

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Эффективность и безопасность бициклола для лечения пациентов с идиосинкразическим острым лекарственным поражением печени: многоцентровое рандомизированное исследование II фазы

Цзитин Тан¹ | Цзинь Гу² | Найхуэй Чу³ | Ю Чен⁴ | Юнлян Ван⁵ | Дунин Сюэ⁶ | Цин Се⁷ | Лэй Ли⁸ | Цзаосянь Мэй⁹ | Сяоцзинь Ван¹⁰ | Цзюнь Ли¹¹ | Цзюнь Чэнь¹² | И Ли¹³ | Чанцин Ян¹⁴ | Инсинь Ван¹⁴ | Цзя Шан¹⁵ | Вэнь Се¹⁶ | Пэн Ху¹⁷ | Дунлян Ли¹⁸ | Лимин Чжао¹⁹ | Пэй Лань¹⁹ | Чэнь Ван¹⁹ | Чэнвэй Чен¹⁰ | Иминь Мао¹

¹ Отделение гастроэнтерологии и гепатологии Шанхайского института болезней органов пищеварения, больница Ренджи, медицинский факультет Шанхайского университета Цзяо Тонг, Шанхай, Китай

² Отделение туберкулеза Шанхайского пульмонологического госпиталя, Шанхай, Китай

³ Отделение туберкулеза Пекинской торакальной больницы Столичного медицинского университета, Пекин, Китай

⁴ Отделение туберкулеза Хэнаньской инфекционной больницы (Шестая народная больница Чжэнчжоу), Чжэнчжоу, Хэнань, Китай

⁵ Отделение туберкулеза, Первая аффилированная больница Синьсянского медицинского университета, Вэйхуэй, Хэнань, Китай

⁶ Отделение инфекционных заболеваний Шанхайской центральной районной больницы Путоу, Шанхай, Китай

⁷ Отделение инфекционных заболеваний, больница Жуйцзинь, медицинский факультет Шанхайского университета Цзяотун, Шанхай, Китай ⁸ Отделение инфекционных заболеваний, Первая аффилированная больница Университета науки и техники Китая, Хэфэй, Китай ⁹ Отделение туберкулеза, Тяньцзиньская больница Хайхэ, Тяньцзинь, Китай

¹⁰ Центр заболеваний печени Военно-морского госпиталя 905, Шанхай, Китай

¹¹ Отделение инфекционных заболеваний, больница провинции Цзянсу, Нанкин, Китай

¹² Отделение заболеваний печени, Третья народная больница Шэньчжэнь, Вторая аффилированная больница Южного университета науки и техники, Шэньчжэнь, Гуандун, Китай

¹³ Отделение инфекционных заболеваний, Вторая больница Сянья Центрального Южного университета, Чаншан, Китай

¹⁴ Отделение гастроэнтерологии, больница Тунци Университета Тунци, Шанхай, Китай ¹⁵ Отделение инфекционных заболеваний, Народная больница провинции Хэнань, Чжэнчжоу, Хэнань, Китай ¹⁶ Центр заболеваний печени, Пекинская больница Дитань, Столичный медицинский университет, Пекин, Китай

¹⁷ Отделение инфекционных заболеваний, Вторая аффилированная больница Чунцинского медицинского университета, Чунцин, Китай

¹⁸ Отделение гепатобилиарных заболеваний, 900-й госпиталь Объединенных сил материально-технической поддержки НОАК, Фуцзянь, Китай

¹⁹ Фармацевтическая фабрика "Beijing Union", Пекин, Китай

Адрес для корреспонденции

Имин Мао, отделение гастроэнтерологии и гепатологии Шанхайского института болезней органов пищеварения, больница Жэньцзи, медицинская школа, Шанхай Цзяо Тонг

Аннотация

Предпосылки и цели: доказательства применения бициклола при лекарственном поражении печени (ЛПП) ограничены. Целью настоящего исследования было изучение эффективности и безопасности бициклола при остром ЛПП.

Сокращения: НЛР - нежелательные лекарственные реакции; АЛБ - альбумин; ЩФ - щелочная фосфатаза; АЛТ - аланинаминотрансфераза; АСТ - аспартатаминотрансфераза; КАМ - комплементарная и альтернативная медицина; ДИ - доверительный интервал; ЦМВ - цитомегаловирус; Кр - креатинин; КОГ - Китайское общество гепатологии; ПБИЛ - прямой билирубин; ЛПП - лекарственное поражение печени; ВЭБ - вирус Эпштейна-Барра; ГГТ - гамма-глутамилтранспептидаза; ГЛО - глобулин; ВГА - вирус гепатита А; ВГВ - вирус гепатита В; ГЦК - гепатоцеллюлярная карцинома; ВГС - вирус гепатита С; ВГЕ - вирус гепатита Е; ВИЧ - вирус иммунодефицита человека; МНО - международное нормализованное отношение; ПТВ - протромбиновое время; РКИ - рандомизированные контролируемые исследования; RUCAM - метод оценки причинно-следственной связи Roussel Uclaf; СО - стандартное отклонение; ТБ - туберкулез; ОЖК - общая желчная кислота; ОБИЛ - общий билирубин; ТКМ/РДД - традиционная китайская медицина/растительные и диетические добавки; ТРД - три раза в день; ОБ - общий белок; ВГН - верхняя граница нормы.

Цзитин Тан, Цзинь Гу и Найхуэй Чу внесли равный вклад в исследование.

© 2022 John Wiley & Sons A/S. Опубликовано компанией John Wiley & Sons Ltd.

Университет, Шанхай, 200001, Китай.
Эл. почта: maoym11968@163.com

Чэнвэй Чен, Центр заболеваний печени Военно-морского госпиталя 905, Шанхай 200235, Китай.
Электронная почта: ccw2@163.com

Информация о финансировании

Данная работа была поддержана крупным проектом Национального плана тринадцатой пятерки [номер гранта 2017ZX09304016], Национальным фондом естественных наук Китая [номера грантов 81670524, 81970513], Фондом клинических исследований, инноваций и развития больницы Жэньцзи, Медицинской школы Шанхайского университета Цзяо Тонг [номер гранта PY120-05 Имин Мао] и крупным проектом Национального плана тринадцатой пятерки [номер гранта 2018ZX09711001- 003-023 для Лимин

Методы: это было многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, с двойной имитацией, активно контролируемое исследование превосходства II фазы. Пациенты с идиосинкразическим острым ЛПП были рандомизированы в соотношении 1:1:1 на группы бициклола в низких дозах (25 мг раза в день [ТРД]), бициклола в высоких дозах (50 мг ТРД) и группу, принимающую полиенфосфатидилхолина (контрольная группа). Первичной конечной точкой было снижение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови по сравнению с исходным уровнем после лечения в течение 4 недель.

Результаты: в целом, в популяцию для полного анализа был включен 241 пациент, при этом 81, 82 и 78 пациентов соответственно входили в группы бициклола в низких дозах, бициклола в высоких дозах и контрольную группу. Уровни АЛТ снизились в разных группах ($-249,2 \pm 151,1$, $-273,6 \pm 203,1$ и $-180,8 \pm 218,2$ ед/л в группах бициклола в низких дозах, бициклола в высоких дозах и контрольной группе, соответственно; $p < ,001$ в обеих группах, получавших бициклол, по сравнению с контрольной группой). Показатели нормализации АЛТ на 1, 2, 4, 6 и 8 неделях были выше в группах, получавших бициклол, чем в контрольной группе ($p = ,002$ на 1 неделе и все $p < ,001$ на 2, 4, 6 и 8 неделях соответственно). Среднее время до нормализации АЛТ в группах бициклола в низких дозах, бициклола в высоких дозах и контрольной группе составило 29, 16 и 43 дня соответственно. Нежелательные явления, серьезные нежелательные явления и нежелательные лекарственные реакции были одинаковыми в разных группах.

Выводы: бициклол (25 и 50 мг ТРД) оказался эффективным и безопасным для лечения идиосинкразического острого ЛПП, при этом бициклол в дозе 50 мг ТРД показал более высокую эффективность.

Регистрационный номер исследования: www.Clinicaltrials.gov (регистрационный № NCT02944552).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

бициклол, лекарственное поражение печени, рандомизированное клиническое исследование

1 | ВВЕДЕНИЕ

Лекарственное поражение печени (ЛПП) может привести к острому гепатиту¹ или острой печеночной недостаточности (ОПН).² В Китае ежегодные показатели ЛПП, по оценкам, составлял 23,80 на 100 000 человек.³ Как правило, случаи ЛПП являются результатом комбинированного эффекта первого воздействия потенциальных гепатотоксичных препаратов, генетических и негенетических факторов риска и адаптивных механизмов репарации.^{4,5} ЛПП классифицируется как идиосинкразическое или врожденное. Идиосинкразическое ЛПП редко встречается среди населения в целом,^{6,7} в то время как на врожденное ЛПП приходится почти половина случаев острой печеночной недостаточности в европейских странах и Соединенных Штатах.⁸

В настоящее время, за исключением предотвращения воздействия возбудителей,^{2,9-11} отсутствуют эффективные и безопасные подходы к лечению идиосинкразического ЛПП. Что касается применения кортикостероидов для лечения ЛПП, то пациентам с лекарственно-индуцированным аутоиммунным гепатитом^{12,13} и гепатотоксичностью, вызванной ингибиторами иммунных контрольных точек¹⁴, применение кортикостероидов обычно может быть полезным. Тем не менее, данные об эффективности кортикостероидов для лечения ОПН, вызванной ЛПП, скудны и противоречивы.^{5,15-19} Внутривенное введение N-ацетилцистеина (НАС) во время раннего лечения может быть полезным для пациентов с ОПН, не индуцированной ацетаминофеном.²⁰ Однако мета-анализ двух рандомизированных контролируемых исследований показал (РКИ), что применение НАС у взрослых пациентов с ОПН, связанной с идиосинкразическим ЛПП, не улучшало показатели общей выживаемости (ОВ).²¹ Для ускорения клиренса лефлуномида был рекомендован холестирамин. Тем не менее, нет никаких доказательств, подтверждающих,

Краткое изложение

Обе схемы приема бициклола в дозе 25 и 50 мг ТРД показали многообещающую эффективность и контролируемые показатели безопасности при лечении идиосинкразического острого лекарственного поражения печени. Бициклол в дозе 50 мг ТРД может обеспечить более высокую эффективность, чем бициклол в дозе 25 мг ТРД при аналогичных показателях безопасности.

что холестирамин может ускорять восстановление при ЛПП.^{2,5} Таким образом, в настоящее время в РКИ изучается лишь несколько препаратов с акцентом на лечение ЛПП, и прогресс исследований в лечении острого ЛПП медленный. Был проявлен значительный интерес к выявлению эффективных препаратов для лечения ЛПП. Бициклол, гепатопротекторный и противовоспалительный препарат, одобренный в Китае с 2001 года, может подавлять экспрессию и активность нескольких воспалительных факторов, индуцированных поражением печени, снимать оксидативный стресс, ингибировать апоптоз гепатоцитов, стабилизировать плазматическую мембрану гепатоцитов, улучшать функцию митохондрий и защищать структуру и функционирование ядерной ДНК печени.²² Он использовался для лечения повышения уровня аминотрансферазы у пациентов с хроническим вирусным гепатитом.²³ Предыдущие исследования показали, что бициклол может предотвращать или уменьшать частоту развития ЛПП у пациентов с туберкулезом (ТБ).²⁴ Профилактическое применение бициклола также эффективно снижает частоту или облегчает степень ЛПП у пожилых онкологических больных, получающих химиотерапию.²⁵ У пациентов с поражением печени, вызванным приемом статинов, лечение бициклолом в

течение 4 недель может значительно снизить уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ).²⁶ Тем не менее, в этих исследованиях использовались различные диагностические критерии для ЛПП и были выявлены методологические недостатки.²¹ Ограничения в планировании исследований ослабили эффективность их выводов. Таким образом, эффективность бициклола при лечении ЛПП нуждается в всестороннем разъяснении.

Поэтому нами было проведено данное РКИ для выяснения, были ли различные дозы (25 и 50 мг, три раза в день [ТРД]) бициклола эффективнее полиенфосфатидилхолина (ПФХ), наиболее часто используемого гепатопротекторного средства в Китае, в снижении уровня АЛТ в сыворотке крови у пациентов с идиосинкразическим острым ЛПП.

2 | МЕТОДЫ

2.1 | План исследования и пациенты

Это было многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, с двойной имитацией, активно контролируемое исследование превосходства фазы II с подбором дозы, в котором участвовали пациенты с диагнозом идиосинкразический острый ЛПП⁹, которые были госпитализированы в 17 медицинских центров Китая в период с июня 2017 по декабрь 2019 года. ПФХ использовался в качестве активного контроля в настоящем исследовании в соответствии с рекомендациями Центра оценки лекарственных средств (ЦОЛК) Национального управления по изданию медицинского назначения (НУИМН). Курс пероральной терапии длился 4-8 недель. Лечение прекращалось, если уровень АЛТ нормализовался через 4-6 недель; в противном случае лечение продолжалось максимум 8 недель. Пациенты наблюдались в последующем через 2 и 4 недели после прекращения лечения. Данное исследование было одобрено этическими комитетами всех участвующих центров. Процедуры соответствовали этическим стандартам ответственного комитета по экспериментам на людях и Хельсинкской декларации 1975 года с поправками от 1983 года. Письменное информированное согласие было получено от всех участников. Исследование было зарегистрировано на [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (регистрационный № NCT02944552).

Критерии включения были следующими: (i) пациенты женского или мужского пола в возрасте 18-75 лет; (ii) пациенты с уровнем АЛТ в сыворотке крови, в 3-20 раз превышающим верхнюю границу нормы (ВГН), при уровне общего билирубина (ОБИЛ) $\leq 2 \times$ ВГН⁹; (iii) пациенты с диагнозом идиосинкразический острый ЛПП в соответствии с методом оценки причинно-следственной связи Roussel Uclaf (RUCAM),^{27,28} при этом пациенты, у кого баллы по шкале RUCAM были ≥ 6 баллов, были набраны непосредственно, а пациенты с 3-5 баллами были дополнительно рассмотрены группой из трех гепатологов, имеющих опыт работы с ЛПП (в соответствии с методом экспертных заключений для оценки причинно-следственной связи²⁹); (iv) пациенты, у которых были выявлены отклонения в биохимических показателях печени в течение менее 90 дней; (v) пациенты, которые смогли понять протокол исследования и подписали письменную форму информированного согласия.

Критериями исключения были следующие: (i) острое поражение печени, вызванное другими заболеваниями (например, вирусным гепатитом, алкогольной болезнью печени и неалкогольной жировой болезнью печени); (ii) ОПН или декомпенсированное заболевание печени, такие как печеночная энцефалопатия, асцит, уровень альбумина ≤ 35 г/л, увеличенное протромбиновое время и международное нормализованное отношение (МНО) $>1,5$; (iii) уровень креатинина в сыворотке крови $> 1,5$ раза ВГН; (iv) тяжелые или угрожающие жизни

заболевания сердца, легких, головного мозга, почек или желудочно-кишечного тракта; (v) прием лекарственных средств, которые могут повлиять на эффективность исследуемого препарата; (vi) аллергия или непереносимость исследуемых препаратов; (vii) неспособность выражать жалобы, как, например, в случае психоза и тяжелого невроза; (viii) плохое соблюдение пациентами инструкций по приему препарата или неспособность к сотрудничеству; (ix) беременные или кормящие женщины или женщины детородного возраста, которые планировали забеременеть; (x) участие в других клинических испытаниях за последние 3 месяца; (xi) получение гепатопротекторных препаратов, отличных от урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) или аденозилметионина, в течение 3 дней до включения в исследование. В этом исследовании УДХК и/или аденозилметионин были разрешены только пациентам с тяжелым холестазом по решению исследователя.

Характер повреждения печени вследствие ЛПП был классифицирован на основе R-значения, рассчитанного с использованием отклонений от нормы уровня АЛТ и щелочной фосфатазы (ЩФ) при начальном проявлении.³⁰⁻³² В таблице S1 представлены значения ВГН, используемые в различных центрах.

2.2 | Рандомизация и распределение по группам

Пациенты были случайным образом разделены 1:1:1 на группы, получавшие бициклол в низких дозах, бициклол в высоких дозах и контрольную группу. Статистики генерировали случайные числа методом блочной рандомизации (размер блока: 6) с использованием программного обеспечения SAS 9.2 (SAS Institute). Для сокрытия распределения использовались последовательно пронумерованные контейнеры с препаратами унифицированного внешнего вида. Были использованы двойной слепой метод и метод двойной имитации, и данные в отношении разделения на группы были замаскированы для всех участников и исследователей.

2.3 | Процедура лечения

Пациенты в группе бициклола в низких дозах получали одну таблетку бициклола (25 мг/таблетка), одну таблетку фиктивного бициклола и две капсулы фиктивного ПФХ ТРД. Группа, получавшая высокие дозы бициклола, получила две таблетки бициклола (25 мг/таблетка) и две капсулы фиктивного ПФХ ТРД. Пациенты контрольной группы получали две таблетки фиктивного бициклола и две капсулы ПФХ ТРД. Таблетки бициклола ("Beijing Union Pharmaceutical Factory", Пекин, Китай; 25 мг/таблетка), капсулы ПФХ (Эссенциале форте Н, "Sanofi Pharmaceutical Co., Ltd.", Пекин, Китай; 228 мг/капсула) и соответствующие плацебо были изготовленные теми же производителями, имели одинаковый внешний вид, запах и вкус. Применение других гепатопротекторных средств, будь то традиционные китайские лекарственные средства или другие медикаментозные препараты, было запрещено.

2.4 | Конечные точки

Первичной конечной точкой было снижение уровня АЛТ в сыворотке крови через 4 недели после лечения по сравнению с исходным уровнем. Вторичными конечными точками были показатели нормализации АЛТ и аспартатаминотрансферазы (АСТ); доля пациентов, у которых уровень АЛТ в сыворотке

крови снизился > 50% по сравнению с соответствующими исходными уровнями; время от начала лечения до нормализации АЛТ; снижение значения и скорости изменения уровня АЛТ в сыворотке крови через 1, 2, 4, 6 и 8 недель после начала лечения, а также через 2 и 4 недели последующего наблюдения по сравнению с уровнем АЛТ в сыворотке крови. Показателями безопасности были любые нежелательные явления (НЯ). Все НЯ были оценены для определения их причинно-следственной связи с исследуемым препаратом. Были зарегистрированы серьезные НЯ (СНЯ), нежелательные лекарственные реакции и причины для коррекции дозы и отмены препарата. НЯ были закодированы в соответствии с MedDRA, частота встречаемости суммировалась в соответствии с системно-органным классом (СОК) и предпочтительными терминами (ПТ).

2.5 | Расчет размера выборки

Это было поисковое клиническое исследование фазы II. Когда отношение лечебного эффекта к стандартному отклонению (СО) составляло 0,5, выборка из 64 участников (для каждой группы) могла обнаружить разницу с вероятностью 80% при α -уровне 0,05. Если отношение лечебного эффекта к СО было >0,5, то вероятность была бы >80%. Учитывая, что 20% пациентов могли отказаться от участия в исследовании или не явиться для последующего наблюдения во время исследования, в каждую группу было распределено по 80 участников. Чтобы изучить зависимость между дозой и эффектом тестируемого препарата, пациенты, получавшие бициклол, были разделены на группы с низкой и высокой дозами, по 80 человек в каждой группе, всего 240 участников.

2.6 | Статистический анализ

Для анализа результатов эффективности и безопасности лечения были использованы популяция для полного анализа (FAS) и популяция для анализа безопасности (SAS) соответственно. Для вычисления недостающих данных был использован метод использования последнего документированного значения (LOCF). Кроме того, для анализа данных использовалось программное обеспечение SAS 9.4 (SAS Institute). Непрерывные переменные представлены в виде средних значений \pm СО и сравнивались с использованием дисперсионного анализа или критерия Краскела–Уоллиса, в зависимости от обстоятельств. Категориальные переменные выражены в числах (процентах) и сравнивались с использованием критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера, в зависимости от обстоятельств. Кривые выживаемости были построены с использованием метода Каплана–Мейера. Была проведена процедура регрессии Кокса для получения коэффициентов риска (КР) и 95% доверительных интервалов (ДИ). Первичная конечная точка была проанализирована с использованием ковариационного анализа (ANCOVA), и были рассчитаны различия в эффективности и 95% ДИ между группой бициклола в низких или высоких дозах и контрольной группой. Ковариата, включенная в ANCOVA, представляла собой базовый уровень АЛТ, а фиксированными факторами были распределение по группам и участвующие центры. ANCOVA также использовался для анализа изменений уровня АЛТ в сыворотке крови от исходного уровня до 4 недель лечения. Все статистические тесты были двусторонними, и значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

3 | РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 | Демографические и клинические характеристики пациентов на исходном уровне

Всего было обследовано 359 пациентов из 17 центров, и 115 пациентов были исключены или отозвали свое согласие. В конечном итоге 244 пациента были случайным образом распределены по трем группам. Кроме того, 241 и 202 участника были включены в FAS и популяция для анализа по протоколу (PPS), соответственно и 241 участник был включен в SAS (Рис. 1). В FAS были представлены следующие результаты, поскольку результаты в PPS соответствовали результатам FAS.

Средний возраст 241 пациента составил $43,4 \pm 15,1$ (диапазон от 18,3 до 74,8) лет. Кроме того, 98,3% (237/241) пациентов принадлежали к этнической группе хань. Среди них было 136 (56,4%) пациентов мужского пола. Средняя масса тела и индекс массы тела (ИМТ) составили $63,0 \pm 11,8$ кг и $22,4 \pm 3,3$ кг/м² соответственно. Исходные характеристики пациентов, включая возраст, этническую принадлежность, пол, ИМТ, аллергический статус и потребление алкоголя, были сопоставимы между тремя группами (все $p > ,05$). Между тремя группами не было выявлено существенной разницы в характере повреждения печени вследствие ЛПП ($p = ,098$). Лекарственными средствами, наиболее часто подозреваемыми в вызывании ЛПП в трех группах, были антимикробные средства, частота встречаемости которых составила 77,78%, 73,17% и 76,92% в группе бициклола в низких дозах, группе бициклола в высоких дозах и контрольной группе соответственно ($p = ,765$). На рисунке S1 показано распределение предполагаемых лекарственных средств, используемых пациентами с идиосинкразическим острым ЛПП. Существенных различий в уровнях АЛТ ($p = ,861$) и АСТ ($p = ,822$) в сыворотке крови на исходном уровне между тремя группами (Таблица 1) выявлено не было.

3.2 | Первичная конечная точка

По сравнению с исходным уровнем АЛТ в сыворотке крови уровни АЛТ в сыворотке крови в группах бициклола в низких дозах, бициклола в высоких дозах и контрольной группе снизились с $293,1 \pm 145,3$ до $43,9 \pm 40,3$ ед/л, с $308,1 \pm 202,4$ до $34,5 \pm 43,6$ ед/л и с $297,5 \pm 183,7$ до $116,6 \pm 156,3$ ед/л соответственно после 4 недель лечения. Относительные изменения в трех группах составили $-249,2 \pm 151,1$, $-273,6 \pm 203,1$ и $-180,8 \pm 218,2$ ед/л соответственно (Таблица 2). После коррекции с помощью ANCOVA, снижение уровня АЛТ как в группах с низкими, так и в группах с высокими дозами бициклола было выше, чем в контрольной группе ($p < ,0001$ и $p < ,0001$), в то время как снижение в группах с низкими и высокими дозами бициклола существенно не отличалось ($p = ,4532$) (Таблица 3).

3.3 | Вторичные конечные точки

3.3.1 | Показатели нормализации АЛТ и АСТ

На 1, 2, 4, 6 и 8 неделях как в группах с низкой, так и в группе с высокой дозой бициклола наблюдались более высокие показатели нормализации АЛТ, чем в контрольной группе, а в группе бициклола в высоких дозах наблюдался более высокая

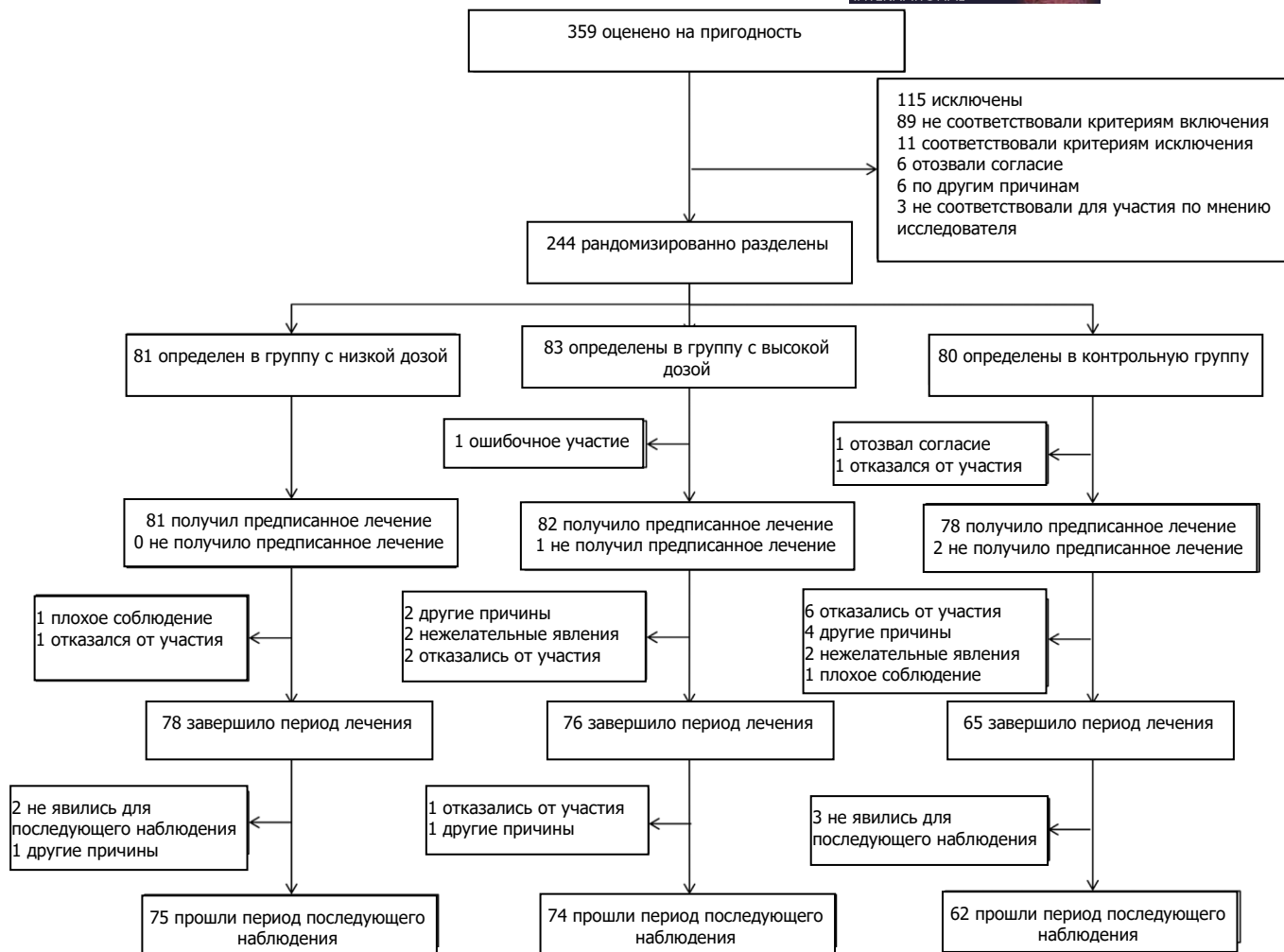


РИС. 1 Блок-схема.

скорость нормализации АЛТ, чем в группе бициклола в низких дозах ($p = ,002$, $p < ,001$, $p < ,001$, $p < ,001$ и $p < ,001$ через 1, 2, 4, 6 и 8 недель соответственно) (Рис. 2А). Однако показатели нормализации АСТ в трех группах существенно не различались ($p = .235$, $p = .352$, $p = .282$, $p = .814$ и $p = .867$ через 1, 2, 4, 6 и 8 недель соответственно) (Таблица S2).

3.3.2 | Доля пациентов, у которых уровень АЛТ в сыворотке крови снизился > 50% по сравнению с исходным уровнем

Доля пациентов, у которых уровень АЛТ в сыворотке крови снизился на >50% по сравнению с исходным уровнем в группах с низкой и высокой дозами бициклола были выше соответствующих показателей в контрольной группе на 1, 2, 4, 6 и 8 неделях (Таблица 4).

3.3.3 | Время до нормализации уровня АЛТ

Среднее время до нормализации уровня АЛТ в группах бициклола в низких дозах, бициклола в высоких дозах и контрольной группе составило 29, 16 и 43 дня соответственно. Время до нормализации уровня АЛТ в группах бициклола в

низких дозах (отношение рисков [OR]: 1,6; 95% ДИ: 1,11, 2,3) и высоких дозах (OR: 3,9; 95% ДИ: 2,7, 5,7) было значительно короче, чем в контрольной группе, и время до нормализации уровня АЛТ в группе бициклола в высоких дозах было самым коротким (Рис. 3).

3.3.4 | Снижение уровня АЛТ в сыворотке крови

У пациентов как в группах с низкими, так и в группах с высокими дозами бициклола наблюдалось более значительное и быстрое снижение уровня АЛТ в сыворотке крови на 1, 2, 6 и 8 неделях по сравнению с таковыми в контрольной группе (Рис. S2 А). Аналогичным образом, темпы снижения уровня АЛТ в сыворотке крови по сравнению с исходными уровнями в группах с низкой и высокой дозами бициклола были выше, чем в контрольной группе (Таблица S3).

Изменения уровней ЩФ, ОБИЛ, гамма-глутамилтранспептидазы (ГТТ) и альбумина (АЛБ) обобщены в Таблице S6.

3.4 | Анализ подгрупп

Среди пациентов с уровнем АЛТ > в 5 раз ВГН на исходном уровне, показатели нормализации АЛТ на 8-й неделе могут быть

ТАБЛИЦА 1 Демографические и клинические характеристики пациентов

Характеристики	Группа, получавшая низкие дозы (n = 81)	Группа, получавшая высокие дозы (n = 82)	Контрольная группа (n=78)	Всего (n = 241)	значения p
Возраст (годы)					.320
Среднее значение ± CO	45.1 ± 15.5	41.6 ± 15.0	43.5 ± 14.6	43.4 ± 15.1	
Медиана (IQR)	45.7 (30.9, 60.1)	40.3 (29.0, 55.8)	44.0 (29.7, 54.7)	43.4 (29.9, 56.0)	
Этническая принадлежность, n (%)					.399
Хань	79 (97.5)	82 (100.0)	76 (97.4)	237 (98.3)	
Другие	2 (2.5)	0	2 (2.6)	4 (1.7)	
Пол, n (%)					.753
Мужской	43 (53.1)	48 (58.5)	45 (57.7)	136 (56.4)	
Женский	38 (46.9)	34 (41.5)	33 (42.3)	105 (43.6)	
ИМТ (кг/м ²)					.575
Среднее значение ± CO	22.4 ± 3.4	22.2 ± 3.5	22.7 ± 3.0	22.4 ± 3.3	
Медиана (IQR)	22.8 (19.6, 24.7)	21.8 (19.8, 24.1)	22.5 (21.0, 24.7)	22.2 (20.0, 24.5)	
Аллергия в анамнезе, n (%)					.662
Да	11 (13.6)	11 (13.4)	14 (18.0)	36 (14.9)	
Лекарственная аллергия	11 (13.6)	7 (8.5)	9 (11.5)	27 (11.2)	
Другие	0	4 (4.9)	5 (6.4)	9 (3.7)	
Нет	70 (86.4)	71 (86.6)	64 (82.1)	205 (85.1)	
Потребление алкоголя, n(%)					.234
Да	2 (2.5)	3 (3.7)	0	5 (2.1)	
Нет	76 (93.8)	79 (96.4)	75 (96.2)	230 (95.4)	
Неизвестно	3 (3.7)	0	3 (3.9)	6 (2.5)	
Баллы по RUCAM					.969
≥6	55 (67.9)	57 (69.5)	53 (67.9)	165 (68.5)	
3–5	26 (32.1)	25 (30.5)	25 (32.1)	76 (31.5)	
Характер поражения печени, n (%)					.098
Гепатоцеллюлярный	71 (87.7)	79 (96.3)	73 (93.6)	223 (92.5)	
Холестатический или смешанный	10 (12.4)	3 (3.7)	5 (6.4)	18 (7.5)	
АЛТ в сыворотке крови (ед/л) на исходном уровне					.861
Среднее значение ± CO	293.1 ± 145.3	308.1 ± 202.4	297.5 ± 183.7		
Медиана (IQR)	267.0 (184.0, 364.0)	246.0 (203.0, 344.0)	233.5 (175.0, 332.0)		
АСТ в сыворотке крови (ед/л) на исходном уровне					.822
Среднее значение ± CO	168.7 ± 102.7	163.6 ± 121.4	176.0 ± 147.7		
Медиана (IQR)	163.0 (94.0, 195.0)	127.5 (88.0, 186.0)	125.0 (76.0, 230.0)		
ЩФ в сыворотке крови (ед/л) на исходном уровне					.054
Среднее значение ± CO	115.4 ± 87.1	95.8 ± 36.5	96.6 ± 33.3		
Медиана (IQR)	89.0 (68.5, 120.0)	91.0 (71.0, 113.5)	90.0 (74.8, 114.0)		
ОБИЛ в сыворотке крови (ед/л) на исходном уровне					.179
Среднее значение ± CO	12.4 ± 6.0	13.6 ± 7.1	14.4 ± 6.8		
Медиана (IQR)	11.0 (8.1, 14.8)	11.75 (8.0, 16.8)	13.1 (9.8, 17.7)		
Сопутствующие препараты ^a	55 (67.9)	48 (58.5)	43 (55.1)	146 (60.6)	.134
Сопутствующие заболевания, n (%)					.360
≤1	31 (38.3)	36 (43.9)	32 (41.0)	99 (41.1)	
2	20 (24.7)	27 (32.9)	21 (26.9)	68 (28.2)	
≥3	30 (37.0)	19 (23.2)	25 (32.1)	74 (30.7)	

ТАБЛИЦА 1 (Продолжение)

Характеристики	Группа, получавшая низкие дозы (n = 81)	Группа, получавшая высокие дозы (n = 82)	Контрольная группа (n=78)	Всего (n = 241)	значения p
Наиболее распространенный подозреваемый препарат					
Противомикробные средства	63 (77.8)	60 (73.2)	60 (76.9)	183 (75.9)	.765
Противотуберкулезные средства	48 (59.3)	52 (63.4)	48 (61.5)	148 (61.4)	
β-лактамы антибиотики	4 (4.9)	0	1 (1.3)	5 (2.1)	
Другие ^b	11 (13.6)	8 (9.8)	11 (14.1)	30 (12.4)	

Сокращения: ЩФ - щелочная фосфатаза; АЛТ, - аланинаминотрансфераза; АСТ - аспартаттрансфераза; ИМТ - индекс массы тела; IQR - межквартильный диапазон; RUCAM - метод оценки причинно-следственной связи Roussel Uclaf; CO - стандартное отклонение; ОБИЛ - общий билирубин.

^a Сопутствующих препаратов, нарушающих протокол, не было, и все они назначались для лечения первичных заболеваний и сопутствующих заболеваний сопутствующих заболеваний. Пациенты, которые исходно принимали препараты, нарушавшие протокол, были исключены.

^b Другие в основном включали макролидные антибиотики, хинолоны и нестероидные противовоспалительные препараты.

ТАБЛИЦА 2 Изменения уровня АЛТ в сыворотке крови по сравнению с исходным уровнем до 4 недель после лечения в популяции для полного анализа

	Группа, получавшая низкие дозы (n = 81)	Группа, получавшая высокие дозы (n = 82)	Контрольная группа (n=78)	значения p
АЛТ в сыворотке крови (Ед/л) на исходном уровне				.8606
Среднее значение ± CO	293.1 ± 145.3	308.1 ± 202.4	297.5 ± 183.7	
Медиана (IQR)	267.0 (184.0, 364.0)	246.0 (203.0, 344.0)	233.5 (175.0, 332.0)	
Уровень АЛТ в сыворотке крови через 4 недели (Ед/л)				<.0001
Среднее значение ± CO	43.9 ± 40.3	34.5 ± 43.6	116.6 ± 156.3 ^{a,b}	
Медиана (IQR)	33.0 (17.0, 54.0)	23.3 (14.0, 38.0)	61.5 (34.0, 110.0)	
Изменение уровня АЛТ в сыворотке крови по сравнению с исходным уровнем (Ед/л)				.0078
Среднее значение ± CO	-249.2 ± 151.1	-273.6 ± 203.1	-180.8 ± 218.2 ^{a,b}	
Медиана (IQR)	-217.0 (-323.0, -148.0)	-210.5 (-306.0, -172.0)	-155.5 (-249.0, -96.0)	

Сокращения: АЛТ - аланинаминотрансфераза; IQR - межквартильный диапазон; CO - стандартное отклонение.

^a $p < ,05$ по сравнению с группой, получавшей низкие дозы.

^b $p < ,05$ по сравнению с группой, получавшей высокие дозы.

ТАБЛИЦА 3 Интервальная оценка снижения уровня АЛТ в сыворотке крови через 4 недели после лечения по сравнению с исходными уровнями в популяции для полного анализа

Метод наименьших квадратов	Точечная оценка (U/L)		95% ДИ (Ед/л)	значения p
	У/L	95% ДИ (Ед/л)		
Низкая доза	-257.1	-286.0, -228.3		
Высокая доза	-268.6	-296.6, -240.6		
Контрольная	-186.6	-214.6, -158.6		
Низкая доза - контрольная	-70.5	-100.9, -40.1		<.0001
Высокая доза - контрольная	-81.9	-112.3, -51.6		<.0001
Высокая доза - низкая доза	-11.4	-41.5, -18.6		.4532

Сокращение: ДИ - доверительный интервал.

рассчитаны в 90,9% (40/44), 88,9% (40/45) и 66,7% (26/39) из тех, кто был в группе с низкими дозами, высокими дозами и в контрольной группе соответственно (Таблица S4 и Рис.2B). Как в группах с низкой, так и в группе с высокой дозой бициклола наблюдалось более значительное и быстрое снижение уровня АЛТ в сыворотке крови по сравнению с исходным уровнем на 1, 2, 4, 6 и 8 неделях (Рис. S2B). Кроме того, в группе бициклола в высоких дозах наблюдалось большее снижение уровня АЛТ в

сыворотке крови, чем в группе бициклола в низких дозах и в контрольной группе (Таблица S5).

На Рис. S3 показано, что схемы приема бициклола как в низких, так и в высоких дозах приносили пользу в большинстве подгрупп, включая возраст, пол, наличие туберкулеза и количество сопутствующих заболеваний.

3.5 | Безопасность

Показатели проявления НЯ составили 45,7%, 45,1% и 46,2% в группах с низкой дозой, высокой дозой и контрольной группе соответственно ($p = ,991$). Нежелательные лекарственные реакции имели место у 12,4%, 12,2% и 14,1% пациентов в группах с низкой дозой, высокой дозой и контрольной группе соответственно ($p = ,924$). Ни одно из НЯ не привело к смерти пациента. СНЯ наблюдались у 3,7%, 7,3% и 7,7% пациентов в группах с низкой дозой, высокой дозой и контрольной группе соответственно ($p = ,512$). Ни одно из СНЯ не было связано с исследуемым препаратом.

Инфекция верхних дыхательных путей (4/81, 4,9%) и тошнота (4/81, 4,9%) были наиболее частыми НЯ в группе бициклола в низких дозах, в то время как вздутие живота (4/82, 4,9%) было наиболее частым побочным эффектом в группе бициклола в высоких дозах. Гипестезия, сыпь, вздутие живота, головокружение и усталость наблюдались в основном в контрольной группе, частота каждого из этих НЯ составила 3,8% (Таблица 5).

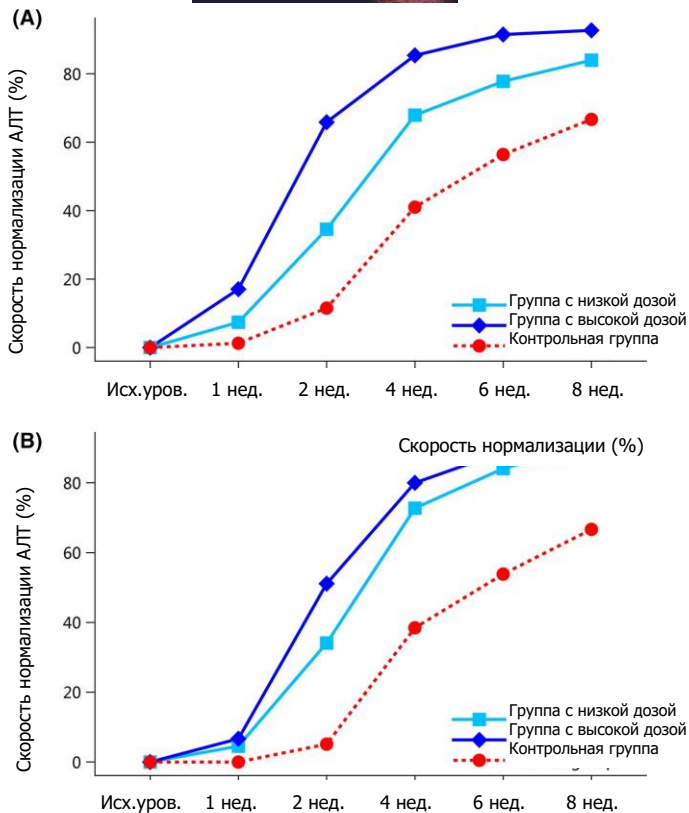


Рис. 2 (А) Показатели нормализации уровней АЛТ при всех посещениях с использованием последнего документированного значения (LOCF) в популяции для полного анализа (FAS). (Б) Показатели нормализации уровня АЛТ при всех посещениях у пациентов, у которых уровень АЛТ в сыворотке крови > в 5 раз верхней границы нормы (ВГН) на исходном уровне в FAS.

Частота возникновения НЯ, приводящих к досрочному исключению из исследования, в группах с низкой дозой, высокой дозой и контрольной группе составила 0%, 2,4% и 2,6% соответственно. Нежелательные лекарственные реакции, приводящие к досрочному исключению из исследования, наблюдались у 0%, 1,2% и 2,6% участников в группах с низкой дозой, высокой дозой и контрольной группе соответственно.

4 | ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Данные, подтверждающие эффективные и безопасные методы лечения ЛПП, в настоящее время ограничены. Бициклом недавно стал новым препаратом для лечения повреждений печени, однако его применение для лечения ЛПП изучалось мало. Это многоцентровое, двойное слепое, с двойной имитацией, рандомизированное, с подбором дозы, активно контролируемое клиническое исследование превосходства фазы II продемонстрировало эффективность и безопасность бициклола (25 и 50 мг ТРД) при лечении идиосинкразического острого ЛПП.

В Китае гепатопротекторные средства обычно назначаются пациентам с повышенным уровнем аминотрансферазы; таким образом, в экспериментальных клинических испытаниях активный контроль был бы более уместен, чем плацебо. ПФХ широко используется для лечения повышенных уровней АЛТ, связанных с различными заболеваниями печени, включая стеатогепатит и ЛПП.^{33,34} Предыдущие исследования показали,

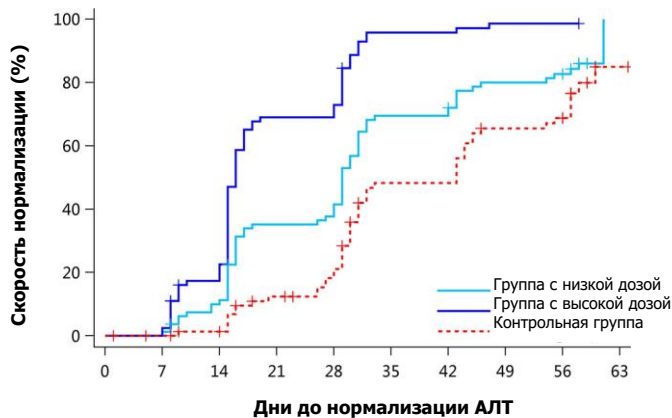


рис. 3. Кривые Каплана-Мейера времени нормализации АЛТ в трех группах в популяции для полного анализа (FAS).

что ПФХ оказывает гепатопротекторное действие через множество механизмов, включая его противовоспалительные, антиоксидантные и иммунорегуляторные свойства,^{35,36} и он может быть эффективным и безопасным при лечении ЛПП.³⁷ Поскольку в этом исследовании использовалась схема превосходства, было разумно использовать ПФХ в качестве активного контроля. Результаты текущего исследования показывают, что по сравнению с ПФХ, бициклом в дозе 25 и 50 мг ТРД был более эффективным и безопасным для лечения идиосинкразического острого ЛПП. В Китае бициклом уже одобрен для лечения повышения уровня АЛТ у пациентов с хроническим вирусным гепатитом.²³ Показано, что он уменьшает частоту развития ЛПП и снижает повышенный уровень АЛТ у пациентов, принимающих противотуберкулезные препараты²⁴ и статины,²⁶ у пациентов, получающих химиотерапию,²⁵ и у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.³⁸ Эти эффекты согласуются с известными механизмами действия бициклола.²² Однако доказательства применения монотерапии бициклолом у пациентов с ЛПП ограничены ретроспективными исследованиями и небольшими испытаниями. Настоящее РКИ показало, что бициклом эффективно снижал уровень АЛТ в сыворотке крови в течение 4-8-недельного периода лечения у пациентов с идиосинкразическим острым ЛПП. Это результаты превосходили ПФХ, наиболее часто используемое гепатопротекторное средство в Китае.^{33,34} Анализ подгрупп показал, что этот эффект наблюдался независимо от возраста, пола, наличия туберкулеза и сопутствующих заболеваний. В недавно проведенном РКИ было показано, что НАС, единственный препарат, рекомендуемый европейскими и американскими руководствами для лечения идиосинкразической ОПН, улучшает прогноз пациентов с комой I-II степени тяжести.²⁰ Однако лишь в немногих исследованиях оценивалась эффективность применения НАС у пациентов с относительно легким поражением печени.²¹ Изоглицирризинат магния (MgIG), который был одобрен для лечения пациентов с при острым ЛПП в Китае⁹ позволял достичь нормализации уровня АЛТ на 4-й неделе на 85,71% и 84,75% в группах низких и высоких доз среди пациентов с исходным средним уровнем АЛТ 163 (124,00, 270,00) и 213 (129,00, 339,50) Ед/л соответственно.³⁹ В настоящем исследовании бициклом в дозе 50 мг достиг аналогичной скорости нормализации АЛТ, несмотря на значительно более высокий медианный уровень АЛТ, составляющий 246,0 (203,0, 344,0) ед/л на исходном уровне. При последующем наблюдении через 2 и 4 недели показатели нормализации уровня АЛТ и доля пациентов, у которых наблюдалось снижение уровня АЛТ > 50%, были аналогичны таковым через 8 недель лечения, что указывает на удовлетворительный и стабильный эффект бициклола.

ТАБЛИЦА 4 Доля пациентов, у которых уровень АЛТ в сыворотке крови снизился более чем на 50% по сравнению с исходными уровнями в популяции для полного анализа

Контрольный момент времени	Группа, получавшая низкие дозы (n = 81)	Группа с высокими дозами (n = 82)	Контрольная группа (n=78)	Всего (n = 241)
1 неделя, n (%)	47 (58.0)	65 (79.3)	30 (38.5)	142 (58.9)
2 недели, n (%)	72 (88.9)	77 (93.9)	47 (60.3)	196 (81.3)
4 недели, n (%)	76 (93.8)	80 (97.6)	58 (74.4)	214 (88.8)
6 недель, n (%)	78 (96.3)	79 (96.3)	64 (82.1)	221 (91.7)
8 недель, n (%)	75 (92.6)	80 (97.6)	64 (82.1)	219 (90.9)
Последующее наблюдение через 2 недели, n(%) ^a	70/76 (92.1)	70/75 (93.3)	62/64 (96.9)	202/215 (94.0)
Последующее наблюдение через 4 недели, n(%) ^a	74/76 (97.4)	71/74 (95.9)	60/62 (96.8)	205/212 (96.7)

^a Знаменатели отличались от числа пациентов в популяции для полного анализа, поскольку из него были исключены пациенты, потерянные для последующего наблюдения.

ТАБЛИЦА 5 Нежелательные явления в трех группах

НЯ	Группа, получавшая низкие дозы (n = 81)		Группа, получавшая высокие дозы (n = 82)		Контрольная группа (n=78)	
	Кол-во пациентов (%)	Кол-во раз	Кол-во пациентов (%)	Кол-во раз	Кол-во пациентов (%)	Кол-во раз
НЯ						
Инфекция верхних дыхательных путей	4 (4.9)	4	2 (2.4)	2	1 (1.3)	1
Тошнота	4 (4.9)	5	2 (2.4)	2	0	0
Диарея	0	0	3 (3.7)	3	1 (1.3)	1
Головокружение	3 (3.7)	3	2 (2.4)	2	1 (1.3)	3
Сыпь	3 (3.7)	3	1 (1.2)	1	3 (3.8)	3
Усталость	3 (3.7)	3	1 (1.2)	1	2 (2.6)	3
Дискомфорт в животе	3 (3.7)	3	1 (1.2)	2	0	0
Вздутие живота	2 (2.5)	2	4 (4.9)	6	3 (3.9)	3
Гипестезия	1 (1.2)	1	0	0	3 (3.9)	4
СНЯ ^a	3 (3.7)	3	6 (7.3)	6	6 (7.7)	6
Инфекция желчных путей	0	0	0	0	1 (1.3)	1
Инфекция верхних дыхательных путей	1 (1.2)	1	0	0	0	0
Туберкулез	0	0	2 (2.4)	2	3 (3.8)	3
Беременность	1 (1.2)	1	0	0	0	0
Кишечная непроходимость	1 (1.2)	1	0	0	0	0
Головокружение	0	0	1 (1.2)	1	0	0
Кистозные поражения	0	0	1 (1.2)	1	0	0
Холецистит	0	0	1 (1.2)	1	1 (1.3)	1
Остеоартроз позвоночника	0	0	0	0	1 (1.3)	1
Воспаление легких	0	0	1 (1.2)	1	0	0

Сокращения: НЯ - нежелательные явления; СНЯ - серьезные нежелательные явления.

^a Все СНЯ привели к госпитализации.

При анализе подгрупп бициклол был эффективен как у пациентов мужского, так и у женского пола. У мужчин и женщин может наблюдаться различия подверженность ЛПП, вызванным различными лекарственными средствами. Например, женщины более подвержены поражению печени, связанному с галотаном, флулоксацилином, изониазидом, нитрофурантоином, хлорпромазином или эритромицином, в то время как мужчины подвержены повышенному риску поражения печени, вызванного азатиоприном.^{40,41} В недавнем исследовании было показано, что пациенты женского пола с ЛПП имеют худшие клинические исходы.⁴²

В настоящем исследовании все подгруппы пациентов с сопутствующими заболеваниями ≤ 1 , 2 и ≥ 3 получили пользу от лечения бициклолом. Сообщалось, что индекс коморбидности Чарлсона, превышающий 2, независимо ассоциируется с 6-месячной смертностью у пациентов с подозрением на ЛПП.⁴³ Для пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями лечение сопутствующих заболеваний имеет важное значение. Настоящее исследование показало, что лечение бициклолом было эффективным для таких пациентов из группы высокого риска. Польза от схем приема бициклола как в низких, так и в высоких дозах наблюдалась у всех пациентов, независимо от

возраста, пола, наличия туберкулеза и сопутствующих заболеваний, что указывает на надежность и превосходство бициклола.

Анализ подгрупп показал, что лечение бициклолом привело к быстрому выздоровлению пациентов с уровнем АЛТ > в 5 раз ВГН. Уровень АЛТ > в 5 раз ВГН, недавно был рекомендован в качестве порогового значения для диагностики ЛПП,² и ограниченное число исследований было сосредоточено на ведении таких пациентов. Около 90% пациентов, получавших низкие или высокие дозы бициклола, выздоровели после 8 недель лечения, в то время как в контрольной группе через 8 недель выздоровели только две трети пациентов. Таким образом, бициклол может способствовать ремиссии ЛПП у пациентов с уровнем АЛТ > в 5 раз ВГН.

В настоящем исследовании НЯ и нежелательные лекарственные реакции были одинаковыми в трех группах. Показатели прекращения приема также были одинаковыми в трех группах. Никаких новых сигналов по безопасности по сравнению с уже известными для бициклола обнаружено не было.^{23-26,38,44}

Данное исследование имело несколько ограничений. Во-первых, период последующего наблюдения был относительно коротким, и результаты лечения в долгосрочной перспективе не проверялись. В рамках продолжающегося исследования фазы III пациенты будут наблюдаться в последующем до 6 месяцев после 8 недель лечения. Во-вторых, размер выборки был относительно небольшой. Поэтому для подтверждения наших выводов требуется крупномасштабное исследование. В-третьих, пациенты с очень тяжелым поражением печени, у которых был потенциал прогрессирования до ОПН, не были вовлечены в это исследование, а пациенты с более тяжелым ЛПП будут включены в текущее исследование фазы III. Наконец, доля пациентов с гепатоцеллюлярным типом поражения печени в этом исследовании составила 92,5%, что выше, чем в других регистровых клинических исследованиях ЛПП (54%-57%),^{42,45} что, вероятно, было связано с различными критериями отбора. В настоящее исследование были включены пациенты с уровнем АЛТ >3 × ВГН, а критерий для определения уровней ЩФ установлен не был. Необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности и безопасности бициклола у большей популяции пациентов с ЛПП, включая большее число пациентов с холестатическим и смешанным поражением печени.

В заключение следует отметить, что бициклол в дозах 25 и 50 мг ТРД показал многообещающую эффективность и контролируемые показатели безопасности при лечении идиосинкразического острого ЛПП. Из них бициклол в дозе 50 мг ТРД может обеспечить более высокую эффективность при аналогичных показателях безопасности, чем бициклол в дозе 25 мг ТРД. Для проверки результатов текущего РКИ следует провести исследование фазы III с большим объемом выборки.

БЛАГОДАРНОСТИ

Нет.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что конфликта интересов нет.

ПОЛОЖЕНИЕ ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ЭТОГО

Данное исследование было одобрено этическими комитетами всех участвующих центров. Применяемые процедуры соответствовали этическим стандартам ответственного комитета по экспериментам на людях и Хельсинкской декларации 1975 года с поправками от 1983 году.

ЗАЯВЛЕНИЕ О СОГЛАСИИ ПАЦИЕНТА

Письменное информированное согласие было получено от всех пациентов.

РАЗРЕШЕНИЕ НА ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ МАТЕРИАЛОВ ИЗ ДРУГИХ ИСТОЧНИКОВ

Не применяется.

ЗАЯВЛЕНИЕ О ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ ДАННЫХ

По любому обоснованному запросу авторы соглашаются предоставить наборы данных, использованные и/или проанализированные в ходе текущего исследования, которые имеются у соответствующего автора.

Открытый идентификатор исследователей

Цзин Тан  <https://orcid.org/0000-0002-6048-9173>

Цин Се  <https://orcid.org/0000-0002-2582-8803>

Цзюнь Чен  <https://orcid.org/0000-0002-9744-792X>

Вэнь Се  <https://orcid.org/0000-0002-7314-8175>

Лэн Ху  <https://orcid.org/0000-0001-8481-0841>

Йимин Мао  <https://orcid.org/0000-0002-2928-3425>

ЛИТЕРАТУРА

- Zimmerman HJ. Drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis* 2000;4:73–96, vi.
- EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019;70:1222–1261.
- Shen T, Liu Y, Shang J, et al. Incidence and etiology of drug-induced liver injury in mainland China. *Gastroenterology* 2019;156:2230–2241.e2211.
- Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:3–17.
- Andrade RJ, Chalasani N, Björnsson ES, et al. Drug-induced liver injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:58.
- Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1419–1425.
- Li X, Tang J, Mao Y. Incidence and risk factors of drug-induced liver injury. *Liver Int*. 2022.
- Reuben A, Tillman H, Fontana RJ, et al. Outcomes in adults with acute liver failure between 1998 and 2013: an observational cohort study. *Ann Intern Med*. 2016;164:724–732.
- Yu YC, Mao YM, Chen CW, et al. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. *Hepatol Int*. 2017;11:221–241.
- Chalasani NP, Maddur H, Russo MW, Wong RJ, Reddy KR. ACG clinical guideline: diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2021;116:878–898.
- Devarbhavi H, Aithal G, Treeprasertsuk S, et al. Drug-induced liver injury: Asia Pacific Association of Study of Liver consensus guidelines. *Hepatol Int*. 2021;15:258–282.
- Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology*. 2010;51:2040–2048.
- Björnsson ES, Bergmann O, Jonasson JG, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: response to corticosteroids and lack of relapse after cessation of steroids. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:1635–1636.
- Huffman BM, Kottschade LA, Kamath PS, Markovic SN. Hepatotoxicity after immune checkpoint inhibitor therapy in melanoma: natural progression and management. *Am J Clin Oncol*. 2018;41:760–765.
- Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017;5:95.

16. Miller ED, Abu-Sbeih H, Styskel B, et al. Clinical characteristics and adverse impact of hepatotoxicity due to immune checkpoint inhibitors. *Am J Gastroenterol.* 2020;115:251-261.
17. De Martin E, Michot JM, Papouin B, et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *J Hepatol.* 2018;68:1181-1190.
18. Gauci ML, Baroudjian B, Zeboulon C, et al. Immune-related hepatitis with immunotherapy: are corticosteroids always needed? *J Hepatol.* 2018;69:548-550.
19. Wree A, Dechene A, Herzer K, et al. Steroid and ursodesoxycholic acid combination therapy in severe drug-induced liver injury. *Digestion.* 2011;84:54-59.
20. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology.* 2009;137(856-864):864.e851.
21. Niu H, Sanabria-Cabrera J, Alvarez-Alvarez I, et al. Prevention and management of idiosyncratic drug-induced liver injury: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Pharmacol Res.* 2021;164:105404.
22. 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.
23. Liu GT. Bicyclol: a novel drug for treating chronic viral hepatitis B and C. *Med Chem.* 2009;5:29-43.
24. 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.
25. Li X, Zhou J, Chen S, et al. Role of bicyclol in preventing chemotherapeutic agent-induced liver injury in patients over 60 years of age with cancer. *J Int Med Res.* 2014;42:906-914.
26. 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.
27. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs—I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol.* 1993;46:1323-1330.
28. Benichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs—II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol.* 1993;46:1331-1336.
29. 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.
30. 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; quiz 967.
31. Hayashi PH, Fontana RJ. Clinical features, diagnosis, and natural history of drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis.* 2014;34:134-144.
32. Danan G, Teschke R. Roussel uclaf causality assessment method for drug-induced liver injury: present and future. *Front Pharmacol.* 2019;10:853.
33. Gundermann KJ, Gundermann S, Drozdzik M, Mohan Prasad VG. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clin Exp Gastroenterol.* 2016;9:105-117.
34. Maev IV, Samsonov AA, Palgova LK, et al. Effectiveness of phosphatidylcholine in alleviating steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease and cardiometabolic comorbidities (MANPOWER study). *BMJ Open Gastroenterol.* 2020;7:e000341.
35. Cao M, Li X, Zhang B, et al. The effect of polyene phosphatidylcholine intervention on nonalcoholic steatohepatitis and related mechanism. *Am J Transl Res.* 2016;8:2325-2330.
36. Liu YH, Da RF, Xu HB, Jiang YY, Xie HP. Therapeutic efficacy of polyene phosphatidylcholine in patients with anti-tuberculosis agents-induced liver injury. *J Prac Hepatol.* 2021;24:228-231.
37. Lei X, Zhang J, Xu Q, et al. Exploring the efficacy and safety of polyene phosphatidylcholine for treatment of drug-induced liver injury using the Roussel Uclaf causality assessment method: a propensity score matching comparison. *J Int Med Res.* 2021;49:3000605211039810.
38. Li H, Liu NN, Peng ZG. Effect of bicyclol on blood biomarkers of NAFLD: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2020;10:e039700.
39. 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.
40. de Abajo FJ, Montero D, Madurga M, García Rodríguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;58:71-80.
41. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis.* 2002;22:145-155.
42. Stephens C, Robles-Diaz M, Medina-Caliz I, et al. Comprehensive analysis and insights gained from long-term experience of the Spanish DILI Registry. *J Hepatol.* 2021;75:86-97.
43. Ghabril M, Gu J, Yoder L, et al. Development and validation of a model consisting of comorbidity burden to calculate risk of death within 6 months for patients with suspected drug-induced liver injury. *Gastroenterology* 2019;157:1245–1252.e1243.
44. Shang W, Feng Y, Li J, et al. Effect of bicyclol tablets on drug induced liver injuries after kidney transplantation. *Open Med (Wars).* 2017;12:62-69.
45. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study. *Gastroenterology* 2015;148:1340–1352.e1347.

ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Дополнительную вспомогательную информацию можно найти в онлайн-версии статьи на веб-сайте издательства.

Как цитировать настоящую статью: Тан Ц, Гу Ц, Чу Н и др. Эффективность и безопасность бициклола для лечения пациентов с идиосинкразическим острым лекарственным поражением печени: многоцентровое рандомизированное исследование II фазы. *Liver Int* 2022;00:1-11. Дата выдачи: [10.1111/liv.15290](https://doi.org/10.1111/liv.15290)