



ELSEVIER



Профилактика и лечение идиосинкразического лекарственного поражения печени: систематический обзор и метаанализ рандомизированных клинических испытаний

Хао Нью а 1 Джудит Санabria-Кабрера а b 1 Исмаэль Альварес-Альварес а 1 Мерседес Роблес-Диас с d Симона Станкявичюте и Гурупрасад П. Айталь фЭйнар С. Бьёрнссон g Рауль Дж. Андраде с d 2 М. Исабель Лусена а b d 2

Особенности

- Проведение клинических испытаний при лекарственном поражении печени (ЛПП) является сложной задачей.
- Определение случая ЛПП в испытаниях было неоднородным, чему способствовали низкие пороговые значения.
- Методологические недостатки могут повлиять на масштабность и достоверность результатов.
- В целом протестированные агенты показали ограниченную эффективность в профилактике и лечении ЛПП.
- Необходимы международные сети для согласования дизайна и точные конечные точки.

Аннотация

Проведение рандомизированных клинических испытаний (РКИ) идиосинкразического лекарственного поражения печени (ЛПП) является сложной задачей. Этот систематический обзор призван обобщить дизайн и результаты РКИ по профилактике и лечению идиосинкразических ЛПП. Систематическая литература поиска до января 31 - го , 2020 было выполнено. Признанные шкалы использовались для оценки методологической систематической ошибки и качества исследований. Проведены количественный и качественный анализ. Неоднородность оценивали по статистике I² . Всего было включено 22 РКИ: 12 по профилактике (n = 2471 пациент) и 10 по лечению (n = 797) острой печеночной недостаточности (ОПН), связанной с ЛПП / не ацетаминофеном. Силимарин (восемь исследований), бицикллол (четыре), изоглицирризинат магния (три), N-ацетилцистеин (три), тиопронин (один), L-карнитин (один) и традиционные китайские лекарства (два) были протестированы в группе вмешательства, в то время как контрольная группа в основном получала стандартную поддерживающую терапию или плацебо. Основными критериями эффективности в рандомизированных контролируемых исследованиях по профилактике были заболеваемость ЛПП или пиковое значение ферментов печени. В управляющих РКИ параметром эффективности обычно было снижение или нормализация ферментов печени на 50% или выживаемость у пациентов с ОПН, связанной с ЛПП. В целом, 15 испытаний описывали метод рандомизации, восемь были двойными слепыми (n = 672) и девять имели оценку размера выборки (n = 880). В четырех РКИ с участием 377 пациентов использовался анализ намерения лечиться. На основании небольшого количества доступных исследований протестированные агенты показали ограниченную эффективность в профилактике и лечении ЛПП, а также благоприятный профиль безопасности. В заключении, гетерогенность исследований в отношении квалификации случаев ЛПП и методологического качества была очевидна, а проведенные РКИ продемонстрировали

ограниченную эффективность конкретных вмешательств. Международные исследовательские сети необходимы для создания основы для разработки РКИ и терапевтических конечных точек.



Literature search (2,268 records)
Pubmed, Web of Science, MEDLINE, Embase, CENTRAL, OpenGrey

22 randomised clinical trials (RCT)

Characteristics	Trials (N)	Patients (N)
LOCATION		
Asian countries	21	3,223
United States of America	1	45
PHARMACOLOGICAL/HERBAL AGENTS		
Prevention	12	2,471
Silymarin	6	1,398
Bicyclol	2	531
Magnesium isoglycyrrhizinate	1	216
L-Carnitine	1	116
N-acetylcysteine	1	60
Ticpronin	1	150
Management	10	797
Silymarin	2	109
Bicyclol	2	209
Magnesium isoglycyrrhizinate	2	229
N-acetylcysteine	2	60
Traditional Chinese medicines	2	190

Ключевые слова

Лекарственное поражение печени. Острая печеночная недостаточность. Профилактика. Управление. Клинические испытания. Регулярный обзор.

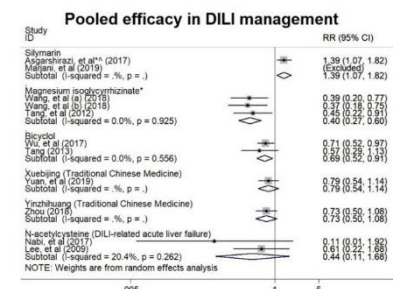
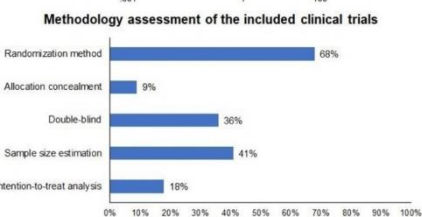
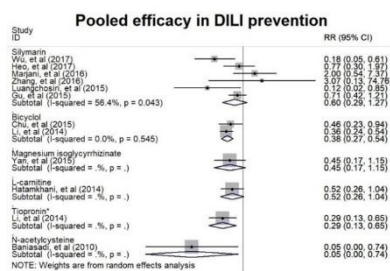
1. Введение

Идиосинкразическое лекарственное поражение печени (ЛПП) - редкое, но потенциально тяжелое печеночное заболевание, проявляющееся множеством фенотипов и диагноз которого до сих пор является исключением. Из-за трудностей сбора значительной и однородной когорты пациентов ЛПП остается относительно сиротским заболеванием с терапевтической точки зрения [1].

Тактика лечения ЛПП включает высокий уровень подозрительности и быстрое прекращение приема препарата, вызывающего нарушение, в сочетании с поддерживающей терапией, если это необходимо [2]. В большинстве случаев ЛПП следует спонтанное выздоровление, но в некоторых случаях возникает острая печеночная недостаточность (ОПН), требующая трансплантации печени или приводящая к смерти [3]. В настоящее время не одобрена специфическая терапия для лечения ЛПП. Тем не менее, некоторые терапевтические подходы, основанные на отдельных наблюдениях, были протестированы. Таким образом, холестирамин был опробован для лечения гепатотоксичности, вызванной тербинафином [4], в то время как использование карнитина было показано в отдельных случаях или в серии случаев для улучшения повреждения печени, вызванного вальпроевой кислотой [5]]. Аналогичным образом , потенциальные выгоды урсодезоксихолевой кислоты в качестве агента гепатопротекторного для управления зуда в упорной холестатической Диле является спорным [[6] , [7] , [8]].

Кортикостероиды уже давно эмпирически используются для лечения некоторых форм ЛПП, а в последнее время обосновывается тем, что адаптивная иммунная система участвует в патогенезе ЛПП [9]. Однако при ретроспективном анализе 361 пациента с ОПН, некоторые из которых имели ЛПП, лечение кортикостероидами не улучшило общую выживаемость [10].

Проспективное контролируемое исследование, проведенное в больнице Королевского колледжа, пришло к выводу, что введение N- ацетилцистеина (НАС) улучшает выживаемость у пациентов с фульминантной печеночной недостаточностью после передозировки парацетамолом [11]. Апостериорный анализ многоцентрового проспективного исследования, проведенного Исследовательской группой по острой печеночной недостаточности, с участием 173 пациентов с



- Heterogeneity in DILI case qualification confounded by low thresholds.
- Heterogeneous and not clinically robust endpoints and methodological flaws
- The analysed clinical trials demonstrated limited efficacy of specific interventions
- To establish a framework on RCTs design and therapeutic endpoints international research networks are essential

ОПН различной этиологии, в том числе ОПН, связанной с ЛПП, показал положительный эффект лечения НАК у пациентов с одинарной облигацией энцефалопатией I II степени значительно улучшил выживаемость без трансплантата. управление ОПН [12]. Напротив, в двух испытаниях в педиатрической популяции не сообщалось об эффективности НАС [13 , 14].]. В ретроспективном неконтролируемом исследовании комбинация НАК и преднизолона улучшила параметры печени у 21 пациента с подозрением на тяжелую ЛПП, связанную с флуипиртином [15]. Таким образом, противоречивые результаты были показаны в различных, в основном недостаточно мощных исследованиях, и эти результаты ждут дальнейшей проверки.

Окислительный стресс, вызванный реактивными метаболитами лекарств, был предложен как патологический механизм повреждения печени [[16] , [17] , [18]]. Таким образом, ряд природных компонентов, проявляющих антиоксидантные свойства как на животных моделях, так и в экспериментах *in vitro* , привлекают все большее внимание в последние годы. К ним относятся силимарин, природное соединение, присутствующее в видах, происходящих от *Silybum marianum* (широко известного как расторопша пятнистая) [19 , 20]; бициклом, новый синтетический препарат против гепатита, полученный из дифенилдиметилбикарбоксилата [21]; или изоглицирризинат магния (MgIG), магниевая соль 18β-глицирризиновой кислоты, экстрагированной из лакрицы (традиционная китайская медицина) [22], которые также рассматривались как многообещающий подход для дальнейшей клинической разработки.

Из-за сложности и низкой распространенности идиосинкразических ЛПП, проведение рандомизированных клинических исследований (РКИ) сталкивается с многоуровневыми проблемами. Целью настоящего исследования было выполнение систематического обзора и метаанализа для обобщения дизайна и результатов РКИ по профилактике и лечению идиосинкразической ЛПП и ОПН, связанной с ЛПП, не связанной с ацетаминофеном.

2 . Материал и методы.

2.1 . Поиск литературы и подбор исследований

Протокол систематического обзора и метаанализа был зарегистрирован в международном проспективном реестре систематических обзоров (PROSPERO) с регистрационным номером CRD42020170475. Этот систематический обзор проводился в соответствии с рекомендациями PRISMA.

Приемлемая литература опубликована до 31 января м, 2020 был обнаружен с помощью поиска в PubMed, MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Кокрановском центральном реестре контролируемых исследований (CENTRAL) и дополнительного поиска серой литературы (материалов, официальных документов) в базе данных OpenGrey, чтобы минимизировать предвзятость публикации. . Стратегия поиска включала следующие термины и логические операторы: «лекарственное поражение печени» ИЛИ «лекарственная гепатотоксичность» ИЛИ «острая печеночная недостаточность» в сочетании с «предотвращать *» ИЛИ «управлять *» ИЛИ «лечить *» ИЛИ « испытание». Два исследователя (HN и JSC) вели поиск, просмотрели заголовки и аннотации и оценили адекватность исследований. Любые несоответствия устранялись после консультации со старшим научным сотрудником (MIL). Ссылки, цитируемые во включенных исследованиях и обзорных статьях, а также метаанализ, выявленный в ходе поиска литературы, были проанализированы для поиска дополнительных исследований.

2.2 . Критерии включения

Для включения каждое исследование должно отвечать всем следующим критериям: 1) быть оригинальной статьей; 2) быть РКИ, проводимым среди взрослого и / или педиатрического населения; 3) описывает использование фармакологического лечения или лечения травами для

профилактики или лечения идиосинкразической ЛППП или ОПН, связанной с ЛПП, не связанной с ацетаминофеном; 4) объяснять методологию исследования, в том числе критерии включения, схему лечения в экспериментальной и контрольной группах, а также определение и / или диагноз ЛППП и / или ЛПП, не связанной с ацетаминофеном. Были исключены исследования на животных или РКИ, в которых использовалось экспериментальное лечение или экстракорпоральные подходы, т.е. ни фармакологические, ни травяные препараты, а также те, в которых не были представлены стратифицированные результаты для ОПЧН, не связанной с ЛПП, не связанной с ацетаминофеном. Если не удалось получить полный текст, с авторами-корреспондентами связались и попросили копию. Если на наш запрос не ответили, исследование исключали.

2.3 . Извлечение данных

Данные были извлечены двумя исследователями (HN и JSC), а расхождения устранены путем консультации с третьим исследователем (IAA). Из включенных исследований были извлечены следующие данные: фамилия первого автора, год публикации, место проведения РКИ, количество пациентов, схема лечения в экспериментальной и контрольной группах, первичные и вторичные исходы и диагностические критерии ЛПП. В тех РКИ, в которых был указан регистрационный номер, с протоколом обращались для получения дополнительной информации. Если какие-либо данные были неясными, с авторами связывались для получения дополнительной информации.

2.4 . Оценка качества

Программное обеспечение Review Manager (RevMan) версии 5.3 (Cochrane Collaboration, 2014, Nordic Cochrane Center, Копенгаген, Дания) использовалось для оценки качества включенных исследований с точки зрения семи областей: генерация случайных последовательностей, сокрытие распределения, ослепление участников. и персонал, игнорирующий оценку результатов, неполные данные о результатах, выборочную отчетность и другие предубеждения, такие как базовый дисбаланс, оценка размера выборки и использование анализа намерения лечиться (ИТТ) [23 , 24]. Каждый домен оценивался в соответствии с наличием высокого, низкого или неясного / неизвестного риска систематической ошибки. Оценка качества проводилась двумя исследователями (HN и JSC), и разногласия разрешались путем консультации со старшим исследователем (MIL).

2.5 . Статистический анализ

При наличии данных был проведен отдельный метаанализ по интересующим исходам (профилактика или лечение идиосинкразических ЛПП и ОПН, не связанных с ацетаминофеном ЛПП) и лекарственных препаратов. Дополнительные подгрупповые анализы были выполнены в РКИ, в которых использовались определенные методологические особенности (продолжительность лечения, ослепление).

Величина эффекта была рассчитана с использованием моделей случайных эффектов и выражена объединенным относительным риском (ОР) и 95% доверительным интервалом (ДИ). Неоднородность исследований оценивали по статистике I². Этот индекс колеблется от 0 до 100%, более высокие значения указывают на большую неоднородность [25]. Существенная неоднородность считалась, если I² превышал 50% или значение p < 0,1. Для дальнейшего изучения неоднородности был проведен анализ чувствительности исключения по одному, чтобы проверить влияние одного исследования на общий размер эффекта.

Систематическая ошибка публикации оценивалась с использованием методов построения воронкообразных диаграмм и регрессионного теста Эггера [26], в зависимости от ситуации, с учетом ограничений этих методов. Значение p < 0,1 считалось статистически значимым. Все анализы проводились с использованием STATA версии 13 (Stata Corporation, College Station, TX, USA).

3 . Полученные результаты

3.1 . Поиск литературы

В результате поиска в базе данных было получено в общей сложности 2248 исследований. Из них 1298 записей-дубликатов. После проверки заголовка и аннотации 924 записи не соответствовали критериям включения и были исключены, в основном не относящиеся к текущему исследованию или неоригинальные статьи, а 26 исследований были рассмотрены. Из них 14 записей не соответствовали критериям отбора и были исключены, в основном из-за отсутствия критериев ЛПП или соответствующих данных, либо из-за отсутствия РКИ. После анализа ссылок на включенные исследования и обзоры, а также метаанализа, выявленного при поиске литературы, было отобрано 10 дополнительных исследований. Наконец, было включено 22 оригинальных РКИ (рис. 1).

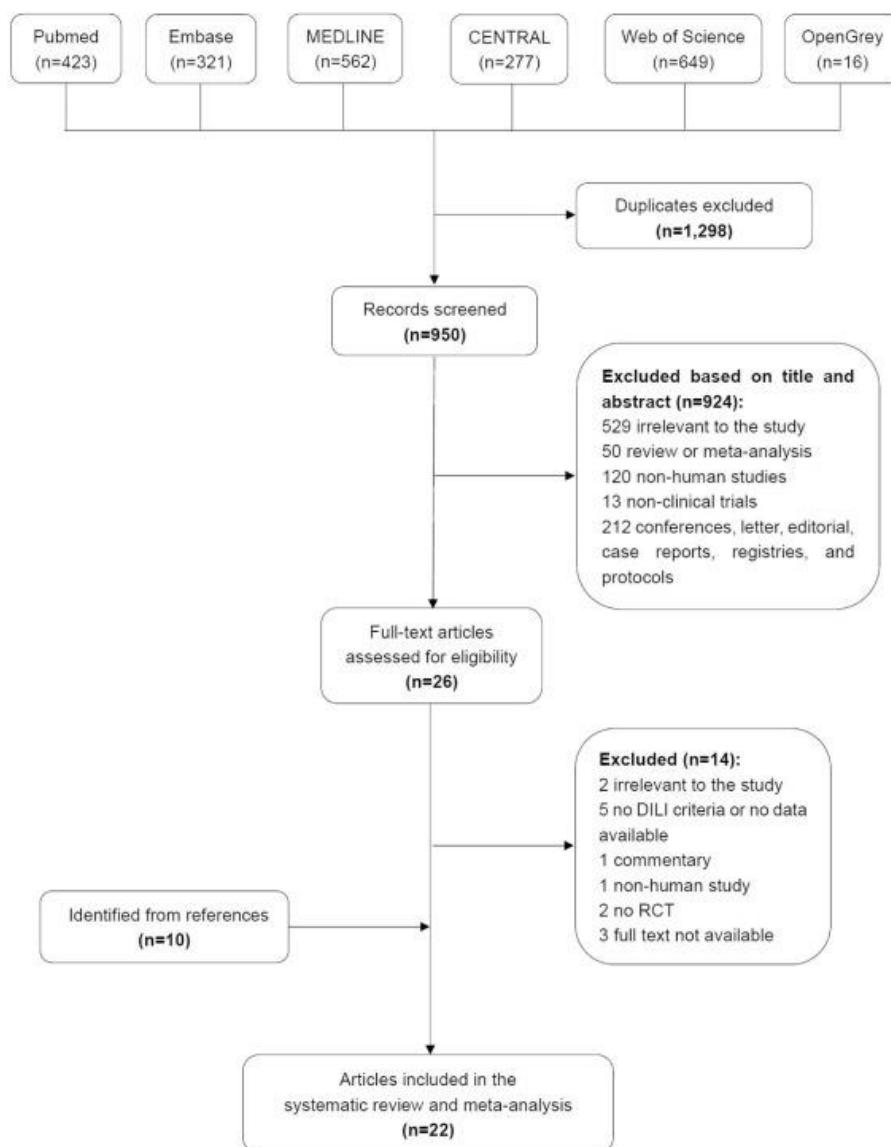


Рис.1 Блок-схема процесса обзора литературы.

3.2 . Характеристики исследования и оценка качества

Из 22 РКИ 12 исследований (n = 2471 пациент) были основаны на профилактике, а 10 исследований - на лечении (n = 797 пациентов) ОПН, связанной с ЛПП / не ацетаминофеном. Основные характеристики и методологическая оценка качества каждого рандомизированного контролируемого исследования приведены в таблице 1 и на рисунке 2 .

Таблица 1. Характеристики рандомизированных клинических исследований, включенных в систематический обзор.

Идентификатор исследования (местоположение)	Средний возраст (СО)		Женский (%)		Пациенты (N) а		Схема лечения		Критерии эффективности	Продолжительность (нед.)	Диагностические критерии	Вывели исследования (N)	События (N)		Побочные эффекты (N)	
	Опыт	Против	От	Против	От	Против	Экспериментальный	Контроль					От	Против	От	Против
Профилактика лекарственного поражения печени																
Бицикл																
Ли 2014 (Китай) [27]	69	68	35	39	14	153	Химиотерапия, бицикл 25 мг (tds)	Химиотерапия	Повреждение печени I – IV степени.	NA	СТСАЕ версии 3.0 [48]	6	25	72	NA	
Чу 2015 (Китай) [28]	18–65 b		27	24	11	114	ТБТ, 200 мг GA (tds), 25 мг бицикла (tds)	ТБТ, 200 мг GA (tds)	Заболелость ЛПП от легкой до тяжелой степени	24	Руководство по диагностике и лечению побочных реакций противотуберкулезных препаратов [49]	9	10	21	4	3
L-карнитин																
Хатамхани 2014 (Иран) [29]	37 (15)	29 (15)	24	26	54	62	ТБТ, 1000 мг L-карнитина (два раза в день)	ТБТ, плацебо (bd)	Возникновение гепатотоксичности противотуберкулезных препаратов	4	ALT или AST > 3xULN (с симптомами) ALT или AST > 5xULN (без симптомов) RUCAM	27	9	20	0	0
Изоглицирризинат магния																
Ян 2015 (Китай) [30]	60 (10)	60 (10)	47	47	11	102	Химиотерапия, 0,2 г MgIG в 250 мл 10% ГЖХ (раз)	Химиотерапия, 1,2 г GSH в 250 мл 5% ГЖХ (од)	Заболелость ЛПП	1	Терминология ВОЗ по побочным реакциям на лекарства [50]	0	6	12	NA	
N-ацетилцистеин																
Баниасди 2010 (Иран) [31]	75 (8)	73 (7)	50	47	28	32	ТБТ, 600 мг НАС (два раза в день)	ТБТ	Заболелость противотуберкулезными ЛПП	2	АЛТ и / или АСТ > 5xULN. ТВиI > 1,5 мг / дл. Повышенный уровень АЛТ и / или АСТ с симптомами.	0	0	12	NA	

Силимарин																
Гу 2015 (Китай) [32]	37 (14)	36 (14)	3 5 го д	33	2 7 7	29 1	ТВТ, 70 мг силима рина (tds)	ТВТ	Заболева емость ЛПП. Частота нежелате льных явлений	8	Руковод ство по диагност ике и лечению побочны х реакций противот уберкуле зных препарат ов [49]	0	2 1 го д	31 го д	5	3
Луангч осири 2015 (Таила нд) [33]	56 с (15– 78)	52 с (21– 83)	6 3	57	2 7	28	ТВТ, 140 мг силима рина (tds)	ТВТ, плаце бо (tds)	Максима льный уровень АЛТ в течение 4 недель после лечения. Заболева емость противот уберкуле зными ЛПП	4	АЛТ> 2xULN, ТВиI> 1,5 мг / дл, повыше ние АЛТ и желтуха, никаких других объясне ний повыше ния фермент ов печени и нормали зация после отмены	3	1	9	3	3
Мардж ани 2016 (Иран) [34]	50	50	4 6	49	3 5 го д	35 го д	ТВТ, 140 мг силима рина (tds)	ТВТ, 140 мг плаце бо (tds)	Заболева емость ЛПП	2	АЛТ или АСТ> 3xULN с симптом ами	2	6	3	1 4	14
									Частота нежелате льных явлений		АЛТ или АСТ> 5xULN или ТВиI> 2 мг / дл					
Чжан 2016 (Китай) [35]	> 12 д ней		3 0	23	1 8 3	18 7	ТВТ, 200 мг силима рина (два раза в день)	ТВТ, таблет ка вита мина С	Вероятны й и возмо жный ЛПП. Максима льное изменен ное значение АЛР или GGT. Пиковое соотноше ние АСТ / АЛТ.	8	Вероятн ый ЛПП: АЛТ или АСТ> 3xULN и ТВиI> 2xULN	9	1	0	6 9	65
Нео 2017 (Южна я Корея) [36]	58 (14)	59 (15)	3 8	31 го д	4 5	58	ТВТ, 140 мг силима рина (два раза в день)	ТВТ, плаце бо (bd)	Заболева емость ЛПП	8	АСТ или АЛТ> 3xULN или ТВиI> 2xULN	18	6	10	NA	
Ву 2017 (Китай) [37]	48 (16)	45 (16)	4 1 го д	41 го д	1 1 8	11 4	ТВТ, 70 мг силима рина (tds)	ТВТ	Заболева емость ЛПП. Заболева емость по половозр	8	Рекомен дации по ведению лекарств енного поражен	4	3	16	7	9

											биохимические нарушения печени <3 месяцев					
Ван 2019 (Китай) [42]	40 (15) 36 (15)	34 (12)	34	27	59	250 мл 5% ГЖХ, 100 мг MglG, 200 мг модели рованного TP (од).	250 мл 5% ГЖХ, 200 мг имитированного MglG, 200 мг TP (разовый раз)	Скорость нормализации АЛТ на 4 неделе	4	RUCAM ≥6	19	50	36	11	18	
			38		56	250 мл 5% ГЖХ, 200 мг MglG, 200 мг модели рованного TP (од)		Скорость нормализации АЛТ и АСТ		АЛТ ≥2xULN и Tbil ≤3xULN, биохимические нарушения печени <3 месяцев		48		13		
								Изменения АЛТ и АСТ на 1, 2, 3 и 4 неделе								
Силимарин																
Асгарш ирази 2017 (Иран) [43]	53 e (42)	47 e (41)	39	38	29	26	5 мг / кг силимарина (раз)	1 мг ЖК (раз)	Снижение / нормализация ферментов печени	4	АЛТ и / или АСТ> 3xULN и ALP> 2xULN	5	AL T: 1	AL T: 8	0	0
								Тенденция к снижению и восстановление уровня ферментов после прекращения лечения				AS T: 0	AS T: 11			
												AL P: 2	AL P: 2			
Марджани 2019 (Иран) [44]	52 (4)	57 (4)	52	56	27	ТВТ, 140 мг силимарина (tds)	ТВТ, плацебо	Время нормализации ферментов печени и Tbil	2	АЛТ или АСТ> 3xULN (с симптомами гепатотоксичности)	1	9 ± 1 ч	8 ± 2 ч	3	4	
								Тяжесть, продолжительность, летальность и		АСТ или АЛТ> 5x ULN или Tbil> 2 мг / дл						

								частота трансплантации через 3 недели								
Наби 2017 (Индия) [47]	NA		NA		10	5	NAC (150 мг / кг в течение 1 ч, 12,5 мг / кг / ч в течение 4 ч, 6,25 мг / кг / ч в течение 67 ч)	Настой 5% декстрозы (плацебо) в течение 72 часов	Общая выживаемость	72 ч	MHO $\geq 1,5$, любая степень энцефалопатии, вызванная заболеванием длительностью < 8 недель	0	10	3	0	NA
									Безопасность и продолжительность пребывания в больнице							

Опыт: экспериментальная группа; Минусы: контрольная группа; NA: нет данных; нед.: недели; MgIG: изоглицирризинат магния; NAC: N- ацетилцистеин; TBT: стандартное противотуберкулезное лечение; GSH: глутатион; TP: тиопронин; FA: фолиевая кислота; DG: глицирризинат диаммония; БПК: полиенфосфатидилхолин; GA: глюкуролактон; ГЖХ: глюкоза; ЛПП: лекарственное поражение печени; ULN: верхний предел нормальности; INR: международное нормализованное отношение; ТБ: туберкулез; АЛТ: аланинаминотрансфераза; АСТ: аспаратаминотрансфераза; АЛФ: щелочная фосфатаза; ТВil: общий билирубин; od: один раз в день; bd: два раза в день; tds: три раза в день; СТСАЕ: общие терминологические критерии для нежелательных явлений; DDW-J: Неделя болезней органов пищеварения - Япония; RUCAM: Метод оценки причинно-следственной связи Русселя-Уклафа.

СТСАЕ версии 3.0: ALT, AST или ALP $> 2,5 \times \text{ULN}$ или ТВil $> 1,5 \times \text{ULN}$.

Руководство по диагностике и лечению побочных реакций противотуберкулезных препаратов: АЛТ $> 2 \times \text{ULN}$ и / или ТВil $> 2 \times \text{ULN}$.

Терминология ВОЗ по побочным реакциям на лекарства: АЛТ, АСТ, АЛФ или ТВil $> 1,25 \times \text{ULN}$.

Рекомендации по ведению лекарственного поражения печени: АЛТ $\geq 5 \times \text{ULN}$; АЛФ $\geq 2 \times \text{ULN}$, особенно у пациентов с повышенным уровнем 5'-нуклеотидазы или GGT, и без повышения уровня ЩФ, связанного с костными заболеваниями; АЛТ $\geq 3 \times \text{ULN}$ и ТВil $\geq 2 \times \text{ULN}$.

А Пациенты включены в окончательный анализ.

Б Возрастной диапазон.

С Медиана и межквартильный размах.

Д Возраст включения.

Е Возраст в месяцах.

Ж Количество пациентов с повышенным уровнем АЛТ.

Г Количество пациентов с нормальным уровнем АЛТ.

Час Время до нормализации (дни).

Исследования	Генерация случайной последовательности (смещение выбора)	Скрытие распределения (систематическая ошибка выбора)	Ослепление участников и персонала (предвзятость выступления)	Слепая оценка результатов (систематическая ошибка обнаружения)	Неполные данные о результатах (систематическая ошибка отсева)	Выборочная отчетность (предвзятость отчетности)	Другая систематическая ошибка (включая оценку размера выборки и анализ намерения лечить)
Bicyclol							
Tang. 2013	U	U	U	U	L	L	U
Li et al. 2014	L	U	U	U	L	L	U
Chu et al. 2015	L	U	U	U	U	L	U
Wu et al. 2017	L	U	U	U	L	L	U
L-carnitine							
Hatamkhani et al. 2014	L	U	L	L	L	L	U
Magnesium isoglycyrrhizinate							
Tang et al. 2012	U	U	L	L	L	L	U
Yan et al. 2015	U	U	U	U	L	L	U
Wang et al. 2019	U	U	L	L	L	L	U
N-acetylcysteine							
Lee et al. 2009	L	U	L	L	L	L	L
Baniasadi et al. 2010	U	U	H	H	L	L	U
Nabi et al. 2017	L	U	U	L	L	H	U
Silymarin							
Gu et al. 2015	U	U	H	H	L	L	U
Luangchosiri et al. 2015	L	L	L	L	L	L	L
Marjani et al. 2016	L	U	L	L	L	L	U
Zhang et al. 2016	L	U	H	H	L	L	U
Asgarshirazi et al. 2017	L	L	H	H	L	L	U
Heo et al. 2017	L	U	L	L	L	L	U
Wu et al. 2017	L	U	U	U	L	L	U
Marjani et al. 2019	U	U	L	L	L	L	U
Tiopronin							
Li et al. 2014	L	U	U	U	L	L	U
Traditional Chinese medicine							
Zhou. 2018	L	U	U	U	L	L	U
Yuan et al. 2019	L	U	U	U	L	L	U

L низкий риск предвзятости **U** неясный риск предвзятости **H** высокий риск предвзятости

Рис 2. Индивидуальный риск систематической ошибки включенных рандомизированных клинических исследований.

Силимарин (восемь исследований), бициклол (четыре), MglG (три), NAC (три), тиопронин (один), L-карнитин (один) и традиционные китайские лекарства Инчжихуан (один) и Сюэбицзин (один) были протестированы в группа вмешательства, в то время как контрольная группа в основном получала либо стандартную поддерживающую терапию (химиотерапию или режим противотуберкулезного [противотуберкулезного] лечения [комбинация изониазида, рифампицина, пипразинамида и этамбутола], при необходимости), либо плацебо. Следует отметить, что Wang et al. [42] провели испытание фазы II, исследуя две разные дозы экспериментального соединения MglG. Обе экспериментальные группы, получавшие MglG, были включены в наш анализ отдельно.

Большинство РКИ [27] , [28] , [29] , [30] , [31] , [32] , [33] , [34] , [35] , [36] , [37] , [38] , [39] , [40] , [41] , [42] , [43] , [44] , [45] , [46] , [47]] проводились в азиатских странах (59% в Китае) , за исключением одного испытания ALF без ацетаминофена, проведенного в США [12]. Неоднородность наблюдалась из-за различий в определениях случаев ЛПП / ОПН и критериях включения / исключения. В большинстве исследований ЛПП определялось по целому ряду ферментов печени аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) или общего билирубина (ТВil) от 1,25 до 5-кратного верхнего предела нормы (ULN). В двух исследованиях [37 , 45] ЛПП определяли с использованием критериев Aithal et al. [52] упоминается в Китайском руководстве по лечению лекарственного поражения печени [51] , в двух исследованиях [27 , 38] использовалось определение из Общих критериев терминологии для нежелательных явлений (CTCAE) версии 3.0 [48] , еще в двух испытаниях [28 , 32] использовали определение побочных реакций противотуберкулезных препаратов из Китайского руководства по диагностике и лечению [49] , а в другом исследовании [30] использовалась терминология Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по побочным реакциям на лекарства [50] . ОПН без ацетаминофена последовательно определялась как международное нормализованное отношение (МНО) $\geq 1,5$ и любая степень энцефалопатии и коагулопатии. Использование шкал оценки причинно-следственной связи для печени было ограничено четырьмя РКИ: Метод оценки причинно-следственной связи Русселя-Уклафа (RUCAM) в трех исследованиях [29 , 40 , 42] и Неделя болезней пищеварения - Япония (DDW-J) в одном исследовании [41].]. Большинство исследований включали только взрослое население (≥ 18 лет), в том числе два исследования с пациентами старше 60 лет [27 , 31] , в то время как одно исследование включало только население в возрасте до 18 лет [43] , а другое исследование - население старше 12 лет. лет [35] . Основными критериями эффективности в РКИ по профилактике были заболеваемость ЛПП [[27] , [28] , [29] , [30] , [31] , [32] , [34] , [36] , [37] , [38]] , максимальный уровень ALT, ALP или GGT [33 , 35], или пика соотношения АСТ / АЛТ [35] , а в контролируемых РКИ - 50% -ное снижение или нормализация параметров печени или выживаемости у пациентов с ОПН, связанной с ЛПП. Продолжительность лечения составляла от 72 часов до восьми недель. Кроме того, в 15 испытаниях сообщалось о побочных эффектах (таблица 1).

Всего в 15 (68%) исследованиях сообщалось о соответствующем методе рандомизации, в основном о таблице случайных чисел [27 , 28 , 35 , 37 , 38 , 40 , 43 , 46] и блочной рандомизации [12 , 29 , 33 , 34 , 36 , 45]. Только в двух испытаниях [33 , 43] непрозрачная огибающая описывалась как метод скрытия распределения. Восемь (36%) РКИ были двойными слепыми [12 , 29 , 33 , 34 , 36 , 41 , 42 , 44] и четыре были открытыми исследованиями [31 , 32 , 35 , 43] , оценка размера выборки проводилась в девяти (41%) РКИ [12 , 29 , 31 , [33] , [34] , [35] , 41 , 43 , 44]. Всего четыре (18%) РКИ с участием 377 пациентов использовали ИТТ-подход для анализа своих данных [12 , 33 , 36 , 42]. В 13 исследованиях сообщалось об отмене во время наблюдения. Примечательно, что только в одном исследовании Luangchosi et al. [33] представили низкий риск систематической ошибки во всех оцениваемых областях качества (рис. 3).

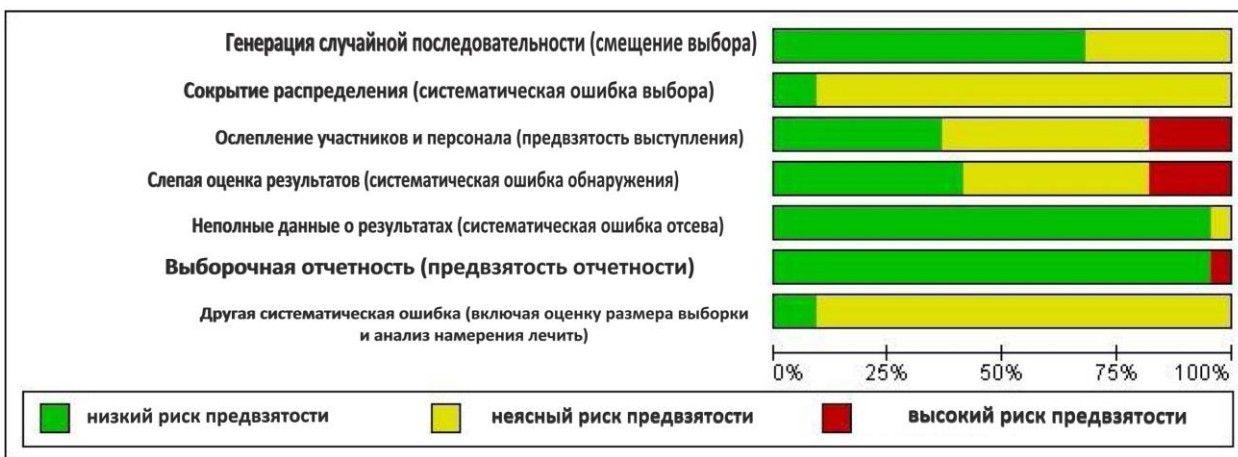


Рис. 3. Риск систематической ошибки представлен в процентах по включенным рандомизированным клиническим испытаниям.

Тяжесть ЛПП оценивалась в пяти РКИ [28 , 30 , 32 , 33 , 37]. В двух испытаниях [28 , 32] использовалось Руководство по диагностике и лечению побочных реакций противотуберкулезных препаратов [49], в двух испытаниях [30 , 33] использовалась терминология ВОЗ по побочным реакциям [50], а в одном испытании [37] использовалась Китайское руководство по лечению DILI [51]. Только одно исследование [42] показало вероятность нормализации АЛТ в зависимости от типа повреждения печени (гепатоцеллюлярное, холестатическое и смешанное).

Интересно, что только четыре из продуктов, протестированных в включенных РКИ, были разрешены в Европейском Союзе, либо централизованно, либо на национальном уровне: силимарин для лечения токсического поражения печени, вызванного лекарствами, L-карнитин для предотвращения гепатотоксичности вальпроевой кислоты, NAC для лечения передозировки парацетамола, и тиопронин разрешен только при почечных заболеваниях (цистинурии). Бициклол, MglG и традиционные китайские лекарства Иньчжихуан и Сюэбицин были разрешены в Китае. (Таблица 2).

Таблица 2. Сводная информация о характеристиках препаратов, используемых в клинических испытаниях при ЛПП, и о статусе авторизации в странах Европейского Союза.

УВД	Продукт	Предполагаемый механизм действия	Централизованная авторизация (да / нет)	Национальное разрешение (да / нет)	Маркированные показания	Разрешенные лекарственные формы
A05B	Силимарин (Silybum marianum (L.) Gaertn., Fructus)	Антиоксидантные, антифибротические, противовоспалительные, стимулирующие синтез белка и мембранные защитные механизмы	Да	NA	Токсическое поражение печени, например, из-за алкоголя, лекарств или из-за метаболических дисфункций, таких как диабет; поддерживающее лечение хронических воспалительных заболеваний печени и цирроза печени	Капсулы или таблетки

NA	Бициклов b	Эффект улавливания свободных радикалов и защиты мембран клеток печени; защита ядерной ДНК клеток печени от повреждений и снижение частоты апоптоза клеток	Нет	Нет	Лечение повышенного уровня аминотрансферазы, вызванного хроническим гепатитом	Таблетки
A16AA01	L-карнитин a	Поддерживать метаболический поток в цикле Кребса с тем же механизмом, с помощью которого стимулируется активность пируватдегидрогеназы и, в скелетных мышцах, окисление разветвленных жирных кислот.	Нет	Да	Лечение первичной и вторичной недостаточности L-карнитина; лечение гипераммониемической энцефалопатии и / или гепатотоксичности из-за передозировки / токсичности вальпроевой кислоты; профилактическое лечение пациентов, получающих вальпроевую кислоту, которые имеют повышенный риск гепатотоксичности; лечение вторичного дефицита L-карнитина у пациентов, находящихся на длительном гемодиализе	Иньекция
NA	Изоглицирризинат магния b	Предотвращение повышения уровня трансаминаз в сыворотке крови, уменьшение дегенерации гепатоцитов, некроза и инфильтрации воспалительных клеток	Нет	Нет	Хронический вирусный гепатит и острое лекарственное поражение печени	Иньекция
R05CB01	N-ацетилцистеин a	Цитопротекторная активность в респираторной системе против повреждающего действия окислительного стресса свободными радикалами окисления	Нет	Да	Дополнительное лечение при респираторных процессах, протекающих с чрезмерной или толстой слизистой гиперсекрецией; лечение передозировки парацетамолом	Таблетки или инъекции
G04BX16	Тиопронин c	Восстановление растворимого цистина путем образования водорастворимого смешанного дисульфида в результате тиол-дисульфидного обмена с цистином	Нет	Да	Профилактика образования цистиновых камней у взрослых и детей весом 20 кг и более с тяжелой гомозиготной цистинурией	Таблетки

NA	Xuebijing b	NA	Нет	Нет	Снятие застоя крови и детоксикация; лихорадка, хрипы, сердцебиение, раздражительность и другие синдромы застоя крови и яда; лечение синдрома системного воспалительного ответа, вызванного инфекцией	Инъекция
NA	Иньчжихуан б	NA	Нет	Нет	Острый, стойкий, хронический гепатит и тяжелый гепатит (тип1), вызванный токсинами влажного тепла, и другие типы тяжелых гепатитов	Жидкость для перорального применения

А Информация получена из Испанского агентства по лекарствам.

Б Препарат разрешен в Китае. Информация, полученная из сводки характеристик продукта.

С Информация получена из Французского агентства по лекарствам.

3.3 . Силимарин

В шести РКИ оценивалась эффективность силимарина в профилактике ЛПП [32] , [33] , [34] , [35] , [36] , [37]]. Не было обнаружено различий между пациентами, получавшими силимарин, по сравнению с пациентами в контрольной группе (OR = 0,60; 95% ДИ 0,29–1,27). Однако была обнаружена значительная неоднородность исследований ($I^2 = 56,4\%$; $p = 0,043$) (рис. 4). Результаты анализа чувствительности существенно не различались.

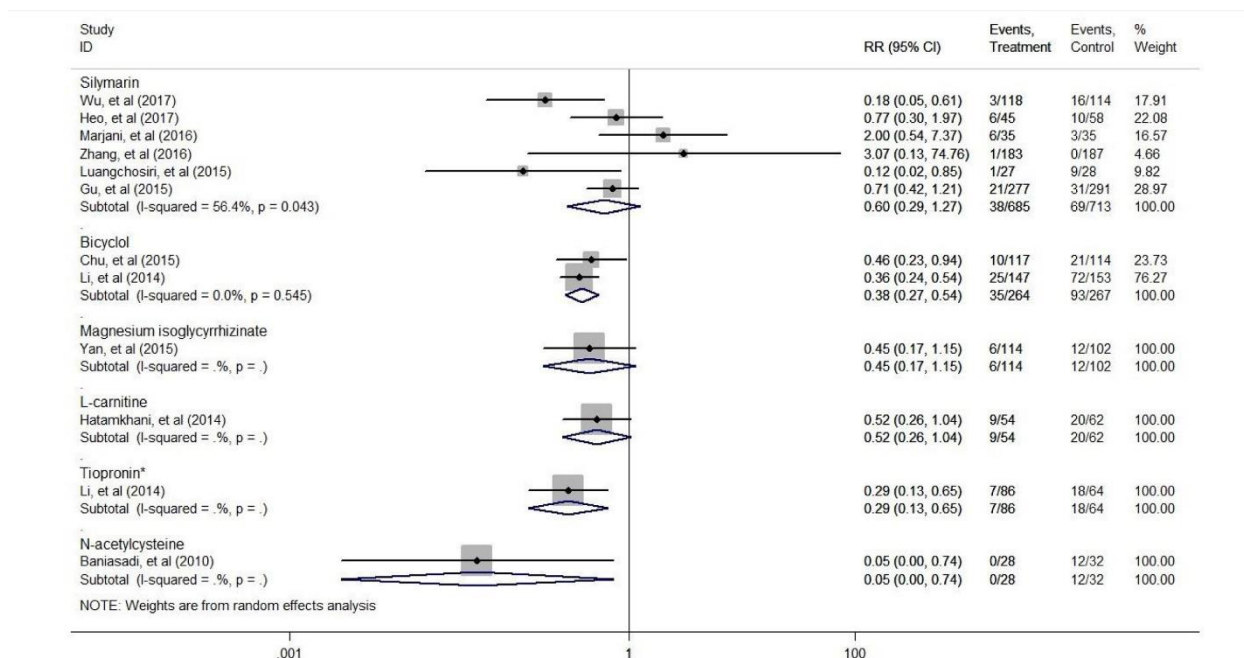


Рис. 4 . Общая эффективность фармакологических / травяных агентов в рандомизированных клинических испытаниях по профилактике лекарственного поражения печени.

* Эффективность измеряется как предотвращение повышения уровня АЛТ.

Был проведен анализ подгрупп по неделям лечения. Пациенты, получавшие силимарин в течение четырех недель, показали значительное снижение заболеваемости ЛПП у пациентов, получавших противотуберкулезные препараты (OR = 0,29; 95% ДИ 0,09–0,92). Однако не было обнаружено снижения заболеваемости у пациентов, пролеченных ни на две, ни на восемь недель (OR = 0,89; 95% ДИ 0,45–1,74 и OR = 0,89; 95% ДИ 0,42–1,90, соответственно). Никакой значительной гетерогенности не было обнаружено ни в одной из подгрупп, даже несмотря на то, что определение ЛПП в разных исследованиях различалось. (Дополнительный рис. 1).

Силимарин не был эффективен в профилактике ЛПП в открытых / неясных слепых исследованиях (n = 1170; RR = 0,51; 95% ДИ 0,15–1,69) и в двойных слепых РКИ (n = 228; RR = 0,68; 95% ДИ 0,18–2,57).). Обе группы показали значительную неоднородность (I² = 62,0%; p = 0,072 и I² = 65,4%; p = 0,056, соответственно), и результаты анализов чувствительности существенно не различались.

Был проведен вспомогательный анализ тяжести поражения печени. Пациенты, получавшие силимарин, не показали снижения риска легкого (OR = 0,49; 95% ДИ 0,22–1,08) или умеренного поражения печени (OR = 0,49; 95% ДИ 0,12–1,93). Примечательно, что введение силимарина было эффективным в предотвращении развития тяжелого поражения печени (OR = 0,11; 95% ДИ 0,01–0,90). Не было обнаружено гетерогенности ни в одной подгруппе.

В двух РКИ оценивалась эффективность силимарина при лечении ЛПП. Марджани и др. [44] в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 54 взрослых пациентов, получавших противотуберкулезное лечение, у которых развился ЛПП, не было обнаружено какого-либо эффекта силимарина в отношении сокращения продолжительности и тяжести ЛПП или продолжительности госпитализации. Кроме того, Asgarshizari et al. [43] провели открытое исследование с участием 55 детей, получавших противоэпилептическое лечение и перенесших ЛПП. Из них 29 лечились 5 мг / кг силимарина и 26 лечились 1 мг фолиевой кислоты. Хотя оба лечения были связаны со значительным снижением ферментов печени в конце исследования, более высокий процент детей, получавших фолиевую кислоту, показал нормальные значения ALT, AST и GGT по сравнению с детьми, получавшими силимарин. К сожалению, из-за различий в показателях исходов результаты этих двух испытаний нельзя было объединить в количественном анализе.

3.4 . Бициклол

В двух РКИ проверялась эффективность бициклола в предотвращении развития ЛПП у пациентов, получающих химиотерапию [27] или противотуберкулезную терапию [28]. Пациенты, получавшие бициклол, показали значительное снижение риска развития ЛПП по сравнению с пациентами, получавшими контрольную группу (OR = 0,38; 95% ДИ 0,27–0,54), без гетерогенности между исследованиями (I² = 0%; p = 0,545).) (Рис.4).

В двух испытаниях оценивалась эффективность бициклола при лечении ЛПП. В целом пациенты с повреждением печени, получавшие бициклол, показали более высокие показатели нормализации по сравнению с пациентами, получавшими стандартную поддерживающую терапию (либо глицирризинат диаммония [39], либо полиенфосфатидилхолин [40]) (OR = 0,69; 95% ДИ 0,52–0,91.), без неоднородности между исследованиями (I² = 0%; p = 0,556) (рис. 5).

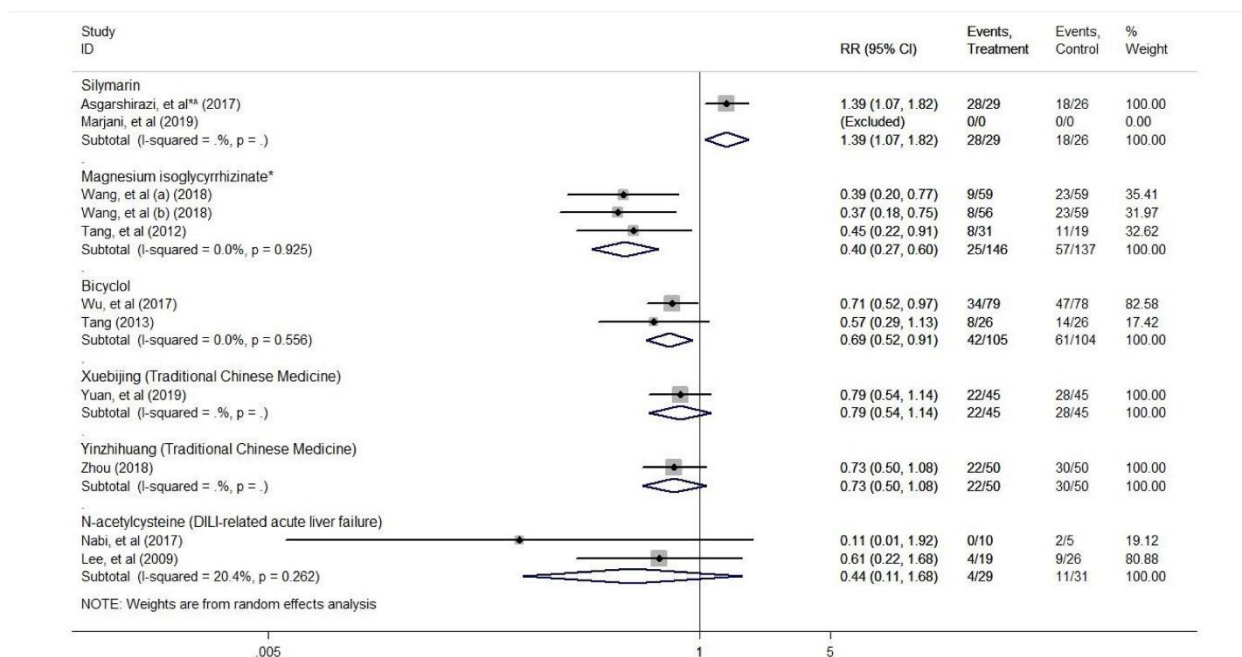


Рис. 5. Общая эффективность фармакологических / травяных агентов в рандомизированных клинических испытаниях по лечению лекарственного поражения печени.

* Эффективность измеряется как нормализация АЛТ; ^ Педиатрическое население.

(а) 100 мг изоглицирризината магния в день; (b) 200 мг изоглицирризината магния в день.

Марджани и др. [44] в качестве критерия эффективности использовали время нормализации ферментов печени.

3.5 . Изоглицирризинат магния

В одном исследовании [30] изучали профилактический эффект MgIG по сравнению с глутатионом у 216 взрослых пациентов, получавших химиотерапевтическое лечение. Частота гепатотоксичности I степени в соответствии с терминологией ВОЗ о нежелательных лекарственных реакциях [50] после одной недели химиотерапевтического лечения была обнаружена значительно ниже у пациентов, получавших MgIG, по сравнению с теми, кто получал глутатион (5,3% против 11,8%, соответственно; $p < 0,01$). Действительно, различия в ферментах печени были значительно ниже у пациентов, отнесенных к экспериментальной группе, по сравнению с пациентами в контрольной группе.

В двух двойных слепых РКИ оценивали роль MgIG в лечении ЛПП [41 , 42]. Пациенты с ЛПП, получавшие MgIG, показали значительно более высокие показатели нормализации АЛТ по сравнению с пациентами из контрольной группы, получавшей тиопронин (OR = 0,40, 95% ДИ 0,27-0,60), без неоднородности по исследованиям ($I^2 = 0\%$; $p = 0,925$) (рис.5).

3.6 . N- ацетилцистеин

В открытом исследовании, проведенном с участием 60 пациентов в возрасте 60 лет и старше, Baniasadi et al. [31] изучали эффективность НАК в профилактике противотуберкулезного ЛПП. Среди 28 пациентов, получавших стандартное противотуберкулезное лечение в сочетании с 600 мг НАС, ни у одного из них не развилось ЛПП после двух недель наблюдения. Напротив, среди 32 пациентов, которые получали только стандартное противотуберкулезное лечение, у 12 из них (37,5%) наблюдались ЛПП в течение двух недель наблюдения.

С другой стороны, в двух РКИ оценивалась роль НАС в выживаемости взрослых пациентов с идиосинкразической лекарственно-индуцированной ОПН [12 , 47]. Использование НАС у этих

пациентов ($n = 60$) не показало улучшения общей выживаемости ($RR = 0,44$; 95% CI 0,11–1,68) с низкой гетерогенностью по исследованиям ($I^2 = 20,4\%$; $p = 0,262$) (Рис.5).

3.7 . Тиопронин

Ли и его коллеги [38] провели исследование, чтобы оценить эффективность тиопрониона при гепатотоксичности, вызванной химиотерапией. Они сообщили о значительно более низкой частоте вызванного химиотерапией поражения печени у 86 пациентов, лечение которых было дополнено 200 мг тиопрониона (аномальные [$> 2,5 \times ULN$] уровни ALT, AST и TBil составляли 8,3%, 7,8% и 6,7% соответственно) по сравнению с 64 пациентами, получавшим только стандартную химиотерапию, с частотой аномальных значений ALT, AST и TBil 29%, 26% и 31%, соответственно ($OR = 0,29$; 95% ДИ 0,13–0,65) (рис. 4).

3.8 . L-карнитин

Иранское двойное слепое исследование [29] было направлено на оценку эффективности перорального приема L-карнитина в профилактике противотуберкулезного лечения ЛПП. После четырех недель лечения среди 54 пациентов, получавших стандартное противотуберкулезное лечение с добавлением 2000 мг перорального раствора карнитина в день, у 9 пациентов (17%) развился ЛПП, в то время как у 20 из 62 пациентов (32%), которые получали только стандартные анти- Лечение туберкулеза сопровождалось ЛПП ($p = 0,049$).

3.9 . Традиционные китайские лекарства

В двух испытаниях сообщалось об эффективности традиционных китайских лекарств в сочетании с другими лекарствами при лечении ЛПП. Чжоу [45] сообщил, что среди 50 пациентов с ЛПП (определено в соответствии с Aithal et al. [52]), получавших тиопронин в сочетании с Yinzhihuang (в составе *Herba artemisiae scopariae* [Yin Chen], *Gardenia* [Zhi Zi], жимолость [Jin Yin Hua] и *Scutellaria* [Huang Qin]), у 46 из них (92%) параметры печени имели тенденцию к нормализации, по сравнению с 36 (72%), которые получали только тиопронин ($p < 0,05$). Более того, Юань и др. [46] сообщили, что 45 случаев ЛПП (определяемых как АЛТ, АСТ, ЩФ или TBil $\geq 2 \times ULN$) получали комбинированное лечение MglG и Xuebijing (состоящее из *Angelica sinensis* [Dang Gui], *Salvia miltiorrhiza* [Dan Shen], *Ligusticum chuanxiong* [Chuan Xiong], *Radix Paeoniae Rubra* [Chi Shao] и safflower [Hong Hua]) показали более высокие показатели улучшения или нормализации показателей печени (39 пациентов, 87%) по сравнению с 31 из 45 случаев (69%), которые лечились только MglG ($p < 0,05$). Однако ни Иньчжихуан ($RR = 0,73$; 95% ДИ 0,50–1,08), ни введение Xuebijing ($RR = 0,79$; 95% ДИ 0,54–1,14) не были эффективны, когда результат ограничивался нормализацией параметров печени (рис. 5).

3.10 . Побочные эффекты

Был проведен анализ для изучения частоты побочных эффектов препаратов, используемых для профилактики и лечения ЛПП. Наиболее частыми побочными реакциями силимарина были тошнота, анорексия и боль в животе. Сообщенные побочные реакции бициклола включали головокружение, головную боль, вздутие живота и легкую диарею. Основными побочными реакциями, связанными с MglG, были гранулоцитопения, лихорадка и тошнота. Побочные эффекты, связанные с лечением NAC, включали тошноту и рвоту. Следует отметить, что восемь исследований (бициклол [два], MglG [один], NAC [три], силимарин [один], тиопронин [один]) не предоставили полной информации о побочных эффектах (таблица 1).

Пациенты, получавшие силимарин для профилактики или лечения ЛПП, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо или стандартную поддерживающую терапию, не показали более высокого риска побочных эффектов ($OR = 1,05$; 95% ДИ 0,84–1,32). Точно так же ни у пациентов, получавших бициклол ($OR = 1,17$, 95% ДИ 0,36–3,79) или MglG ($OR = 0,88$, 95% ДИ 0,47–1,63), не было повышенного риска возникновения нежелательных явлений. Существенной

неоднородности обнаружено не было. Следовательно, эти препараты показали безопасный профиль (рис. 6).

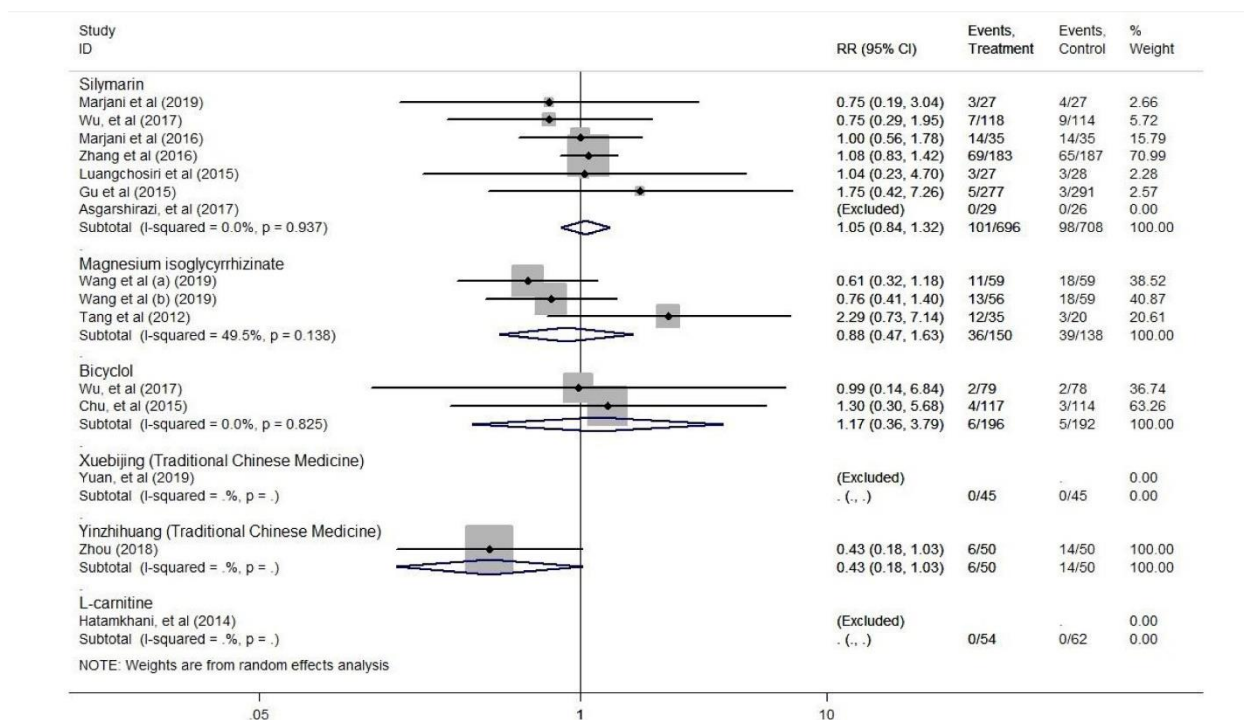


Рис. 6 . Объединенные эффекты нежелательных явлений фармакологических / травяных агентов, протестированных в рандомизированных клинических испытаниях по профилактике / лечению лекарственного поражения печени.

Восемь испытаний не предоставили полной информации о побочных эффектах.

(a) 100 мг изоглицирризината магния в день; (b) 200 мг изоглицирризината магния в день.

3.11 . Предвзятость публикации

Несмотря на небольшое количество доступных исследований, не было предложено (осторожно) предвзятости публикации ни в отношении РКИ, в которых силимарин использовался для профилактики ЛПП ($p = 0,825$), ни тех исследований, в которых оценивалась эффективность MgIG для лечения ЛПП ($p = 0,991$) (дополнительный рис.2). К сожалению, систематическая ошибка публикации не могла быть оценена для оставшихся фармакологических или растительных агентов из-за небольшого количества доступных исследований.

4 . Обсуждение

В последние годы профилактике и лечению ЛПП уделяется все большее внимание в связи с ее растущим бременем для общественного здравоохранения [2]. Насколько нам известно, это первый систематический обзор, который суммирует результаты РКИ, направленных на профилактику идиосинкразии ЛПП и управление развитием ОПН при ЛПП. В этом обзоре подчеркивается отсутствие стандартизированных диагностических критериев ЛПП, а также различия в дизайне и методологии проанализированных РКИ.

Несколько агентов с предполагаемым положительным действием на ЛПП были протестированы в РКИ в последние годы, особенно в восточных странах, вероятно, из-за более высокой распространенности ЛПП, вызываемой противотуберкулезными агентами, по сравнению с западными странами [53]. Силимарин был наиболее часто оцениваемым агентом в клинических испытаниях. Было описано несколько механизмов, лежащих в основе гепатопротекторного действия силимарина, включая его антиоксидантную активность в печени и его роль как ингибитора

нескольких изоформ печеночного цитохрома P450 2E1, индуцируемого противотуберкулезными препаратами [54 , 55]. Кроме того, в недавнем обзоре сделан вывод о том, что силимарин является хорошо переносимым агентом, который можно использовать в качестве поддерживающего лечения при большинстве форм заболеваний печени [56].

Наш анализ не показал общего очевидного положительного эффекта силимарина на профилактику ЛПП. Когда был проведен стратифицированный анализ по продолжительности лечения, силимарин оказывал гепатопротекторное действие на заболеваемость противотуберкулезными ЛПП только при лечении пациентов в течение четырех недель. Хотя предыдущие исследования продемонстрировали, что развитие клинических симптомов противотуберкулезной гепатотоксичности имело широкий период времени, от шести недель до шести месяцев [57], другие авторы сообщили, что почти у 70% пациентов гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов развивалась в течение 30 дней. и 88% в течение восьми недель [58 , 59]. Тем не менее, результаты этого апостериорного анализа следует интерпретировать осторожно, чтобы избежать ошибочных выводов. Из-за разницы в продолжительности испытаний и доступности данных в каждую подгруппу были включены разные испытания. Следовательно, способность обнаруживать предполагаемые эффекты различалась и может объяснить эти результаты. Интересно, что в недавнем метаанализе РКИ силимарина, стратифицированных по продолжительности лечения, авторы также столкнулись с тем же методологическим недостатком [60].

Тем не менее, как сообщалось в предыдущих систематических обзорах, результаты исследований низкого методологического качества (открытые / неясные слепые) имели тенденцию преувеличивать преимущества лечения силимарином по сравнению с двойными слепыми исследованиями [61].

Руководство Китайского общества гепатологии предполагает, что силимарин можно использовать для лечения легкого воспаления печени [62]. Однако только три РКИ сообщили о ЛПП в зависимости от степени тяжести, и два из них были открытыми / неясными слепыми исследованиями, что может ограничить достоверность этих результатов. Тем не менее, результаты, полученные Луангчошири и соавт. [33] в качественном исследовании соответствуют рекомендациям Китайского общества гепатологии, хотя небольшой размер выборки ограничил бы статистическую мощность их анализа.

Кроме того, пациенты с ЛПП, получавшие силимарин, не показали клинических улучшений в двух проанализированных контролируемых РКИ [43 , 44]. Тем не менее, небольшое количество пациентов следует принимать во внимание как ограничение, которое могло сделать анализ недостаточным, что не позволяет выявить различия между группами лечения.

Предыдущие исследования показали гепатопротекторный эффект бициклола на ЛПП у мышей, получавших до 200 мг / кг соединения, опосредованный его антиоксидантными и противовоспалительными свойствами [[63] , [64] , [65] , [66]]. Однако данные об эффективности лечения ЛПП у людей все еще недостаточны. В китайском фармакоэкономическом исследовании с использованием подхода анализа дерева решений для оценки четырех гепатопротекторных препаратов (бициклол, тиопронин, восстановленный глутатион и диаммонийглицирризинат) для лечения ЛПП, авторы пришли к выводу, что бициклол продемонстрировал наибольшую эффективность и безопасность, а также более низкий инкрементальный эффект. коэффициент рентабельности [67]. Однако тот факт, что все испытания проводились в Китае, не позволяет обобщить эти результаты.

Анализ четырех испытаний в текущем исследовании показал, что прием бициклола был связан с уменьшением частоты ЛПП и более высокими показателями нормализации. Следует отметить, что два испытания, оценивающих роль бициклола в профилактике ЛПП, разошлись в определении ЛПП

и популяции, отвечающей критериям отбора. Действительно, пороговые значения для аминотрансфераз > 2,5xULN для определения ЛПП ниже, чем рекомендованные в клинических рекомендациях [2 , 62 , 68], и могут вводить в заблуждение. Далее, одно из этих испытаний [28] оценивали эффективность бициклола в сочетании с глюкуролактоном, используемым для профилактики противотуберкулезного ЛПП в Китае, по сравнению с контрольной группой, получавшей глюкуролактон, что могло исказить результаты. Кроме того, в двух испытаниях по лечению ЛПП были различия в критериях ЛПП, вводимых дозах и контрольной группе. Учитывая небольшое количество испытаний, отсутствие информации о его методологическом дизайне (т. Е. Скрытие распределения и ослепление) и вышеупомянутые ограничения, результаты следует интерпретировать с осторожностью.

MgIG используется в Китае как противовоспалительное и гепатопротекторное средство при лечении воспалительных заболеваний печени [22 , 69]. Хотя точные механизмы у человека еще предстоит выяснить, некоторые исследования на животных моделях показали, что гепатопротекторные эффекты MgIG в дозе 9-50 мг / кг могут коррелировать с ослаблением окислительного стресса [70 , 71]. Несмотря на очевидное снижение частоты ЛПП и более высокие показатели нормализации АЛТ у пациентов, получавших парентеральный MgIG, наши результаты были основаны на трех испытаниях с плохим описанием методологического дизайна, низко строгими диагностическими критериями ЛПП, краткосрочным наблюдением и отсутствием клинических данных. значимые конечные точки. Следовательно, достоверность этих результатов ставится под сомнение, и к их интерпретации следует относиться осторожно.

Несмотря на отсутствие специфического лечения ОПН, связанной с ЛПП, за исключением трансплантации печени, НАК был опробован при идиосинкразической лекарственной ОПН, учитывая его эффективность и хороший профиль безопасности при ОПН, индуцированной ацетаминофеном. Nu et al. [72] в метаанализе клинических исследований пришли к выводу, что лечение НАС улучшает выживаемость без трансплантата и выживаемость после трансплантации, но не общую выживаемость у пациентов с неацетаминофен-индуцированной ОПН. Хотя сообщения о клинических случаях подтверждают использование НАС при лекарственно-индуцированной ОПН [73], результаты систематического обзора были неубедительными из-за нехватки доказательств [74].]. В настоящем исследовании, ограничивающем исследуемую популяцию пациентами с идиосинкразической лекарственно-индуцированной ОПН, не было обнаружено улучшения общей выживаемости у пациентов, получавших НАС. Следует отметить, что, основываясь на ограниченном количестве исследований и отсутствии данных о пациентах с лекарственно-индуцированной ОПН в РКИ, эти результаты могут быть недостаточно убедительными. Поскольку лекарственные препараты являются основной причиной ОПН [1 , 75], а НАК является наиболее убедительным препаратом при лечении передозировки ацетаминофена, необходимы высококачественные РКИ для подтверждения эффективности НАК в профилактике и лечении ЛПП, не связанных с ацетаминофеном. ALF.

Хотя кортикостероиды были предложены для лечения некоторых форм ЛПП, рандомизированных контролируемых исследований с использованием этих препаратов выявлено не было. Примечательно, что недавний систематический обзор, посвященный управлению иммуноопосредованной гепатотоксичностью, указал на возможность отказа от лечения кортикостероидами у пациентов с иммунным гепатитом из-за ингибиторов иммунных контрольных точек [76]. Следовательно, насколько полезно использование кортикостероидов в лечении ЛПП, еще предстоит выяснить.

В последние годы подчеркивалась необходимость качественных клинических испытаний для улучшения профилактики и лечения ЛПП [77]. Во всех включенных РКИ было выявлено несколько различий в дизайне испытаний. Предыдущие исследования влияния характеристик дизайна исследования на эффекты вмешательства пришли к выводу, что систематическая ошибка,

возникающая из-за неадекватной или нечеткой генерации последовательности или сокрытия распределения, и отсутствия двойного слепого дизайна, может преувеличивать оценки эффектов вмешательства, особенно в исследованиях, в которых оценивали субъективные исходы [78 , 79]. Хотя результаты, измеренные в включенных РКИ, были оценены объективно (на основе установленных лабораторных параметров), небольшие размеры выборки ограничивали количество надежных конечных точек, таких как ОПН, трансплантация или смерть. Следовательно, эффекты, вероятно, будут переоценены из-за систематической ошибки отбора.

Еще одна серьезная проблема, выявленная в ходе этого систематического обзора, - неоднородность квалификации случаев ЛПП. Критерии DILI варьировались от 1,25-кратного повышения ULN биохимических показателей печени до порогового значения, превышающего ULN в 5 раз. Такое несогласованность критериев чрезвычайно затрудняет сравнение исследований. Кроме того, незначительное повышение уровня трансаминаз, квалифицируемое как ЛПП, действительно может отражать адаптивные, непрогрессирующие изменения, а не истинную гепатотоксичность. Различия, наблюдаемые в клинически ненадежных первичных оценках эффективности, вместе с вышеупомянутой вариабельностью критериев квалификации случаев ЛПП, необходимостью правильно охарактеризовать основное состояние и стадию заболевания для включения в исследование [80], подчеркивает необходимость достижения международного консенсуса в контексте будущих клинических испытаний для стандартизации квалификации случаев ЛПП, критериев индекса тяжести и конечных точек для оценки эффективности новых вмешательств для изучения новых биомаркеров ЛПП.

Более того, из-за отсутствия конкретных диагностических тестов и биомаркеров оценка причинно-следственной связи ЛПП основана на субъективном консенсусном мнении экспертов. Использование шкалы RUCAM в качестве валидированной шкалы для печени должно быть действенным инструментом оценки причинно-следственной связи ЛПП [81 , 82].

Это исследование имеет несколько сильных сторон. Это первая попытка провести систематический обзор клинических испытаний, направленных на профилактику и лечение идиосинкразических ЛПП. Кроме того, мы провели обширный поиск литературы в шести различных базах данных. Тем не менее, неотъемлемой слабостью является невозможность включения незаконченных или неопубликованных исследований. Однако, чтобы преодолеть это ограничение, мы провели поиск в серой литературе, чтобы идентифицировать эти испытания. Еще одно ограничение заключается в том, что, несмотря на наш полный поиск, наши количественные анализы недостаточно эффективны из-за нехватки клинических испытаний. Кроме того, некоторые из включенных испытаний, из-за их методологического дизайна и качества, имели бы преувеличенный эффект вмешательства [24], и, следовательно, наши результаты следует интерпретировать с осторожностью.

5 . Выводы

Этот систематический обзор иллюстрирует трудности и недостатки клинических исследований ЛПП из-за редкости состояния и гетерогенности проявлений, что привело некоторых авторов к мнению, что РКИ для ЛПП слишком сложны и часто неубедительны. Кроме того, из-за низкой частоты вложения в профилактику ЛПП трудно оправдать. При анализе риска и пользы профилактика обычно не учитывается из-за вопросов относительно экономической эффективности и безопасности, за исключением пациентов, проходящих противотуберкулезную или противораковую терапию в дополнение к другим уязвимым группам населения. Существует необходимость в планировании и проведении скоординированных многоцентровых клинических исследований ЛПП, направленных на изучение эффективности известных и новых вмешательств, которые могут улучшить клинические исходы ЛПП, в рамках адаптивного дизайна клинических исследований.

Гарант статьи

М Изабель Лусена.

Вклад авторов

HN, JSC, IAA и MIL внесли свой вклад в концепцию и дизайн систематического обзора и метаанализа. HN, JSC, IAA и MIL внесли свой вклад в первоначальный электронный поиск литературы, оценку приемлемости исследования, извлечение данных, оценку качества и риска систематической ошибки, а также анализ и интерпретацию. Рукопись подготовили HN, JSC и IAA. MRD, SS, GPA, ESB, RJA и MIL критически пересмотрели рукопись. Все авторы одобрили окончательный вариант рукописи.

Заявление о конкурирующих интересах

Авторы не сообщают никаких заявлений о заинтересованности.

Благодарности

Эта работа была поддержана грантами Instituto de Salud Carlos III, соучредителем которого является Fondo Europeo de Desarrollo Regional - FEDER (номера контрактов: PI18 / 00901; PI18 / 01804; PT17 / 0017/0020; PT 20/00127) и Agencia Española del Medicamento. Plataforma de Investigación Clínica и CIBERehd финансируются ISCIII . MRD имеет контракт на исследования Joan Rodes (JR16 / 00015) / Acción B clinicinvestigadores (B-0002-2019), JSC a Rio Hortega (CM17 / 00243) и IAA a Sara Borrell (CD20 / 00083) от ISCIII и Consejería de Salud. де Андалусия. Эта публикация основана на работе проекта COST Action «CA17112 - Перспективная европейская сеть по лечению травм печени, вызванного лекарственными средствами» при поддержке COST (Европейское сотрудничество в области науки и технологий) . www.cost.eu

Рекомендации

[1] RJ Андраде , Н. Chalasani , Е. С. Бьорнссон , и др.

Лекарственное поражение печени

Nat. Rev. Dis. Prim. , 5 (1) (2019) , с. 58 , 10.1038 / s41572-019-0105-0

[2] Европейская ассоциация изучения печени

Рекомендации EASL по клинической практике: лекарственное поражение печени

J. Hepatol. , 70 (6) (2019) , с. 1222 - 1261 , 10.1016 / j.jhep.2019.02.014

[3] М. Роблес-Диас , М. И. Люсена , Н. Kaplowitz , и др.

Использование закона Хи и нового составного алгоритма для прогнозирования острой печеночной недостаточности у пациентов с лекарственным поражением печени

Гастроэнтерологии , 147 (1) (2014) , стр. 109 - 118 , 10,1053 / j.gastro.2014.03.050 [4]

А. Маллат , Э. С. Зафрани , Дж. М. Метро , Д. Дюмо

[4] Тербинафин-индуцированный пролонгированный холестаз с сокращением межлобулярных желчных протоков

Dis. Sci. , 42 (7) (1997) , стр. 1486 - 1488 , 10.1023 / а: 1018870828038

[5] PER Lheureux , Р. Hantson

Карнитин в лечении токсичности, вызванной вальпроевой кислотой

Clin. Toxicol. , 47 (2) (2009) , стр. 101 - 111 , 10.1080 / 15563650902752376

[6] П. Katsinelos , Т. Vasiliadis , П. Xiarchos , и др.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) для лечения внутрипеченочного холестаза, вызванного амоксициллин-клавуланатом калия (Аугментин): сообщение о двух случаях

Евро. J. Gastroenterol. Гепатол. , 12 (3) (2000) , стр. 365 - 368 , 10.1097 / 00042737-200012030-00017

[7] А. Wree , А. Dechêne , К. Герцер , и др.

Комбинированная терапия стероидами и урсодезоксихолевой кислотой при тяжелом лекарственном поражении печени

Переваривание , 84 (1) (2011) , стр. 54 - 59 , 10,1159 / 000322298

[8] М. Мохаммед Саиф , С. Ф. Фарид , С. А. Халил , Н. А. Сабри , М. Х. Эль-Сайед

Гепатопротекторная эффективность урсодезоксихолевой кислоты в педиатрии при остром лимфобластном лейкозе

Педиатр. Гематол. Онкол. , 29 (7) (2012) , стр. 627 - 632 , 10.3109 / 08880018.2012.713083

[9] П.Ф. Ху , В.Ф. Се Кортикостероидная терапия при лекарственном поражении печени: за и против

J. Dig. Dis. , 20 (3) (2019) , стр. 122 - 126 , 10.1111 / 1751-2980.12697

[10] J. Karkhanis , EC Verna , MS Chang , et al.

Использование стероидов при острой печеночной недостаточности

Гепатология , 59 (2) (2014) , стр. 612 - 621 , 10.1002 / hep.26678

CrossRefПосмотреть запись в ScopusGoogle Scholar

[11] Р. Keaays , РМ Харрисон , JA Wendon , и др.

Внутривенное введение ацетилцистеина при фульминантной печеночной недостаточности, вызванной парацетамолом: проспективное контролируемое исследование

BMJ , 303 (6809) (1991) , стр. 1026 - 1029 , 10.1136 / bmj.303.6809.1026

[12] WM - Ли , Л.С. Нунан , Л. Rossaro , и др.

Внутривенное введение N-ацетилцистеина улучшает выживаемость без трансплантата на ранней стадии острой печеночной недостаточности без приема ацетаминофена

Гастроэнтерология , 137 (3) (2009) , стр. 856 - 864 , 10.1053 / j. Gastro.2009.06.006

[13] К. Корцалиудакис , Р. М. Тейлор , П. Чизман , С. Бансал , Г. Миели-Вергани , А. Дхаван

Безопасность и эффективность N-ацетилцистеина у детей с острой печеночной недостаточностью, не индуцированной ацетаминофеном

Liver Transpl. , 14 (1) (2008) , стр. 25 - 30 , 10.1002 / lt.21246

[14] RH Сквайр , А. Dhawan , Е. Алонсо , и др.

Внутривенное введение N-ацетилцистеина у педиатрических пациентов с острой печеночной недостаточностью, не связанной с ацетаминофеном: плацебо-контролируемое клиническое исследование

Гепатология , 57 (4) (2013) , стр. 1542 - 1549 , 10.1002 / hep.26001

[15] Я. Борлак , Ф. ван Бёммель , Т. Берг

Лечение N-ацетилцистеином и преднизолоном улучшило биохимию сыворотки при подозрении на тяжелое идиосинкразическое поражение печени с применением флупиртина

Liver Int. , 38 (2) (2018) , с. 365 - 376 , 10.1111 / liv.13538

[16] С. Ли , Г Тан , Н. Ван , и др.

Роль окислительного стресса и антиоксидантов при заболеваниях печени

Int. J. Mol. Sci. , 16 (11) (2015) , стр. 26087 - 26124 , 10.3390 / ijms161125942

[17] М. Чен , А. Сузуки , Дж. Борлак , Р. Дж. Андраде , М. И. Лусена

Поражение печени, вызванное лекарственными средствами: взаимодействие между свойствами препарата и факторами хозяина

J. Hepatol. , 63 (2) (2015) , с. 503 - 514 , 10.1016 / j.jhep.2015.04.016

[18] М. Koido , Е. Каваками , Дж Fukumura , и др.

Полигенная архитектура информирует о потенциальной уязвимости к лекарственному поражению печени

Nat. Med. , 26 (10) (2020) , стр. 1541 - 1548 , 10.1038 / s41591-020-1023-0

[19] М. Сингх , П. Саси , В. Х. Гупта , Г. Рай , Д. Н. Амарapurкар , П. П. Вангикар

Защитный эффект куркумина, силимарина и N-ацетилцистеина на гепатотоксичность, вызванную противотуберкулезными препаратами, оценивается на модели in vitro

Gm. Exp. Toxicol. , 31 (8) (2012) , стр. 788 - 797 , 10.1177 / 0960327111433901

[20] Л. Ван , QH Хуан , YX Ли , и др.

Защитные эффекты силимарина при острой гепатотоксичности, вызванной триптолидом, у крыс

Mol. Med. Rep. , 17 (1) (2018) , стр. 789 - 800 , 10.3892 / mmr.2017.7958

[21] GT Лю Бицикллол: новый препарат для лечения хронических вирусных гепатитов В и С

Med. Chem. , 5 (1) (2009) , стр. 29 - 43 , 10.2174 / 157340609787049316

[22] Р. Янг , БК Юань , Ю.С. Ма , С. Чжоу , Ю. Лю

Противовоспалительное действие солодки, широко используемой китайской травы.

Pharm. Биол. , 55 (1) (2017) , стр. 5 - 18 , 10.1080 / 13880209.2016.1225775

[23] Д. Мор , Б. Ф , А. Джонс , и др.

Влияет ли качество отчетов о рандомизированных исследованиях на оценки эффективности вмешательства, представленные в метаанализах?

Ланцет , 352 (9128) (1998) , стр. 609 - 613 , 10.1016 / S0140-6736 (98) 01085-X

[24] Л.Л. Кьяргард , Й. Виллумсен , К. Глууд

Сообщаемое методологическое качество и расхождения между крупными и малыми рандомизированными испытаниями в метаанализах

Энн. Междунар. Мед. , 135 (11) (2001) , стр. 982 - 989 , 10.7326 / 0003-4819-135-11-200112040-00010

[25] Дж. П. Хиггинс , С. Г. Томпсон

Количественная оценка неоднородности в метаанализе

Стат. Мед. , 21 (11) (2002) , стр. 1539 - 1558 , 10.1002 / sim.1186

[26] М. Эггер , Дж. Дэйви Смит , М. Шнайдер , К. Миндер

Смещение в метаанализе обнаруживается с помощью простого графического теста.

BMJ , 315 (7109) (1997) , стр. 629 - 634 , 10.1136 / bmj.315.7109.629

[27] X. Li , J. Zhou , S. Chen , et al.

Роль бициклола в предотвращении повреждения печени, вызванного химиотерапевтическими агентами, у онкологических пациентов старше 60 лет

J. Int. Med. Res. , 42 (4) (2014) , с. 906 - 914 , 10.1177 / 0300060514527058

[28] Н.Х. Чу , Л. Ли , Х. Чжан , и др.

Роль бициклола в профилактике лекарственного поражения печени у больных туберкулезом с заболеванием печени

Int. J. Tuberc. Lung Dis. , 19 (4) (2015) , с. 475 - 480 , 10.5588 / ijtld.14.0579

[29] С. Хатамхани , Х. Халили , И. Каримзаде , С. Дашти-Хавидаки , А. Абдоллахи , С. Джафари

Карнитин для профилактики гепатотоксичности, вызванной противотуберкулезными препаратами: рандомизированное клиническое исследование

J. Gastroenterol. Гепатол. , 29 (5) (2014) , стр. 997 - 1004 , 10.1111 / jgh.12474

[30] YL Yan , YS Mo , DM Zhang

[Изоглицирризинат магния предотвращает повреждение печени, вызванное химиотерапией, во время начального лечения пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта]

Подбородок. J. Hepatol. , 23 (3) (2015) , стр. 204 - 208 , 10.3760 / cma.j.issn.1007-3418.2015.03.010

[31] С. Vaniasadi , П. Эфтехари , П. Табарси , и др.

Защитный эффект N-ацетилцистеина в отношении гепатотоксичности, вызванной противотуберкулезными препаратами

Евро. J. Gastroenterol. Гепатол. , 22 (10) (2010) , стр. 1235 - 1238 , 10.1097 / MEG.0b013e32833aa11b

[32] Дж Гу , SJ Тан , С. Ю. Тан , и др.

Открытое рандомизированное многоцентровое клиническое исследование для оценки эффективности силибина в предотвращении лекарственного поражения печени.

Int. J. Clin. Exp. Med. , 8 (3) (2015) , с. 4320 - 4327

- [33] К. Луангчосири , А. Таккинсян , С. Читпхук , В. Стичантракул , С. Петракса , А. Собхонслидсук
Двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование силимарина для профилактики поражения печени, вызванного противотуберкулезными препаратами
ВМС Дополнение. Альтерн. Med. , 15 (2015) , с. 334 , 10.1186 / s12906-015-0861-7
- [34] М. Марджани , П. Baghaei , М. Kazempour Dizaji , и др.
Оценка гепатопротекторного действия силимарина у пациентов с туберкулезом на лечении:
рандомизированное клиническое исследование
Иран. J. Pharm. Res. , 15 (1) (2016) , с. 247 - 252
- [35] S. Zhang , Н. Pan , X. Peng , et al.
Профилактическое использование гепатопротектора против поражения печени, вызванного противотуберкулезными препаратами: рандомизированное контролируемое исследование
J. Gastroenterol. Гепатол. , 31 (2) (2016) , стр. 409 - 416 , 10.1111 / jgh.13070
- [36] Э. Хо , Д. К. Ким , Ш. О , Дж. К. Ли , Дж. Х. Пак , Х. С. Чанг
Влияние профилактического применения силимарина на гепатотоксичность, вызываемую противотуберкулезными препаратами
Tuberc. Респир. Dis. (Сеул) , 80 (3) (2017) , стр. 265 - 269 , 10.4046 / trd.2017.80.3.265
- [37] Х. Ву , Дж. Ли , К. Ань , С. П. Чжан , Л. Н. Шен
[Эффективность капсул силибинина в профилактике повреждения печени, вызванного противотуберкулезными препаратами]
Подбородок. J. Antituberc , 39 (7) (2017) , стр. 757 - 760
- [38] ХР Ли , Ф. Wen , В. Ян , и др.
Роль тиопрониона в предотвращении токсичности печени, связанной с химиотерапией, у пациентов с запущенным колоректальным раком, получавших mFOLFOX7: проспективный анализ
Тумори , 100 (4) (2014) , стр. 446 - 451 , 10.1700 / 1636.17908
- [39] Р.Л. Тан [Анализ эффективности таблеток бициклола при лечении поражения печени, вызванного противотуберкулезным препаратом]
Xinxueguanbing Fangzhi Zhishi , 10 (2013) , стр. 83 - 85
- [40] NQ Wu , LS Wang , ZY Han , et al.
Многоцентровое и рандомизированное контролируемое исследование бициклола в лечении статин-индуцированного повреждения печени
Med. Sci. Монит. , 23 (2017) , с. 5760 - 5766 , 10.12659 / msm.904090
- [41] Л. Тан , Ф. Лин , З. Шен , YJ BC , Y. Yao
[Изоглицирризинат магния, используемый для лечения острой дисфункции печени, вызванной химиотерапевтическими препаратами: фаза III клиническое испытание] Опухоль , 32 (9) (2012) , стр. 738 - 743 , 10.3781 / j.issn.1000-7431.2012.09.012
- [42] Ю. Ван , З. Ван , М. Гао , и др.

Эффективность и безопасность инъекций изоглицирризината магния у пациентов с острым лекарственным поражением печени: исследование фазы II

Liver Int. , 39 (11) (2019) , с. 2102 - 2111 , 10.1111 / liv.14204

[43] М. Асгарширази , М. Шариат , М. Шейх

Сравнение эффективности фолиевой кислоты и силимарина в лечении повреждения печени, вызванного противоэпилептическими препаратами: рандомизированное клиническое исследование

Гепатобилиарный панкреат. Dis. Int. , 16 (3) (2017) , с. 296 - 302 , 10.1016 / s1499-3872 (16) 60142-x

[44] М. Марджани , Ф. Фахим , М. Садр , и др.

Оценка силимарина для лечения поражения печени, вызванного противотуберкулезными препаратами: рандомизированное клиническое исследование

Гастроэнтерол. Гепатол. Кровать-скамейка , 12 (2) (2019) , стр.138 - 142

[45] TP Чжоу

[Клиническое исследование пероральной жидкости Yinzhihuang в сочетании с тиопропином при лечении лекарственного поражения печени]

Наркотики и клиника , 33 (4) (2018) , стр. 866 - 870.

[46] Ф. Б. Юань , В. Б. Ван , Н. Ли

[Клиническое исследование инъекции Xuebijing в сочетании с изоглицирризинатом магния при лечении лекарственного поражения печени]

Наркотики и клиника , 34 (10) (2019) , стр. 3102 - 3106.

[47] Т. Наби , С. Наби , Н. Рафик , А. Шах

Роль лечения N-ацетилцистеином при острой печеночной недостаточности, не вызванной ацетаминофеном: проспективное исследование

Саудовская Дж. Гастроэнтерол. , 23 (3) (2017) , с. 169 - 175 , 10.4103 / 1319-3767.207711

[48] Национальный институт рака

Общие критерии терминологии для нежелательных явлений v3.0 (CTCAE)

(2006) (Проверено в сентябре 2020 г.)

https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf

[49] Д.Л. Сяо , Ю. Ма , Л.З. Чжу

Руководство по диагностике и лечению побочных эффектов противотуберкулезных препаратов

Народное медицинское издательство , Пекин (2009)

[50] Всемирная организация здравоохранения

АРТ: Терминология по побочным реакциям на лекарства

Сотрудничающий центр ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств , Женева (1979 г.)

- [51] Группа изучения лекарственно-индуцированных заболеваний печени , Китайское общество гепатологов
- [Рекомендации по лечению лекарственного поражения печени]
- J. Clin. Гепатол. , 31 (11) (2015) , с. 1752 - 1769
- [52] GP Aithal , PB Watkins , RJ Андраде , и др.
- Определение случая и стандартизация фенотипа при лекарственном поражении печени
- Clin. Pharmacol. Ther. , 89 (6) (2011) , стр. 806 - 815 , 10.1038 / clpt.2011.58
- [53] EXS Low , Q. Zheng , E. Chan , SG Lim
- Поражение печени, вызванное лекарственными средствами: восток против Запада - систематический обзор и метаанализ
- Clin. Мол. Гепатол. , 26 (2) (2020) , с. 142 - 154 , 10.3350 / cmh.2019.1003
- [54] К. Флора , М. Хан , Х. Розен , К. Беннер
- Расторопша пятнистая (*Silybum marianum*) для лечения заболеваний печени
- Am. J. Gastroenterol. , 93 (2) (1998) , стр. 139 - 143 , 10.1111 / j.1572-0241.1998.00139.x
- [55] С. Эминзаде , Ф. Ураз , Ф.В. Иззеттин
- Силимарин защищает печень от токсического действия противотуберкулезных препаратов у экспериментальных животных
- Nutr. Метаб. (Лондон) , 5 (2008) , с. 18 , 10.1186 / 1743-7075-5-18
- [56] А. Гиллессен , Е. Х. Шмидт
- Силимарин как поддерживающее лечение заболеваний печени: повествовательный обзор
- Adv. Ther. , 37 (4) (2020) , стр. 1279 - 1301 , 10.1007 / s12325-020-01251-y
- [57] В. Рамаппа , Г. П. Айтал
- Гепатотоксичность, связанная с противотуберкулезными препаратами: механизмы и лечение
- J. Clin. Exp. Гепатол. , 3 (1) (2013) , стр. 37 - 49 , 10.1016 / j.jceh.2012.12.001
- [58] SM Ли , С. С. Ли , JM Ли , и др.
- Ранний мониторинг для выявления гепатотоксичности, вызванной противотуберкулезными препаратами
- Кореец J. Intern. Med. , 31 (1) (2016) , стр. 65 - 72 , 10.3904 / kjim.2016.31.1.65
- [59] А. Abbara , С. Читти , Дж.К. Роу , и др.
- Медикаментозное поражение печени в результате противотуберкулезного лечения: ретроспективное исследование крупного противотуберкулезного центра в Великобритании
- BMC Infect. Dis. , 17 (1) (2017) , с. 231 , 10.1186 / s12879-017-2330-z
- [60] Л. Тао , Х. Чу , Ю. Чжан , Ю. песни , SX Чжан

Профилактическая терапия силимарином (расторопша) при поражении печени, вызванном противотуберкулезными препаратами: метаанализ рандомизированных контролируемых исследований

Мочь. J. Gastroenterol. Гепатол. , 2019 (2019) , стр. 3192351 , 10.1155 / 2019/3192351

[61] А. Рамбальди , Б. П. Якобс , Г. Яквинто , К. Глууд

Расторопша пятнистая при алкогольных заболеваниях печени и / или гепатитах В или С - систематический Кокрановский обзор гепатобилиарной группы с метаанализами рандомизированных клинических испытаний

Am. J. Gastroenterol. , 100 (11) (2005) , стр. 2583 - 2591 , 10.1111 / j.1572-0241.2005.00262.x

[62] УС Ю. , УМ Мао , СW Чен , и др.

Рекомендации CSH по диагностике и лечению лекарственного поражения печени

Гепатол. Int. , 11 (3) (2017) , стр. 221 - 241 , 10.1007 / s12072-017-9793-2

[63] Г. Т. Лю , Й. Ли , Х. Л. Вэй , Х. Чжан , Дж. Ю. Сюй , Л. Х. Ю

Механизм защитного действия бициклола против СС1-индуцированного поражения печени у мышей

Liver Int. , 25 (4) (2005) , стр. 872 - 879 , 10.1111 / j.1478-3231.2005.01103.x

[64] Х. Ван , Ю. Ли

Защитный эффект бициклола при острой печеночной недостаточности, вызванной липополисахаридом и D-галактозамином у мышей

Евро. J. Pharmacol. , 534 (1–3) (2006) , стр. 194 - 201 , 10.1016 / j.ejphar.2005.12.080

[65] Х. Лю , М. Чжао , Дж. Ми , Х. Чен , Л. Шэн , Ю. Ли

Защитный эффект бициклола при поражении печени у крыс, вызванном противотуберкулезными препаратами, 22 (4) (2017) , с. 524 , 10.3390 / молекулы 22040524

[66] ТМ Zhao , У. Wang , У. Deng , et al.

Бициклол ослабляет острое повреждение печени, активируя аутофагию, антиоксидантные и противовоспалительные свойства у мышей.

Фронт. Pharmacol. , 11 (2020) , с. 463 , 10.3389 / fphar.2020.00463

[67] Г. Хуанг , Ю. Ван

[Фармакоэкономические характеристики четырех гепатопротекторных препаратов, используемых для лечения лекарственного поражения печени]

Подбородок. J. Hepatol. , 22 (10) (2014) , с. 763 - 768

[68] Н.П. Chalasani , РН Hayashi , НL Bonkovsky , и др.

Клинические рекомендации ACG: диагностика и лечение идиосинкразического лекарственного поражения печени

Am. J. Gastroenterol. , 109 (7) (2014) , с. 950 - 967 , 10.1038 / ajg.2014.131

[69] С. Се , Х. Ли , Дж В , и др.

Противовоспалительная активность изоглицирризината магния за счет ингибирования пути фосфолипаза A2 / арахидоновая кислота

Воспаление , 38 (4) (2015) , стр. 1639 - 1648 , 10.1007 / s10753-015-0140-2

[70] У. Цзян , Дж Лю , П. Ли , и др.

Изоглицирризинат магния проявляет гепатопротекторные эффекты в модели повреждения печени, вызванной циклофосфамидом.

Oncotarget , 8 (20) (2017) , стр. 33252 - 33264 , 10.18632 / oncotarget.16629

[71] Ю. Цао , Х. Ши , З. Солнца , и др.

Защитное действие глицирризината магния на гепатотоксичность и кишечную токсичность, вызванную метотрексатом, может быть связано с уменьшением ЦОГ-2.

Фронт. Pharmacol. , 10 (2019) , с. 119 , 10.3389 / fphar.2019.00119

[72] Дж. Ху , К. Чжан , Х. Рен , З. Сунь , К. Цюань

Эффективность и безопасность ацетилцистеина при острой печеночной недостаточности "не ацетаминофен": метаанализ проспективных клинических исследований

Clin. Res. Гепатол. Гастроэнтерол. , 39 (5) (2015) , с. 594 - 599 , 10.1016 / j.clinre.2015.01.003

[73] TR Эллиот , Т. Саймс , Г. Kannourakis , П. Angus

Разрешение острой печеночной недостаточности, вызванной норфлоксацином, после терапии N-ацетилцистеином: дальнейшая поддержка использования NAC при лекарственно-индуцированной ОПН?

BMJ Case Rep. , 2016 (2016) , 10.1136 / bcr-2015-213189

[74] МФ Chughlay , Н. Крамер , CW Спирмен , М. Werfalli , К. Коэн

N-ацетилцистеин при повреждении печени, вызванном непарацетамолом: систематический обзор

Br. J. Clin. Pharmacol. , 81 (6) (2016) , с. 1021 - 1029

[75] А. Рувим , Х. Тиллман , RJ Fontana , и др.

Исходы у взрослых с острой печеночной недостаточностью в период с 1998 по 2013 год: наблюдательное когортное исследование

Энн. Междунар. Med. , 164 (11) (2016) , стр. 724 - 732 , 10.7326 / M15-2211

[76] Т. Б. Пирафатдит , Дж. Ван , М. А. Оденвальд , С. Ху , Дж. Харт , MR Чарльтон

Гепатотоксичность ингибиторов иммунных контрольных точек: систематический обзор и рекомендации по ведению

Гепатология , 72 (1) (2020) , стр. 315 - 329 , 10.1002 / hep.31227

[77] РВ Watkins , РJ Селигман , JS Груши , МI Авиган , JR Старший

Использование контролируемых клинических испытаний, чтобы узнать больше об остром лекарственном поражении печени

Гепатология , 48 (5) (2008) , стр. 1680 - 1689 , 10.1002 / hep.22633

[78] Л. Вуд , М. Эггер , Л. Глууд , и др.

Эмпирические доказательства систематической ошибки в оценке эффекта лечения в контролируемых исследованиях с различными вмешательствами и исходами: метаэпидемиологическое исследование

BMJ , 336 (7644) (2008) , стр. 601 - 605 , 10.1136 / bmj.39465.451748.AD

[79] Дж Savović , ОН Джонс , Д. Альтман , и др.

Влияние заявленных характеристик дизайна исследования на оценки эффекта вмешательства из рандомизированных контролируемых исследований

Энн. Междунар. Med. , 157 (6) (2012) , стр. 429 - 438 , 10.7326 / 0003-4819-157-6-201209180-00537

[80] Рабочая группа CIOMS

Травма печени, вызванная лекарственными препаратами (DILI): текущее состояние и будущие направления разработки лекарств и постмаркетинговые условия

Совет международных организаций медицинских наук (CIOMS) , Женева (2020 г.)

[81] Г. Данан , К. Бенишу

Оценка причинно-следственной связи побочных реакций на лекарства - I. Новый метод, основанный на выводах международных консенсусных встреч: применение к лекарственным повреждениям печени

J. Clin. Эпидемиол. , 46 (11) (1993) , стр. 1323 - 1330 , 10.1016 / 0895-4356 (93) 90101-6

[82] М. Гарсиа-Кортес , К. Стивенс , М. И. Лусена , А. Фернандес-Кастанер , Р. Дж. Андраде

Методы оценки причинно-следственной связи при лекарственном поражении печени: сильные и слабые стороны

J. Hepatol. , 55 (3) (2011) , стр. 683 - 691 , 10.1016 / j.jhep.2011.02.007

1 В равной степени участвовал в этой работе

2 Соавторы.

Просмотр аннотации

© 2021 Авторы. Издано Elsevier Ltd.