

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

Ефективність та безпека біциклолу для лікування пацієнтів з ідіосинкразичним гострим ураженням печінки: багатоцентрове рандомізоване дослідження II фази

Цзітін Тан¹ | Цзінь Гу² | Найхуей Чу³ | Ю Чен⁴ | Юнлянь Ван⁵ | Дунін Сюэ⁶ | Цін Се⁷ | Лей Лі⁸ | Цзаосянь Мей⁹ | Сяоцзінь Ван¹⁰ | Цзюнь Лі¹¹ | Цзюнь Чень¹² | І Лі¹³ | Чанцінь Ян¹⁴ | Інсінь Ван¹⁴ | Цзя Шан¹⁵ | Вень Се¹⁶ | Пен Ху¹⁷ | Дунлянь Лі¹⁸ | Лімін Чжао¹⁹ | Пей Лань¹⁹ | Чень Ван¹⁹ | Ченвей Чен¹⁰ | Імінь Мао¹

¹ Відділення гастроентерології та гепатології Шанхайського інституту хвороб органів травлення, лікарня Ренджі, медичний факультет Шанхайського університету Цзяо Тонг, Шанхай, Китай

² Відділення туберкульозу Шанхайського пульмонологічного госпіталю, Шанхай, Китай

³ Відділення туберкульозу Пекінської торакальної лікарні Московського медичного університету, Пекін, Китай

⁴ Відділення туберкульозу Хенаньської інфекційної лікарні (Шоста народна лікарня Чженчжоу), Чженчжоу, Хенань, Китай

⁵ Відділення туберкульозу, Перша афілійована лікарня Сінсянського медичного університету, Вейхуей, Хенань, Китай

⁶ Відділення інфекційних захворювань Шанхайської центральної районної лікарні Путо, Шанхай, Китай

⁷ Відділення інфекційних захворювань, лікарня Жуйцзінь, медичний факультет Шанхайського університету Цзяотун, Шанхай, Китай

⁸ Відділення інфекційних захворювань, Перша афілійована лікарня Університету науки і техніки Китаю, Хефей, Китай

⁹ Відділення туберкульозу, Тяньцзіньська лікарня

¹⁰ Центр захворювань печінки Військово-морського госпіталю 905, Шанхай, Китай

¹¹ Відділення інфекційних захворювань, лікарня провінції Цзянсу, Нанкін, Китай

¹² Відділення захворювань печінки, Третя народна лікарня Шеньчжень, Друга афілійована лікарня Південного університету науки і техніки, Шеньчжень, Гуандун, Китай

¹³ Відділення інфекційних захворювань, Друга лікарня Сянья Центрального Південного університету, Чаншан, Китай

¹⁴ Відділення гастроентерології, лікарня Тунці Університету Тунці, Шанхай, Китай

¹⁵ Відділення інфекційних захворювань, Народна лікарня провінції Хенань, Чженчжоу, Хенань, Китай

¹⁶ Центр захворювань печінки, Пекінська лікарня Дітань, Столичний медичний університет, Пекін

¹⁷ Відділення інфекційних захворювань, Друга афілійована лікарня Чунцинського медичного університету, Чунцінь, Китай

¹⁸ Відділення гепатобілярних захворювань, 900-й госпіталь Об'єднаних сил матеріально-технічної підтримки НВАК, Фуцзянь, Китай

¹⁹ Фармацевтична фабрика Beijing Union, Пекін, Китай

Адреса для кореспонденції

Імін Мао, відділення гастроентерології та гепатології Шанхайського інституту хвороб органів травлення, лікарня Женьцзі, медична школа, Шанхай Цзяо Тонг

Анотація

Передумови та цілі: докази застосування біциклолу при лікарському ураженні печінки (ЛПП) обмежені. Метою цього дослідження було вивчення ефективності та безпеки біциклолу при гострому ЛПП.

Скорочення: НЛР – небажані лікарські реакції; АЛБ – альбумін; ЛФ – лужна фосфатаза; АЛТ – аланінамінотрансфераза; АСТ – аспартатамінотрансфераза; КАМ – комплементарна та альтернативна медицина; ДІ – довірчий інтервал; ЦМВ – цитомегаловірус; Кр – креатинін; КОГ – китайське товариство гепатології; ПБІЛ – прямий білірубін; ЛПП – лікарське ураження печінки; ВЕБ – вірус Епштейна-Барра; ГТТ – гамма-глутамілтранспептидазу; ГЛО – глобулін; ВГА – вірус гепатиту А; ВГВ – вірус гепатиту В; ГЦК – гепатоцелюлярна карцинома; ВГС – вірус гепатиту С; ВГЕ – вірус гепатиту Е; ВІЛ – вірус імунодефіциту людини; МНО – міжнародне нормалізоване ставлення; ПТВ – протромбіновий час; РКД – рандомізовані контрольовані дослідження; RUCAM – метод оцінки причинно-наслідкового зв'язку Roussel Uclaf; СО – стандартне відхилення; ТБ – туберкульоз; ОЖК – загальна жовчачна кислота; ОБІЛ – загальний білірубін; ТКМ/РДД – традиційна китайська медицина/рослинні та дієтичні добавки; ТРД – тричі на день; ПРО – загальний білок; ВГН – верхня межа норми.

Цзітін Тан, Цзінь Гу і Найхуей Чу зробили рівний внесок у дослідження.

© 2022 John Wiley & Sons A/S. Опубліковано компанією John Wiley & Sons Ltd.

wileyonlinelibrary.com/journal/liv | 1

"Liver International". 2022;00:1-11.

Університет, Шанхай, 200001, Китай.
 Ел.пошта: maoyu11968@163.com
 Ченвей Чен, Центр захворювань
 печінки Військово-морського госпіталю
 905, Шанхай 200235, Китай.
 Електронна пошта: csw2@163.com

Інформація про фінансування

Ця робота була підтримана великим проектом Національного плану тринадцятої п'ятірки [номер гранту 2017ZX09304016], Національним фондом природничих наук Китаю [номери грантів 81670524, 81970513], Фондом клінічних досліджень, інновацій та розвитку лікарні Женьцзі, Медичної школи Шанхайського університету Цзяо Тонг [номер гранту PY120-05 Імін Мао] та великим проектом Національного плану 1001 - 003-023 для Лімін Чжао].

Відповідальний редактор: Лука

Методи: це було багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе з подвійною імітацією, активно контрольоване дослідження переваги II фази. Пацієнти з ідіосинкразичним гострим ЛПП були рандомізовані у співвідношенні 1:1:1 на групи біциклолу у низьких дозах (25 мг на день [ТРД]), біциклола у високих дозах (50 мг ТРД) та групу, що приймає поліенфосфатидилхоліну (контрольна група). Первинною кінцевою точкою було зниження рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) у сироватці крові порівняно з вихідним рівнем після лікування протягом 4 тижнів.

Результати: загалом, у популяцію для повного аналізу був включений 241 пацієнт, при цьому 81, 82 і 78 пацієнтів відповідно входили до груп біциклолу у низьких дозах, біциклолу у високих дозах та контрольної групи. Рівні АЛТ знизилися в різних групах (-249,2 ± 151,1, -273,6 ± 203,1 та -180,8 ± 218,2 од/л у групах біциклола у низьких дозах, біциклола у високих дозах та контрольній групі відповідно, $p < ,001$ в обох групах, які отримували біциклол, порівняно з контрольною групою). Показники нормалізації АЛТ на 1, 2, 4, 6 і 8 тижнях були вищими в групах, які отримували біциклол, ніж у контрольній групі ($p = ,002$ на 1 тижні і всі $p < ,001$ на 2, 4, 6 і 8 тижнях відповідно). Середній час до нормалізації АЛТ у групах біциклолу у низьких дозах, біциклолу у високих дозах та контрольній групі становив 29, 16 та 43 дні відповідно.

Небажані явища, серйозні небажані явища та небажані лікарські реакції були однаковими у різних групах.

Висновки: біциклол (25 та 50 мг ТРД) виявився ефективним та безпечним для лікування ідіосинкразичного гострого ЛПП, при цьому біциклол у дозі 50 мг ТРД показав більш високу ефективність.

Реєстраційний номер дослідження: www.Clinicaltrials.gov (реєстраційний № NCT02944552).

КЛЮЧОВІ СЛОВА

біциклол, лікарська поразка печінки, рандомізоване клінічне дослідження

1 | ВСТУП

Лікарське ураження печінки (ЛПП) може призвести до гострого гепатиту 1 або гострої печінкової недостатності (ОПН).² У Китаї щорічний показник ЛПП, за оцінками, становив 23,80 на 100 000 осіб. впливу потенційних гепатотоксичних препаратів, генетичних та негенетичних факторів ризику та адаптивних механізмів репарації.^{4,5} ЛПП класифікується як ідіосинкразичний або вроджений. Идиосинкразическое ЛПП рідко зустрічається серед населення целом,^{6,7} тоді як у вроджене ЛПП припадає майже половина випадків гострої печінкової недостатності у країнах і Сполучених Штатах.⁸

В даний час, за винятком запобігання впливу збудників,^{2,9-11} відсутні ефективні та безпечні підходи до лікування ідіосинкразичного ЛПП. Що стосується застосування кортикостероїдів для лікування ЛПП, то пацієнтам з лікарсько-індукованим аутоімунним гепатитом^{12,13} та гепатотоксичністю, спричиненою інгібіторами імунних контрольних точок¹⁴, застосування кортикостероїдів зазвичай може бути корисним. Тим не менш, дані про ефективність кортикостероїдів для лікування гострої ниркової недостатності, спричиненої ЛПП, мізерні та суперечливі. мета-аналіз двох рандомізованих контрольованих досліджень показав (РКІ), що застосування NAC у дорослих пацієнтів з гострою нирковою недостатністю, пов'язаною з ідіосинкразичним ЛПП, не покращувало показники загальної виживаності (ОВ).²¹ Для прискорення кліренсу лефлуноміду був рекомендований холестирамін. Тим не менш, немає жодних доказів, що підтверджують,

Короткий виклад

Обидві схеми прийому біциклолу в дозі 25 та 50 мг ТРД показали перспективну ефективність та контрольовані показники безпеки при лікуванні ідіосинкразичного гострого лікарського ураження печінки. Біциклол у дозі 50 мг ТРД може забезпечити більш високу ефективність, ніж біциклол у дозі 25 мг ТРД за аналогічних показників безпеки.

що холестирамін може прискорювати відновлення при ЛПП.^{2,5} Таким чином, в даний час у РКД вивчається лише кілька препаратів з акцентом на лікування ЛПП, і прогрес досліджень у лікуванні гострого ЛПП повільний. Було виявлено значний інтерес до виявлення ефективних препаратів на лікування ЛПП. Біциклол, гепатопротекторний та протизапальний препарат, схвалений у Китаї з 2001 року, може пригнічувати експресію та активність кількох запальних факторів, індукованих ураженням печінки, знімати оксидативний стрес, інгібувати апоптоз гепатоцитів, стабілізувати плазматичну мембрану функціонування ядерної ДНК печінки.²² Він використовувався для лікування підвищення рівня амінотрансферази у пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом.²³ Попередні дослідження показали, що біциклол може запобігати або зменшувати частоту розвитку ЛТП у пацієнтів з туберкульозом (ТБ).²⁴ ЛПП у літніх онкологічних хворих, які отримують хімотерапію.²⁵ У пацієнтів з ураженням печінки, викликаним прийомом статинів, лікування біциклолом

протягом 4 тижнів може значно знизити рівень аланінамінотрансферази (АЛТ).²⁶ Тим не менш, у цих дослідженнях використовувалися різні діагностичні критерії для ЛПП і були виявлені методологічні недоліки.²¹ Обмеження в плануванні досліджень послабили ефективність їх висновків. Таким чином, ефективність біциклола при лікуванні ЛПП потребує всебічного роз'яснення.

Тому нами було проведено дане РКІ для з'ясування, чи були різні дози (25 і 50 мг, три рази на день [ТРД]) біциклолу ефективніше за поліенфосфатидилхолін (ПФГ), найбільш часто використовуваного гепатопротекторного засобу в Китаї, у зниженні рівня АЛТ у сироватці крові у пацієнтів з ідіосинкразичним гострим ЛПП.

2 | МЕТОДИ

2.1 | План дослідження і пацієнти

Це було багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, з подвійною імітацією, активно контрольоване дослідження переваги фази II з підбором дози, в якому брали участь пацієнти з діагнозом ідіосинкразичний гострий ЛПП, які були госпіталізовані до 17 медичних центрів Китаю¹ з 2 червня. ПФГ використовувався як активний контроль у цьому дослідженні відповідно до рекомендацій Центру оцінки лікарських засобів (ЦОЛК) Національного управління з виробів медичного призначення (НУІМН). Курс пероральної терапії тривав 4-8 тижнів. Лікування припинялося, якщо рівень АЛТ нормалізувався через 4-6 тижнів; в іншому випадку лікування тривало максимум 8 тижнів. Пацієнти спостерігалися надалі через 2 та 4 тижні після припинення лікування. Це дослідження було схвалено етичними комітетами всіх центрів, що беруть участь. Процедури відповідали етичним стандартам відповідального комітету з експериментів на людях та Гельсінської декларації 1975 року з поправками від 1983 року. Письмова поінформована згода була отримана від усіх учасників. Дослідження було зареєстровано на Clinicaltrials.gov (реєстраційний № NCT02944552).

Критерії включення були такими: (i) пацієнти жіночої чи чоловічої статі віком 18-75 років; (ii) пацієнти з рівнем АЛТ у сироватці крові, що у 3-20 разів перевищує верхню межу норми (ВГН), при рівні загального білірубіну (ОБІЛ) $\leq 2 \times$ ВГН⁹; (iii) пацієнти з діагнозом ідіосинкразичний гострий ЛПП відповідно до методу оцінки причинно-наслідкового зв'язку Roussel Uclaf (RUCAM),^{27,28} при цьому пацієнти, у кого бали за шкалою RUCAM були ≥ 6 балів, були набрані безпосередньо, а пацієнти з 3-5 балами були додатково розглянуті групою з трьох гепатологів, які мають досвід роботи з ЛПП (відповідно до методу експертних висновків для оцінки причинно-наслідкового зв'язку 29); (iv) пацієнти, у яких були виявлені відхилення у біохімічних показниках печінки протягом менше 90 днів; (v) пацієнти, які змогли зрозуміти протокол дослідження та підписали письмову форму поінформованої згоди.

Критеріями виключення були такі: (i) гостре ураження печінки, спричинене іншими захворюваннями (наприклад, вірусним гепатитом, алкогольною хворобою печінки та неалкогольною жировою хворобою печінки); (ii) ГНН або декомпенсоване захворювання печінки, такі як печінкова енцефалопатія, асцит, рівень альбуміну ≤ 35 г/л, збільшений протромбіновий час та міжнародне нормалізоване відношення (МНО) $> 1,5$; (iii) рівень креатиніну у сироватці крові $> 1,5$ разів ВГН; (iv) важкі або загрозові для життя захворювання серця, легень, головного

мозку, нирок або шлунково-кишкового тракту; (v) прийом лікарських засобів, які можуть вплинути на ефективність препарату, що досліджується; (vi) алергія або непереносимість досліджуваних препаратів; (vii) нездатність висловлювати скарги, як, наприклад, у разі психозу та тяжкого неврозу; (viii) погане дотримання пацієнтами інструкцій щодо прийому препарату або нездатність до співпраці; (ix) вагітні або годуючі жінки або жінки дітородного віку, які планували завагітніти; (x) участь в інших клінічних випробуваннях протягом останніх 3 місяців; (xi) одержання гепатопротекторних препаратів, відмінних від урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) або аденозилметіоніну, протягом 3 днів до включення до дослідження. У цьому дослідженні УДХК та/або аденозилметіонін були дозволені тільки пацієнтам з тяжким холестазом за рішенням дослідника.

Характер пошкодження печінки внаслідок ЛПП був класифікований на основі R-значення, розрахованого з використанням відхилень від норми рівня АЛТ та лужної фосфатази (ЩФ) при початковому прояві.

2.2 | Рандомізація та розподіл за групами

Пацієнти були випадково розділені 1:1:1 на групи, які отримували біциклол у низьких дозах, біциклол у високих дозах та контрольну групу. Статистики генерували випадкові числа методом блокової рандомізації (розмір блоку 6) з використанням програмного забезпечення SAS 9.2 (SAS Institute). Для приховування розподілу використовували послідовно пронумеровані контейнери з препаратами уніфікованого зовнішнього вигляду. Були використані подвійний сліпий метод та метод подвійної імітації, і дані щодо поділу на групи були замасковані для всіх учасників та дослідників.

2.3 | Процедура лікування

Пацієнти у групі біциклолу в низьких дозах отримували одну таблетку біциклолу (25 мг/таблетка), одну таблетку фіктивного біциклолу та дві капсули фіктивного ПФГ ТРД. Група, яка отримувала високі дози біциклолу, отримала дві таблетки біциклолу (25 мг/таблетка) та дві капсули фіктивного ПФХ ТРД. Пацієнти контрольної групи отримували дві таблетки фіктивного біциклолу та дві капсули ПФХ ТРД. Таблетки біциклола ("Beijing Union Pharmaceutical Factory", Пекін, Китай; 25 мг/таблетка), капсули ПФХ (Есенціале форте Н, "Sanofi Pharmaceutical Co., Ltd.", Пекін, Китай; 228 мг/капсула) і відповідні виготовлені тими ж виробниками, мали однаковий зовнішній вигляд, запах та смак. Застосування інших гепатопротекторних засобів, будь то традиційні китайські лікарські засоби або інші медикаментозні препарати, було заборонено.

2.4 | Кінцеві точки

Первинною кінцевою точкою було зниження рівня АЛТ у сироватці через 4 тижні після лікування порівняно з вихідним рівнем. Вторинними кінцевими точками були показники нормалізації АЛТ та аспартатамінотрансферази (АСТ); частка пацієнтів, у яких рівень АЛТ у сироватці

крові знизився >50% порівняно з відповідними вихідними рівнями; час від початку лікування до нормалізації АЛТ; зниження значення та швидкості зміни рівня АЛТ у сироватці крові через 1, 2, 4, 6 та 8 тижнів після початку лікування, а також через 2 та 4 тижні наступного спостереження порівняно з рівнем АЛТ у сироватці крові. Показниками безпеки були будь-які небажані явища. Усі НЯ оцінили визначення їх причинно-наслідкового зв'язку з досліджуваним препаратом. Були зареєстровані серйозні НЯ (СНЯ), небажані лікарські реакції та причини для корекції дози та відміни препарату. НЯ були закодовані відповідно до MedDRA, частота народження підсумовувалася відповідно до системно-органного класу (СОК) і переважними термінами (ПТ).

2.5 | Розрахунок розміру вибірки

Це було пошукове клінічне дослідження фази II. Коли ставлення лікувального ефекту до стандартного відхилення (СО) становило 0,5, вибірка з 64 учасників (для кожної групи) могла виявити різницю з ймовірністю 80% при α -рівні 0,05. Якщо відношення лікувального ефекту до ЗІ було >0,5, то можливість була б >80%. Враховуючи, що 20% пацієнтів могли відмовитись від участі у дослідженні або не з'явитися для подальшого спостереження під час дослідження, у кожну групу було розподілено по 80 учасників. Щоб вивчити залежність між дозою та ефектом препарату, пацієнти, які отримували біциклол, були розділені на групи з низькою і високою дозами, по 80 осіб у кожній групі, всього 240 учасників.

2.6 | Статистичний аналіз

Для аналізу результатів ефективності та безпеки лікування були використані популяція для повного аналізу (FAS) та популяція для аналізу безпеки (SAS) відповідно. Для обчислення даних, що відсутні, був використаний метод використання останнього документованого значення (LOCF). Крім того, для аналізу даних використовувалося програмне забезпечення SAS 9.4 (SAS Institute). Безперервні змінні представлені у вигляді середніх значень \pm СО та порівнювалися з використанням дисперсійного аналізу або критерію Краскела-Уолліса, залежно від обставин. p align="justify"> Категоріальні змінні виражені в числах (відсотках) і порівнювалися з використанням критерію χ^2 -квадрат або точного критерію Фішера, залежно від обставин. Криві виживання були побудовані з використанням методу Каплана-Мейєра. Було проведено процедуру регресії Коксу для отримання коефіцієнтів ризику (КР) та 95% довірчих інтервалів (ДІ). Первинна кінцева точка була проаналізована з використанням коваріаційного аналізу (ANCOVA), і були розраховані відмінності в ефективності та 95% ДІ між групою біциклолу у низьких або високих дозах та контрольною групою. Коваріату, включена в ANCOVA, являла собою базовий рівень АЛТ, а фіксованими факторами були розподіл за групами та центри, що беруть участь. ANCOVA також використовувалася для аналізу змін рівня АЛТ у сироватці від початкового рівня до 4 тижнів лікування. Усі статистичні тести були двосторонніми, і значення $p < 0,05$ вважалися статистично значущими.

3 | РЕЗУЛЬТАТИ

3.1 | Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів на вихідному рівні

Усього було обстежено 359 пацієнтів із 17 центрів, і 115 пацієнтів було виключено або відкликали свою згоду. Зрештою 244 пацієнти були випадково розподілені за трьома групами. Крім того, 241 і 202 учасники були включені до FAS та населення для аналізу за протоколом (PPS), відповідно і 241 учасник був включений до SAS (Рис. 1). У FAS були представлені такі результати, оскільки результати PPS відповідали результатам FAS.

Середній вік 241 пацієнта становив $43,4 \pm 15,1$ (діапазон від 18,3 до 74,8) років. Крім того, 98,3% (237/241) пацієнтів належали до етнічної групи хань. Серед них було 136 (56,4%) пацієнтів чоловічої статі. Середня маса тіла та індекс маси тіла (ІМТ) склали $63,0 \pm 11,8$ кг та $22,4 \pm 3,3$ кг/м² відповідно. Вихідні характеристики пацієнтів, включаючи вік, етнічну приналежність, стать, ІМТ, алергічний статус та споживання алкоголю, були зіставні між трьома групами (всі $p > 0,05$). Між трьома групами не було виявлено суттєвої різниці у характері ушкодження печінки внаслідок ЛПП ($p = ,098$). Лікарськими засобами, найбільш часто підозрюваними у викликанні ЛПП у трьох групах, були антимікробні засоби, частота народження яких склала 77,78%, 73,17% і 76,92% у групі біциклола у низьких дозах, групі біциклола у високих дозах та контрольній групі відповідно ($p = 765$). На малюнку S1 показано розподіл передбачуваних лікарських засобів, що використовуються пацієнтами з ідіосинкразичним гострим ЛТП. Істотних відмінностей у рівнях АЛТ ($p = ,861$) та АСТ ($p = ,822$) у сироватці крові на вихідному рівні між трьома групами (Таблиця 1) виявлено не було.

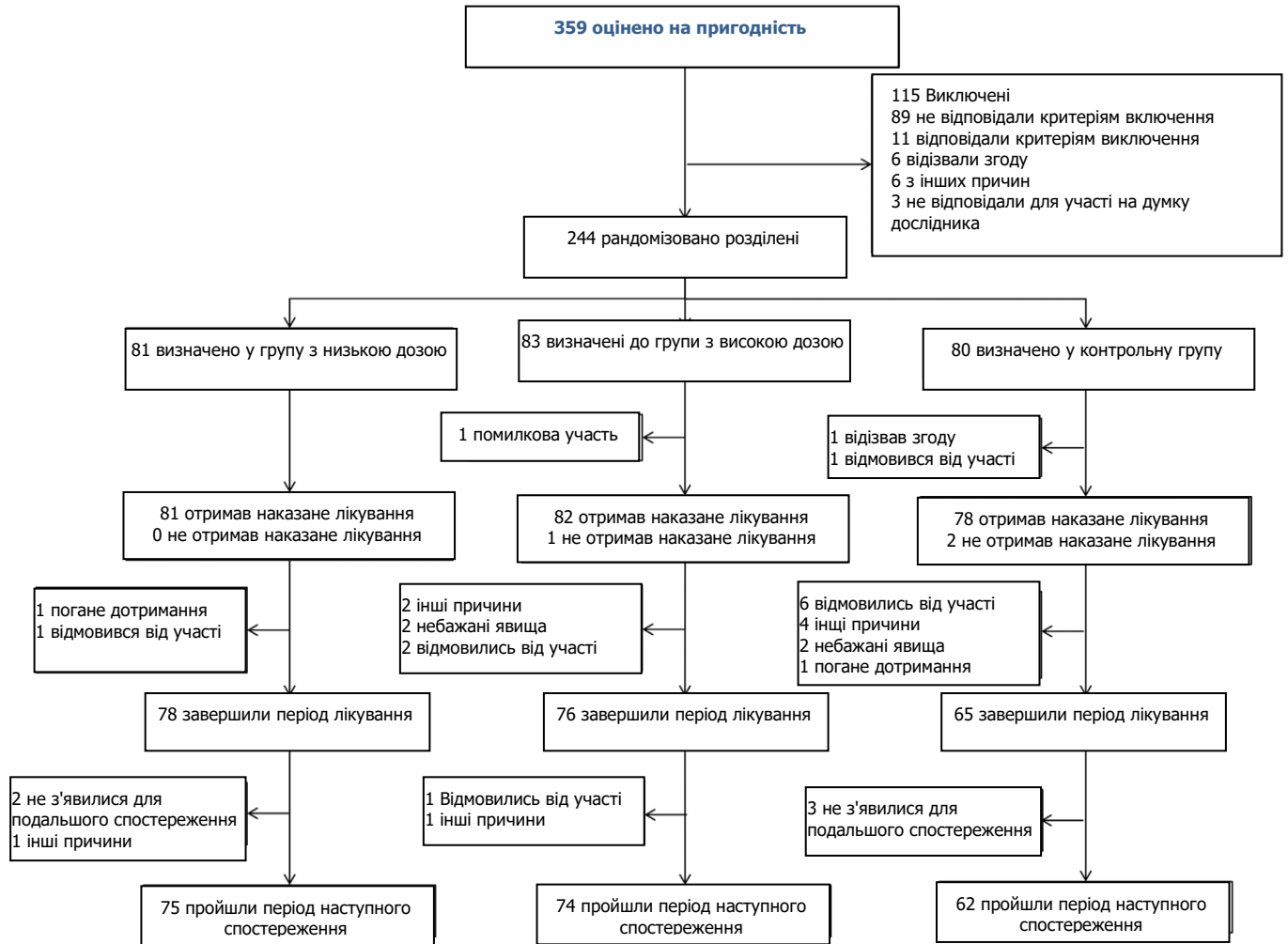
3.2 | Первична кінцева точка

Порівняно з вихідним рівнем АЛТ у сироватці крові рівні АЛТ у сироватці крові у групах біциклола у низьких дозах, біциклола у високих дозах та контрольній групі знизилися з $293,1 \pm 145,3$ до $43,9 \pm 40,3$ од/л, с $308,1 \pm 202,4$ до $34,5 \pm 43,6$ од/л та з $297,5 \pm 183,7$ до $116,6 \pm 156,3$ од/л відповідно після 4 тижнів лікування. Відносні зміни у трьох групах склали $-249,2 \pm 151,1$, $-273,6 \pm 203,1$ та $-180,8 \pm 218,2$ од/л відповідно (Таблиця 2). Після корекції за допомогою ANCOVA, зниження рівня АЛТ як у групах з низькими, так і у групах з високими дозами біциклола було вищим, ніж у контрольній групі ($p < ,0001$ і $p < ,0001$), в той час як зниження у групах з низькими та високими дозами біциклолу суттєво не відрізнялося ($p = ,4532$) (Таблиця 3).

3.3 | Вторинна кінцева точка

3.3.1 | Показники нормалізації АЛТ и АСТ

На 1, 2, 4, 6 і 8 тижнях як у групах з низькою, так і в групі з високою дозою біциклола спостерігалися вищі показники нормалізації АЛТ, ніж у контрольній групі, а у групі біциклола у високих дозах спостерігався вища



МАЛ. 1 Блок-схема.

швидкість нормалізації АЛТ, ніж у групі біциклола в низьких дозах ($p = .002$, $p < .001$, $p < .001$, $p < .001$ і $p < .001$ через 1, 2, 4, 6 і 8 тижнів відповідно) (2А). Однак показники нормалізації АСТ у трьох групах суттєво не відрізнялися ($p = .235$, $p = .352$, $p = .282$, $p = .814$ та $p = .867$ через 1, 2, 4, 6 та 8 тижнів відповідно) (Таблиця S2).

низьких дозах (відношення ризиків [OR]: 1,6; 95% ДІ: 1,11, 2,3) та високих дозах (OR: 3,9; 95% ДІ: 2,7, 5,7) було значно коротшим, ніж у контрольній групі, і час до нормалізації рівня АЛТ у групі біциклолу у високих дозах було найкоротшим (Рис. 3).

3.3.4 | Зниження рівня АЛТ у сироватці крові

3.3.2 | Частка пацієнтів, у яких рівень АЛТ у сироватці знизився > 50% порівняно з вихідним рівнем

Частка пацієнтів, у яких рівень АЛТ у сироватці крові знизився на >50% порівняно з вихідним рівнем у групах з низькою та високою дозами біциклола були вищими за відповідні показники в контрольній групі на 1, 2, 4, 6 та 8 тижнях. (Таблиця 4).

У пацієнтів як у групах з низькими, так і у групах з високими дозами біциклолу спостерігалось більш значне та швидке зниження рівня АЛТ у сироватці крові на 1, 2, 6 та 8 тижнях порівняно з такими у контрольній групі (Мал. S2 А). Аналогічним чином, темпи зниження рівня АЛТ у сироватці крові порівняно з вихідними рівнями у групах з низькою та високою дозами біциклолу були вищими, ніж у контрольній групі (Таблиця S3).

Зміни рівнів ЛФ, ОБІЛ, гамма-глутамілтранспептидази (ГГТ) та альбуміну (АЛБ) узагальнені в Таблиці S6.

3.3.3 | Час до нормалізації рівня АЛТ

Середній час до нормалізації рівня АЛТ у групах біциклолу у низьких дозах, біциклолу у високих дозах та контрольній групі становив 29, 16 та 43 дні відповідно. Час до нормалізації рівня АЛТ у групах біциклолу в

3.4 | Аналіз підгруп

Серед пацієнтів з рівнем АЛТ > у 5 разів ВГН на початковому рівні, показники нормалізації АЛТ на 8-му тижні можуть бути

ТАБЛИЦЯ 1 Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів

Характеристики	Група, яка отримувала низькі дози (n = 81)	Група, яка отримувала високі дози (n = 82)	Контрольна група (n=78)	Всього (n = 241)	значення p
Вік (роки)					.320
Середнє значення ± CO	45.1 ± 15.5	41.6 ± 15.0	43.5 ± 14.6	43.4 ± 15.1	
Медіана (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)	
Етнічна приналежність, n (%)					.399
Хань	79 (97.5)	82 (100.0)	76 (97.4)	237 (98.3)	
Інші	2 (2.5)	0	2 (2.6)	4 (1.7)	
Стать, n (%)					.753
Чоловіча	43 (53.1)	48 (58.5)	45 (57.7)	136 (56.4)	
Жіноча	38 (46.9)	34 (41.5)	33 (42.3)	105 (43.6)	
ІМТ (кг/м ²)					.575
Середнє значення ± CO	22.4 ± 3.4	22.2 ± 3.5	22.7 ± 3.0	22.4 ± 3.3	
Медіана (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)	
Алергія в анамнезі, n (%)					.662
Так	11 (13.6)	11 (13.4)	14 (18.0)	36 (14.9)	
Лікарська алергія	11 (13.6)	7 (8.5)	9 (11.5)	27 (11.2)	
Інші	0	4 (4.9)	5 (6.4)	9 (3.7)	
Немає	70 (86.4)	71 (86.6)	64 (82.1)	205 (85.1)	
Споживання алкоголю, n(%)					.234
Так	2 (2.5)	3 (3.7)	0	5 (2.1)	
Ні	76 (93.8)	79 (96.4)	75 (96.2)	230 (95.4)	
Не встановлено	3 (3.7)	0	3 (3.9)	6 (2.5)	
Бали 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 ураження печінки, n (%)					.098
Гепатоцелюлярний	71 (87.7)	79 (96.3)	73 (93.6)	223 (92.5)	
Холестатичний або змішаний	10 (12.4)	3 (3.7)	5 (6.4)	18 (7.5)	
АЛТ в сировотці крові (од/л) на початковому рівні					.861
Середнє значення ± CO	293.1 ± 145.3	308.1 ± 202.4	297.5 ± 183.7		
Медіана (IQR)	267.0 (184.0, 364.0)	246.0 (203.0, 344.0)	233.5 (175.0, 332.0)		
АСТ в сировотці крові (од/л) на початковому рівні					.822
Среднее значение ± CO	168.7 ± 102.7	163.6 ± 121.4	176.0 ± 147.7		
Медіана (IQR)	163.0 (94.0, 195.0)	127.5 (88.0, 186.0)	125.0 (76.0, 230.0)		
ЩФ в сировотці крові (од/л) на Початковому рівні					.054
Середнє значення ± CO	115.4 ± 87.1	95.8 ± 36.5	96.6 ± 33.3		
Медіана (IQR)	89.0 (68.5, 120.0)	91.0 (71.0, 113.5)	90.0 (74.8, 114.0)		
ОБІЛ в сировотці крові (од/л) на початковому рівні					.179
Середнє значення ± CO	12.4 ± 6.0	13.6 ± 7.1	14.4 ± 6.8		
Медіана (IQR)	11.0 (8.1, 14.8)	11.75 (8.0, 16.8)	13.1 (9.8, 17.7)		
Супутні препарати ^a	55 (67.9)	48 (58.5)	43 (55.1)	146 (60.6)	.134
Супутні хвороби, 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)	

ТАБЛИЦЯ 1 (продовження)

Характеристики	Група, що отримувала низькі дози (n = 81)	Група, що отримувала низькі дози (n = 82)	Контрольна група (n=78)	Всього (n = 241)	значення p
Найбільш поширений підозрюваний препарат					
Протимікробні засоби	63 (77.8)	60 (73.2)	60 (76.9)	183 (75.9)	.765
Протитуберкульозні засоби	48 (59.3)	52 (63.4)	48 (61.5)	148 (61.4)	
β-лактаміні антибіотики	4 (4.9)	0	1 (1.3)	5 (2.1)	
Інші ^b	11 (13.6)	8 (9.8)	11 (14.1)	30 (12.4)	

Скорочення: ЛФ - лужна фосфатаза; АЛТ, - аланінамінотрансфераза; АСТ – аспартаттрансфераза; ІМТ – індекс маси тіла; ІQR – міжквартильний діапазон; RUCAM – метод оцінки причинно-наслідкового зв'язку Roussel Uclaf; СО – стандартне відхилення; ОБІЛ - загальний білірубін.

а Супутніх препаратів, які порушують протокол, не було, і всі вони призначалися для лікування первинних захворювань та супутніх захворювань супутніх захворювань. Пацієнти, які приймали препарати, що порушували протокол, були виключені.

б Інші переважно включали макролідні антибіотики, хінолони та нестероїдні протизапальні препарати..

ТАБЛИЦЯ 2 Зміни рівня АЛТ у сироватці крові порівняно з вихідним рівнем до 4 тижнів після лікування у популяції для повного аналізу

	Група, що отримувала низькі дози (n = 81)	Група, що отримувала низькі дози (n = 82)	Контрольна група (n=78)	значення p
АЛТ у сироватці крові (Од/л) на початковому рівні				.8606
Середнє значення ± СО	293.1 ± 145.3	308.1 ± 202.4	297.5 ± 183.7	
Медіана (ІQR)	267.0 (184.0, 364.0)	246.0 (203.0, 344.0)	233.5 (175.0, 332.0)	
Рівень АЛТ у сироватці крові через 4 тижні (Од/л)				<.0001
Середнє значення ± СО	43.9 ± 40.3	34.5 ± 43.6	116.6 ± 156.3 ^{a,b}	
Медіана (ІQR)	33.0 (17.0, 54.0)	23.3 (14.0, 38.0)	61.5 (34.0, 110.0)	
Зміна рівня АЛТ у сироватці крові порівняно з вихідним рівнем (Од/л)				.0078
Середнє значення ± СО	-249.2 ± 151.1	-273.6 ± 203.1	-180.8 ± 218.2 ^{a,b}	
Медіана (ІQR)	-217.0 (-323.0, -148.0)	-210.5 (-306.0, -172.0)	-155.5 (-249.0, -96.0)	

Скорочення: АЛТ - аланінамінотрансфераза; ІQR – міжквартильний діапазон; СО – стандартне відхилення.

ар < ,05 у порівнянні з групою, яка отримувала низькі дози.

бр < ,05 у порівнянні з групою, яка отримувала високі дози.

ТАБЛИЦЯ 3 Інтервальна оцінка зниження рівня АЛТ у сироватці крові через 4 тижні після лікування порівняно з вихідними рівнями у популяції для повного аналізу

Метод найменших квадратів	Точечна оцінка (U/L)		95% ДІ (Од/л)	значення p
	У/L	95% ДІ (Од/л)		
Низька доза	-257.1	-286.0, -228.3		
Висока доза	-268.6	-296.6, -240.6		
Контрольна	-186.6	-214.6, -158.6		
Низька доза - контрольна	-70.5	-100.9, -40.1		<.0001
Висока доза - контрольна	-81.9	-112.3, -51.6		<.0001
Висока доза - низька доза	-11.4	-41.5, -18.6		.4532

Скорочення: ДІ - довірчий інтервал.

розраховані у 90,9% (40/44), 88,9% (40/45) та 66,7% (26/39) з тих, хто був у групі з низькими дозами, високими дозами та у контрольній групі відповідно (Таблиця S4 та Рис.2В). Як у групах з низькою, так і в групі з високою дозою біциклола спостерігалася більш значне та швидке зниження рівня АЛТ у сироватці крові порівняно з вихідним рівнем на 1, 2, 4, 6 та 8 тижнях (Рис. S2В). Крім того, у групі біциклолу у високих дозах спостерігалася більше зниження рівня АЛТ в

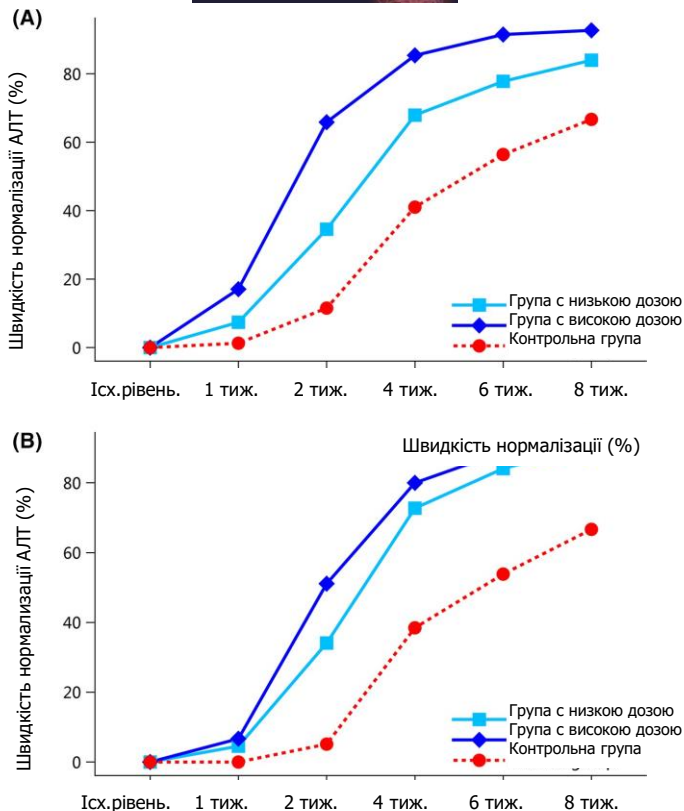
сироватці крові, ніж у групі біциклолу в низьких дозах та контрольній групі (Таблиця S5).

Рис. S3 показано, що схеми прийому біциклола як у низьких, так і у високих дозах приносили користь у більшості підгруп, включаючи вік, стать, наявність туберкульозу та кількість супутніх захворювань.

3.5 | Безпечність

Показники прояву НЯ склали 45,7%, 45,1% та 46,2% у групах з низькою дозою, високою дозою та контрольною групою відповідно (p = ,991). Небажані лікарські реакції мали місце у 12,4%, 12,2% та 14,1% пацієнтів у групах з низькою дозою, високою дозою та контрольною групою відповідно (p = ,924). Жодне із НЯ не призвело до смерті пацієнта. СНЯ спостерігалися у 3,7%, 7,3% та 7,7% пацієнтів у групах з низькою дозою, високою дозою та контрольною групою відповідно (p = ,512). Жоден із СНЯ був пов'язаний з досліджуванним препаратом.

Інфекція верхніх дихальних шляхів (4/81, 4,9%) та нудота (4/81, 4,9%) були найчастішими НЯ у групі біциклола у низьких дозах, у той час як здуття живота (4/82, 4, 9%) було найчастішим побічним ефектом у групі біциклолу у високих дозах. Гіпестезія, висипання, здуття живота, запаморочення та втома спостерігалися в основному в контрольній групі, частота кожного з цих НЯ склали 3,8% (Таблиця 5).



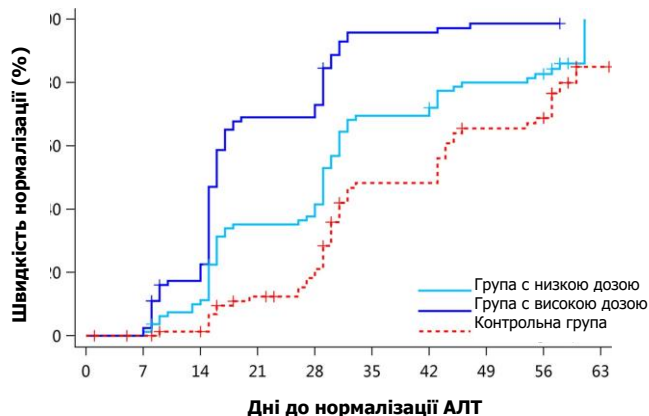
Мал. 2 (А) Показники нормалізації рівнів АЛТ при всіх відвідуваннях з використанням останнього документованого значення (LOCF) у популяції для повного аналізу (FAS). (В) Показники нормалізації рівня АЛТ при всіх відвідуваннях у пацієнтів, у яких рівень АЛТ у сироватці крові > 5 разів верхньої межі норми (ВГН) на початковому рівні FAS.

Частота виникнення НЯ, що призводять до дострокового виключення з дослідження, у групах з низькою дозою, високою дозою та контрольною групою становила 0%, 2,4% та 2,6% відповідно. Небажані лікарські реакції, що призводять до дострокового виключення з дослідження, спостерігалися у 0%, 1,2% та 2,6% учасників у групах з низькою дозою, високою дозою та контрольною групою відповідно.

4 | ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Дані, що підтверджують ефективні та безпечні методи лікування ЛПП, нині обмежені. Біцикллол нещодавно став новим препаратом для лікування ушкоджень печінки, проте його застосування для лікування ЛПП вивчалось мало. Це багатоцентрове, подвійне сліпе, з подвійною імітацією, рандомізоване, з підбором дози, активно контрольоване клінічне дослідження переваги фази II продемонструвало ефективність та безпеку біциклолу (25 та 50 мг ТРД) при лікуванні гострого ІДС.

У Китаї гепатопротекторні засоби зазвичай призначаються пацієнтам із підвищеним рівнем амінотрансферази; таким чином, в експериментальних клінічних випробуваннях активний контроль був би доречнішим, ніж плацебо. ПФХ широко використовується для лікування підвищених рівнів АЛТ, пов'язаних з різними захворюваннями печінки, включаючи стеатогепатит та ЛПП.^{33,34} Попередні дослідження показали,



Мал. 3. Криві Каплана-Мейєра часу нормалізації АЛТ у трьох групах у популяції для повного аналізу (FAS).

що ПФХ має гепатопротекторну дію через безліч механізмів, включаючи його протизапальні, антиоксидантні та імунорегуляторні властивості.^{35,36} і він може бути ефективним і безпечним при лікуванні ЛПП.³⁷ Оскільки в цьому дослідженні використовувалася схема переваги, було розумно використовувати ПФХ як активний контроль. Результати поточного дослідження показують, що порівняно з ПФГ, біцикллол у дозі 25 та 50 мг ТРД був більш ефективним та безпечним для лікування ідіосинкразичного гострого ЛПП. У Китаї біцикллол вже схвалений для лікування підвищення рівня АЛТ у пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом. у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки.³⁸ Ці ефекти узгоджуються з відомими механізмами дії біциклолу.²² Однак докази застосування монотерапії біциклолом у пацієнтів з ЛПП обмежені ретроспективними дослідженнями та невеликими випробуваннями. Дане РКД показало, що біцикллол ефективно знижував рівень АЛТ у сироватці крові протягом 4-8-тижневого періоду лікування у пацієнтів з ідіосинкразичним гострим ЛПП. Це результати перевершували ПФХ, найчастіше використовуваний гепатопротекторний засіб у Китаї.^{33,34} Аналіз підгруп показав, що цей ефект спостерігався незалежно від віку, статі, наявності туберкульозу та супутніх захворювань.

У нещодавно проведеному РКІ було показано, що НАС, єдиний препарат, рекомендований європейськими та американськими посібниками для лікування ідіосинкразичної гострої ниркової недостатності, покращує прогноз пацієнтів з комою I-II ступеня тяжкості. печінки.²¹ Ізоглїцирризинат магнію (MgIG), який був схвалений для лікування пацієнтів з при гострому ЛПП у Китаї 9 дозволяв досягти нормалізації рівня АЛТ на 4-му тижні на 85,71% та 84,75% у групах низьких та високих доз серед пацієнтів. з вихідним середнім рівнем АЛТ 163 (124,00, 270,00) та 213 (129,00, 339,50) Од/л соответственно.³⁹ У цьому дослідженні біцикллол у дозі 50 мг досяг аналогічної швидкості нормалізації АЛТ, попри значно більше високий медіанний рівень АЛТ, що становить 246,0 (203,0, 344,0) од./л на вихідному рівні. При наступному спостереженні через 2 та 4 тижні показники нормалізації рівня АЛТ та частка пацієнтів, у яких спостерігалось зниження рівня АЛТ > 50%, були аналогічними таким через 8 тижнів лікування, що вказує на задовільний та стабільний ефект біциклолу.

ТАБЛИЦЯ 4 Частка пацієнтів, у яких рівень АЛТ у сироватці крові знизився більш ніж на 50% порівняно з вихідними рівнями у популяції для повного аналізу

Контрольний момент часу	Група, що отримувала низькі дози (n = 81)	Група, що отримувала високі дози (n = 82)	Контрольна група (n=78)	Всього (n = 241)
1 тиждень, n (%)	47 (58.0)	65 (79.3)	30 (38.5)	142 (58.9)
2 тижня, n (%)	72 (88.9)	77 (93.9)	47 (60.3)	196 (81.3)
4 тижня, n (%)	76 (93.8)	80 (97.6)	58 (74.4)	214 (88.8)
6 тижнів, n (%)	78 (96.3)	79 (96.3)	64 (82.1)	221 (91.7)
8 тижнів, n (%)	75 (92.6)	80 (97.6)	64 (82.1)	219 (90.9)
Подальше спостереження через 2 тижні, n(%) ^a	70/76 (92.1)	70/75 (93.3)	62/64 (96.9)	202/215 (94.0)
Подальше спостереження через 4 тижні, n(%) ^a	74/76 (97.4)	71/74 (95.9)	60/62 (96.8)	205/212 (96.7)

^a Знаменники відрізнялися від кількості пацієнтів у популяції для повного аналізу, оскільки з нього були виключені пацієнти, втрачені для подальшого спостереження.

ТАБЛИЦЯ 5 Небажані явища у трьох групах

НЯ	Група, що отримувала низькі дози (n = 81)		Група, що отримувала високі дози (n = 82)		Контрольна група (n=78)	
	Кол-во пацієнтів (%)	Кол-во раз	Кол-во пацієнтів (%)	Кол-во раз	Кол-во пацієнтів (%)	Кол-во раз
НЯ						
Інфекція верхніх дихальних шляхів	4 (4.9)	4	2 (2.4)	2	1 (1.3)	1
Тошнота	4 (4.9)	5	2 (2.4)	2	0	0
Діарея	0	0	3 (3.7)	3	1 (1.3)	1
Запаморочення	3 (3.7)	3	2 (2.4)	2	1 (1.3)	3
Висипка	3 (3.7)	3	1 (1.2)	1	3 (3.8)	3
Втомленість	3 (3.7)	3	1 (1.2)	1	2 (2.6)	3
Дискомфорт в животі	3 (3.7)	3	1 (1.2)	2	0	0
Вздуття живота	2 (2.5)	2	4 (4.9)	6	3 (3.9)	3
Гіпестезія	1 (1.2)	1	0	0	3 (3.9)	4
СНЯ ^a	3 (3.7)	3	6 (7.3)	6	6 (7.7)	6
Інфекція жевчних шляхів	0	0	0	0	1 (1.3)	1
Інфекція верхніх дихальних шляхів	1 (1.2)	1	0	0	0	0
Туберкульоз	0	0	2 (2.4)	2	3 (3.8)	3
Вагітність	1 (1.2)	1	0	0	0	0
Кишкова непрохідність	1 (1.2)	1	0	0	0	0
Запаморочення	0	0	1 (1.2)	1	0	0
Кістозні поразки	0	0	1 (1.2)	1	0	0
Холецистит	0	0	1 (1.2)	1	1 (1.3)	1
Остеоартроз хребта	0	0	0	0	1 (1.3)	1
Запалення легенів	0	0	1 (1.2)	1	0	0

Скорочення: НЯ – небажані явища; СНЯ – серйозні небажані явища.

^a Усі СНЯ призвели до госпіталізації.

При аналізі підгруп біциклол був ефективний як у пацієнтів чоловічої, так і жіночої статі. У чоловіків і жінок може спостерігатися відмінності схильності до ЛПП, викликаним різними лікарськими засобами. Наприклад, жінки більш схильні до ураження печінки, пов'язаного з галотаном, флуоксациліном, ізоніазидом, нітрофурантоїном, хлорпромазином або еритроміцином, в той час як чоловіки схильні до підвищеного ризику ураження печінки, викликаного азатиоприном.^{40,41} В недав ЛПП мають найгірші клінічні результати.⁴²

У цьому дослідженні всі підгрупи пацієнтів із супутніми захворюваннями ≤ 1 , 2 та ≥ 3 отримали користь від лікування біциклолом. Повідомлялося, що індекс коморбідності Чарлсона, що перевищує 2, незалежно асоціюється з 6-місячною смертністю у пацієнтів з підозрою на ЛПП.⁴³ Для пацієнтів з тяжкими супутніми захворюваннями лікування супутніх захворювань має важливе значення. Дане дослідження показало, що лікування біциклолом було ефективним для таких пацієнтів із групи високого ризику. Користь від схем прийому біциклола як у низьких, так і у високих дозах спостерігалася у всіх пацієнтів, незалежно від

віку, статі, наявності туберкульозу та супутніх захворювань, що вказує на надійність та перевагу біциклолу.

Аналіз підгруп показав, що лікування біциклолом призвело до швидкого одужання пацієнтів з рівнем АЛТ > у 5 разів ВГН. Рівень АЛТ > у 5 разів ВНГ, нещодавно був рекомендований як порогове значення для діагностики ЛПП,2 і обмежена кількість досліджень була зосереджена на веденні таких пацієнтів. Близько 90% пацієнтів, які отримували низькі або високі дози біциклола, одужали після 8 тижнів лікування, тоді як у контрольній групі через 8 тижнів одужали лише дві третини пацієнтів. Таким чином, біциклол може сприяти ремісії ЛПП у пацієнтів з рівнем АЛТ >5 разів ВГН.

У цьому дослідженні НЯ та небажані лікарські реакції були однаковими у трьох групах. Показники припинення прийому також були однаковими у трьох групах. Жодних нових сигналів безпеки в порівнянні з вже відомими для біциклола виявлено не було.23-26,38,44

Це дослідження мало кілька обмежень. По-перше, період подальшого спостереження був відносно коротким, і результати лікування довгостроковій перспективі не перевірялися. В рамках дослідження фази III, що триває, пацієнти будуть спостерігатися в подальшому до 6 місяців після 8 тижнів лікування. По-друге, розмір вибірки був відносно невеликий. Тому для підтвердження наших висновків потрібне великомасштабне дослідження. По-третє, пацієнти з дуже важким ураженням печінки, у яких був потенціал прогресування до гострої ниркової недостатності, не були залучені до цього дослідження, а пацієнти з більш важким ЛПП будуть включені до поточного дослідження фази III. Нарешті, частка пацієнтів з гепатоцелюлярним типом ураження печінки в цьому дослідженні склала 92,5%, що вище, ніж в інших реєстрових клінічних дослідженнях ЛПП (54%-57%), 42,45, що, ймовірно, було пов'язано з різними критеріями відбору. В даний дослідження були включені пацієнти з рівнем АЛТ >3 ВГН, а критерій для визначення рівнів ЛФ встановлено не був. Необхідні подальші дослідження для оцінки ефективності та безпеки біциклола у більшій популяції пацієнтів з ЛПП, включаючи більшу кількість пацієнтів із холестатичним та змішаним ураженням печінки.

На закінчення слід зазначити, що біциклол у дозах 25 і 50 мг ТРД показав перспективну ефективність та контрольовані показники безпеки при ліванні ідіосинкразичного гострого ЛПП. З них біциклол у дозі 50 мг ТРД може забезпечити більш високу ефективність за аналогічних показників безпеки, ніж біциклол у дозі 25 мг ТРД. Для перевірки результатів поточного РКД слід провести дослідження фази III з великим обсягом вибірки.

ПОДЯКА

Ні.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють, що конфлікту інтересів немає.

ПОЛОЖЕННЯ ПРО ЗАТВЕРДЖЕННЯ ЦЬОГО

Це дослідження було схвалено етичними комітетами всіх центрів, що беруть участь. Застосовувані процедури відповідали етичним стандартам відповідального комітету з експериментів на людях та Гельсінської декларації 1975 року з поправками від 1983 року.

ЗАЯВА ПРО УГОДУ ПАЦІЄНТА

Письмова поінформована згода була отримана від усіх пацієнтів.

ДОЗВІЛ НА ВІДТВОРЕННЯ МАТЕРІАЛІВ З ІНШИХ ДЖЕРЕЛ

Не застосовується.

ЗАЯВА ПРО МОЖЛИВОСТІ НАДАННЯ ДАНИХ

За будь-яким обґрунтованим запитом автори погоджуються надати набори даних, використані та/або проаналізовані в ході поточного дослідження, які є у відповідного автора.

Відкритий ідентифікатор дослідників

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

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

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

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

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

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

ЛІТЕРАТУРА

- 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.
- Devabhavi 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, Drozdik 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.

ДОПОМІЖНА ІНФОРМАЦІЯ

Додаткову додаткову інформацію можна знайти в онлайн-версії статті на веб-сайті видавництва.

Як цитувати цю статтю: Тан Ц, Гу Ц, Чу Н та ін. Ефективність та безпека біциклола для лікування пацієнтів з ідіосинкразичним гострим ураженням печінки: багатоцентрове рандомізоване дослідження II фази. *Liver Int* 2022; 00:1-11. дата видачі: [10.1111/liv.15290](https://doi.org/10.1111/liv.15290)