psychometrika* 2010; 75: 775–777.
Google Scholar | Crossref
25. Vega, M, Verma, M, Beswick, D, et al. The Incidence of Drug and Herbal and Dietary Supplement-Induced Liver Injury: Preliminary Findings from Gastroenterologist-Based Surveillance in the Population of the State of Delaware. *Drug Saf* 2017; 40: 783–787.
Google Scholar | Crossref | Medline
26. Andrade, RJ, Lucena, ML, Fernández, MC, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005; 129: 512–521.
Google Scholar | Crossref | Medline | ISI
27. De Abajo, FJ, Montero, D, Madurga, M, et al. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 58: 71–80.
Google Scholar | Crossref
28. Lee, WM, Hynan, LS, Lorenzo, R, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009; 137: 856–864.
Google Scholar | Crossref | Medline | ISI
29. Yu, Y, Chen, H, Li, Y. Effect of bicyclol on cisplatin-induced hepatotoxicity in the hepatocarcinoma 22 tumour-bearing mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010; 104: 300–305.
Google Scholar | Crossref
30. Yao, XM, Chen, H, Li, Y. Protective effect of bicyclol on liver injury induced by hepatic warm ischemia/reperfusion in rats. *Hepatol Res* 2010; 39: 833–842.
Google Scholar | Crossref
31. Lou, XE, Xu, N, Yao, HP, et al. Bicyclol attenuates pro-inflammatory cytokine and chemokine productions in CpG-DNA-stimulated L02 hepatocytes by inhibiting p65-NF-kappaB and p38-MAPK activation. *Pharmazie* 2010; 65: 206–212.
Google Scholar | Medline | ISI
32. Bao, XQ, Liu, GT. Involvement of HSP70 in the protection of bicyclol on apoptosis of HepG2 cells intoxicated by d-galactosamine. *J Asian Nat Prod Res* 2010; 12: 313–323.

[Google Scholar](#) | [Crossref](#) | [Medline](#)

33. Liu, X, Zhao, M, Mi, J, et al. Protective Effect of Bicyclol on Anti-Tuberculosis Drug Induced Liver Injury in Rats. *Molecules* 2017; 22: 524.

[Google Scholar](#) | [Crossref](#)

34. Hu, X, Y, H, Wang, W, et al. Efficacy observation of bicyclol tablets for the treatment of drug induced liver injury after renal transplanting. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2012; 21: 342–344.

[Google Scholar](#)

35. Qi Haiyu, DT. Clinical Research of bicyclol in the drug induced liver injury caused by anti-rhumatism medicine. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2013; 22: 1147–1150.

[Google Scholar](#)

36. Xiaoyuan Li, Jianfeng Zhou, Shuchang Chen et al. Role of bicyclol in preventing chemotherapeutic agent-induced liver injury in patients over 60 years of age with cancer. *Journal of International Medical Research*. 2014; 42: 906–914.

[Google Scholar](#) | [SAGE Journals](#)

37. Liu, J, G, H, Yu, J, et al. The influence of bicyclol on serum MDA and SOD activity for drug induced liver injury caused by anti-psychotic drug. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis* 2014; 18: 1473–1475.

[Google Scholar](#)

38. Wang Aihua, FX. Efficacy and safety meta analysis of anti-inflammatory liver protection drugs for the treatment of drug induced liver injury. *Liver* 2016; 21: 471–474.

[Google Scholar](#)