

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ CASE REPORTS

ТОКСИЧНО УВРЕЖДАНЕ НА ЧЕРНИЯ ДРОБ ОТ ТУБЕРКУЛОСТАТИЦИ – СЛУЧАЙ НА ПАЦИЕНТ, РАЗВИЛ ЧЕРНОДРОБНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

Д. Любомирова¹, Е. Борисова², Я. Иванов²

¹Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ – Плевен

²Клиника по пневмология и фтизиатрия, УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ – Плевен

TOXIC LIVER DAMAGE FROM TUBERCULOSTATIC AGENTS – CASE REPORT OF A PATIENT, WHO DEVELOPED LIVER FAILLURE

D. Lyubomirova¹, E. Borisova², Ya. Ivanov²

¹Clinic of Gastroenterology, University Hospital „Dr. Georgi Stranski“ – Pleven

²Clinic of Pneumology and Phthisiology, University Hospital „Dr. Georgi Stranski“ – Pleven

<p>Резюме:</p> <p>Ключови думи:</p> <p>Адрес за кореспонденция:</p>	<p>Токсичното чернодробно увреждане, или DILI (drug induced liver injury), е вид чернодробно увреждане, причинено от въздействието на лекарства и немедицински растителни продукти или други ксенобиотици. Клиничното протичане на токсичното чернодробно увреждане може да варира от безсимптомно повишаване на стойностите на чернодробните ензими до чернодробна недостатъчност и смърт. Настоящата статия представя тежък случай на чернодробна недостатъчност, развила се като страничен ефект от приложение на туберкулостатици, като в същото време предлага поглед към съвременните клинични и хистологични класификации за лекарствена хепатотоксичност и прогностични белези за изхода от нея. Цел на публикацията е да насочи вниманието към многобройните фактори, отговорни за развитие на чернодробната увреда, и факта, че въпреки известните научни данни, тежко протичане и фатален изход трябва винаги да бъдат вземани предвид като възможност при прилагане на какъвто и да е продукт – лекарство или с растителен произход, и особено при известен хепатотоксин.</p> <p>токсично увреждане на черния дроб, лекарствено индуцирана хепатотоксичност, туберкулостатици, чернодробна недостатъчност</p> <p><i>Д-р Десислава Любомирова, e-mail: dr_lubomirova@abv.bg</i></p>
<p>Abstract:</p>	<p>Toxic liver damage or DILI (drug-induced liver injury) is a type of liver injury, caused by drugs or nonmedicinal plant products or other xenobiotic agents. The clinical course of the toxic liver damage may vary between asymptomatic elevation of the liver enzymes to liver insufficiency and death. The current article reports a heavy case of liver insufficiency, which developed as a side effect by the use of tuberculostatic treatment of tuberculosis and at the same time offers an overview on the contemporary clinical and histological classifications for DILI and prognostic signs for the outcome of the latter. The aim of the article is to drag the attention to the multiple predisposing factors for the development of the different types of liver injury and</p>

Key words:

the fact that despite the known scientific data, we should always have in mind heavy course and lethal end by the prescription of every product – medicinal, plant-based and especially by those, which are known as hepatotoxins.

Address for correspondence:

toxic liver damage, drug-induced liver injury, DILI, tuberculostatics, liver failure

Desislava Lyubomirova, MD, e-mail: dr_lubomirova@abv.bg

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Касае се за пациентка, хоспитализирана между 16 и 19.09.2025 г. в Клиниката по пневмология и фтизиатрия на УМБАЛ “Д-р Георги Странски“, Плевен, с оплаквания от 9-10 месеца от кашлица с белезникава експекторация и консумативен синдром, при проведено през изминалия период антибиотично и симптоматично лечение с временен ефект върху оплакванията. Болната е приета за диагностично уточняване със съмнение за специфичен процес на белите дробове. Направени са проба Манту, изследване на храчка за туберкулоза, както и фибробронхоскопия (ФБС). Описани са като придружаващи заболявания бронхиектазна болест, двустранна пневмофиброза, аневризма на торакалната аорта, първична гонартроза.

Доказана е белодробна туберкулоза – фиброзно-кавернозна форма 1+2+3/1к+2+3, БК директно (+), културално положителна. Проведена е и КТ на торакас с данни за инфилтративни засенчвания със зони на деструкция вляво върхово. При ФБС е отхвърлен неопластичен процес на белите дробове.

Пациентката е приета отново в Клиниката по пневмология и фтизиатрия на 26.09.2025 г. в задоволително общо състояние, стабилна хемодинамично, обслужва се сама, корем – мек, неболезнен, черен дроб и далак – неувеличени. Крайници – без отоци.

От проведените при постъпването изследвания: леко повишени тромбоцити и от биохимичните изследвания завишена единствено алкална фосфатаза до 166 IU/ml.

Иницирирана терапия с четворна комбинация туберкулостатици: Изонид х 300 mg дневно, Тубоцин х 600 mg дневно, Етамбутол х1000 mg дневно, Пиразинамид х 1500 mg дневно, както и витамин В6 3 х 1 драже, вит. А х 5000 Е през ден, Карзил 3х90 mg, Милурит х 100 mg дневно.

При липса на субективни оплаквания и подобрение в белодробната симптоматика на 29.10.2025 г. са проведени контролни кръвни изследвания, при които е установено драстично нарастване на чернодробните ензими АСАТ 1347 E/

ml, АЛАТ 35 E/ml, ГГТ 307 E/ml, АФ – 521 E/ml, серумен билирубин 154 mcmol/l за сметка на директна фракция – 134 mcmol/l. Спряна е туберкулостатичната терапия. Започнато лечение с Carsil 110 mg 3x1 tabl., Адеметионин 2x 500 mg дневно i.v. в сер. физ. 100 ml; хепа мерц – по 1 амп. дневно i.v. При проследяването на биохимичните изследвания се установява тенденция към нарастване на чернодробните ензими, левкоцитоза, силно нарушена детоксична чернодробна функция (екстремно нарастване на стойностите на билирубин) и срив на синтетичната чернодробна функция (фиг. 1-10).

Осъществена УЗД на коремни органи – липсват данни за обструктивен характер на холестаза и чернодробното увреждане.

Проведена е консултация с гастроентеролог на 05.11.2025 г., коригирана терапия на Самир 2x2 фл. дневно i.v. в 100 ml серум физиологичум, Хепа мерц 2x2 амп. дневно i.v. в 250 ml бавно i.v., лактулоза 20 ml дневно p.o., лагоза 3x2 табл. дневно. Поради влошаване на общото състояние, на терена на интензивната хепатопротективна терапия и промени в съзнанието на 09.11. 2025 г. при повторен консулт е обсъдена възможността за насложена инфекция, връзка с диселектролитемия и преходно нарушение на мозъчното кръвообращение. Установени и от проведените биохимични изследвания – нарушена синтетична и детоксична чернодробна функция, вероятно на терена на инфекциозен процес, тежка хипогликемия. Терапията е допълнена с 1 фл. хуман албумин дневно, плазма, витамин К – 2x1 амп. дневно болус i.v., увеличен е приемът на лактулоза – на 2x20 ml дневно.

С микробиологични изследвания са отречени вирусни хепатити, инфекциозна мононуклеоза, от хемокултура изолиран *Enterococcus faecalis* – вероятно контаминант. Проведена на 09.11.2025 г. КТ на глава: липсват данни за оформена исхемична зона, свързана със съдов инцидент в момента на изследването.

По отношение на ЕКГ: 30/09/25 – синусов ритъм, индиферентна електрична позиция, СЧ: 93

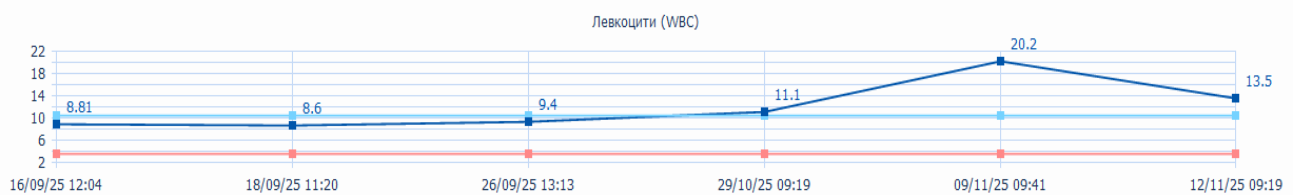
уд./мин; 09/11/25 – синусов ритъм с ST-депресии до 2 mm и отр. T-вълна до 3 mm – долни и прекордиални отвеждания, СЧ – 73/мин.

По назначение от невролог към терапията са добавени сомазина х 1 амп., ноотропил х 1 амп., физиологичен р-р 2 х 500 ml, за корекция на хипокалиемията и хипогликемията: калиев хлорид х 2 амп., сер. глюкозе 5 % х 500 ml п.н.

Реанимационното лечение е допълнено и с фраксипарин х 0,4 s.c., метилпреднизолон х 40 mg, 9 сака прясно замразена плазма, Хелицид х 1 фл.,рингер 2 х 500 ml /мин, хлофазолин х ½ т., фурантрил 1 амп., дицинон 2 амп., допамин 200 mg/4 ml/ч, кислород 5 l/мин.

Въпреки последното и усилията на лекуващия екип състоянието на пациентката продължава да се влошава до разгърната клинична картина на чернодробна недостатъчност с енцефалопатия, а в последните дни се разви и многоорганна недостатъчност. В следобедните часове на 16.11.2025 г. настъпва срыв на жизнените функции, което налага приложение на кардиоинотропни средства. Въпреки проведената кардиопулмонална ресуситация в пълен обем на 16.11.2025 г. е отчетен екзитус леталис.

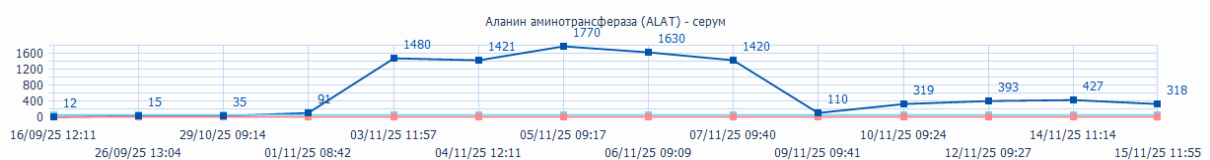
Тялото на пациентката е освободено от аутопсия по желание на близките след попълване на необходимата документация.



Фиг. 1. Промяна в левкоцитния брой в хода на двете хоспитализации



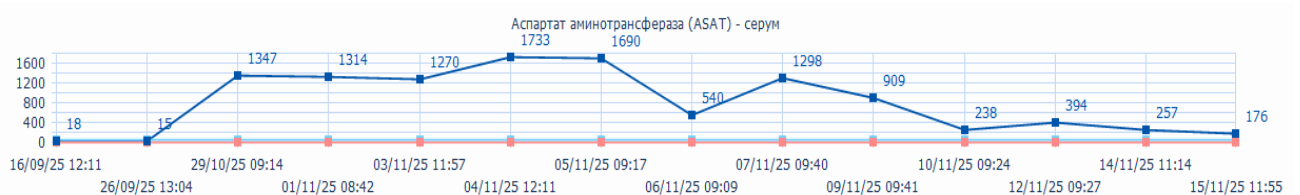
Фиг. 2. Промяна в серумното ниво на алкална фосфатаза в хода на двете хоспитализации



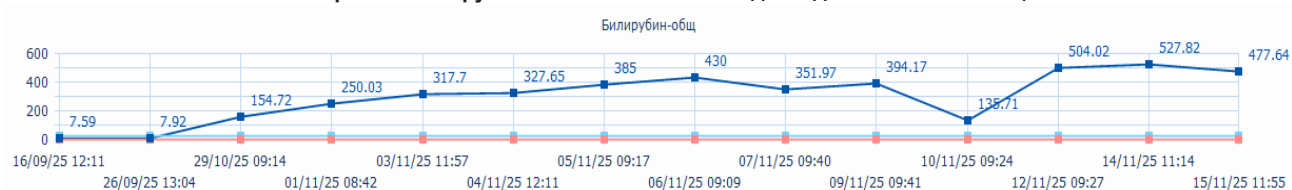
Фиг. 3. Промяна в серумното ниво на АЛАТ в хода на двете хоспитализации



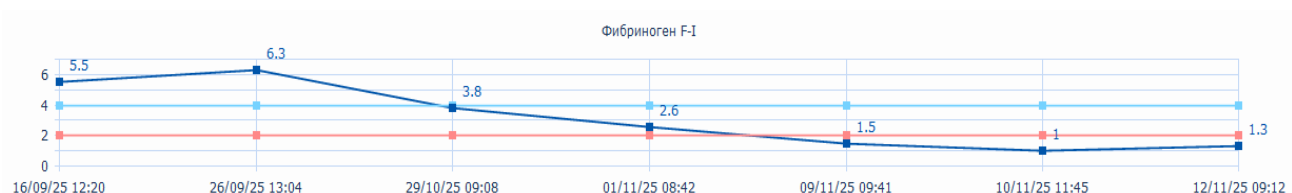
Фиг. 4. Промяна в серумното ниво на албумин в хода на двете хоспитализации



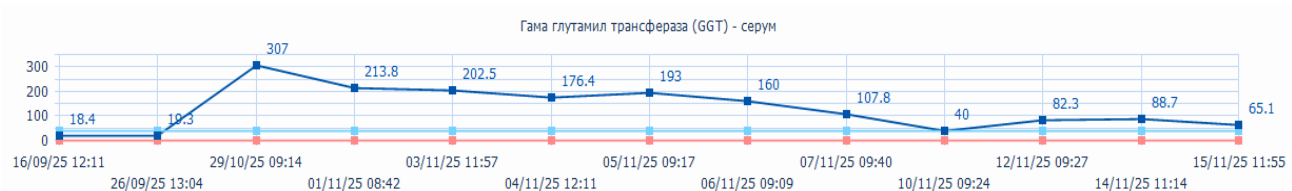
Фиг. 5. Промяна в серумното ниво на АСАТ в хода на двете хоспитализации



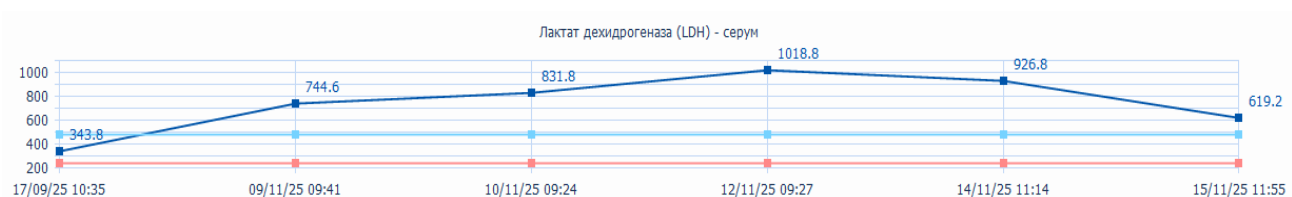
Фиг. 6. Промяна в серумното ниво на общия билирубин в хода на двете хоспитализации



Фиг. 7. Промяна в серумното ниво на фибриноген в хода на двете хоспитализации



Фиг. 8. Промяна в серумното ниво на ГГТ в хода на двете хоспитализации



Фиг. 9. Промяна в серумното ниво на ЛДХ в хода на двете хоспитализации



Фиг. 10. Промяна в серумното ниво на ПТВ в хода на двете хоспитализации

ОБСЪЖДАНЕ

Чернодробните заболявания са причина за 2 млн. смъртни случая годишно [2]. Това е резултат от усложненията на чернодробната цироза и чернодробния рак и представлява около 4% от всички смъртни случаи годишно. Преобладава мъжкият пол – около 2/3 от всички смъртни случаи, свързани с чернодробно заболяване. Най-честите причини за хронично чернодробно увреждане са вирусните хепатити, алкохолната злоупотреба, МАСБ (метаболично-асоциирана стеатозна болест) на черния дроб. За острите

случаи основен етиологичен фактор са хепатотропните вируси, но се отбелязва нарастваща честота на случаите на DILI [2].

DILI е вид чернодробно увреждане, причинено от въздействието на лекарства и немедицински растителни продукти или други ксенобиотици [1].

Случаите на свързана с медикаменти и нелегални субстанции хепатотоксичност не са често – за много медикаменти докладваната честота е между 2,3:100 000 и 19,1:100 000 [1, 3, 4]. Като цяло истинската честота е трудно да бъде определена най-вече поради липсата на единни критерии сред проучванията. Действителната

честота може би е много по-голяма поради неотчитане на всички случаи, трудности при поставяне на диагнозата или пропуски при наблюдението на лицата, изложени на въздействието на даден потенциален токсин.

Обсъждат се множество хипотези за отключването на чернодробно токсично увреждане, касаещи фактори от страна на дрогата, метаболитни механизми, фактори от страна на организма.

- От страна на дрогата

Значение имат физико-химичните и токсикологични способности на увреждащия агент.

Липофилността на агента е асоциирана с по-висок риск за токсично чернодробно увреждане, тъй като може да способства за по-висока абсорбция на същия от червата.

Възможността токсичният агент да образува метаболити, повишава риска от изява на DILI, от една страна, поради токсичното действие на самия метаболит, и от друга, поради отключването на имуномедирирани реакции.

- Адаптивни способности на чернодробната клетка

Оксидативен стрес и увреждане на митохондриите: Началното чернодробно увреждане е резултат от активиране на веригите на оксидативния стрес – чрез формиране на ковалентни връзки или директно увреждане на митохондриите и ендоплазмения ретикулум.

Детоксификацията на дрогите преминава през активиране на CYP450, които са мембранно свързани протеини във вътрешната митохондриална мембрана или гладкия ER, където те са отговорни за оксидация, пероксидация и редукция, необходими за метаболизма на дрогите. Реактивните метаболити, които са резултат на тези реакции са свързани с покачването на оксидативния стрес на митохондриите на увредените хепатоцити, като последното може да доведе и до смърт на хепатоцитите. Реактивните метаболити могат да предизвикат и имуномедирирани реакции на хепатоцелуларно увреждане [1].

Инхибиране на освобождаването на жлъчен сок. Последното е възможно единствено през BSEP (bile salt export pump) от жлъчните каналикули. Но самостоятелното инхибиране на BSEP не е достатъчно за изява на DILI. Необходимо е също да има и митохондриална дисфункция или инхибиране на MRP (multi-drug resistant proteins) [5, 6].

Активиране на имунен отговор. Включването на имунната система е обективизирано чрез наличието на изобилие от Т-клетки, установени при хистологично изследване и реакциите на хи-

персензитивност, които потенцират възпалителен отговор [3, 7]. Работи се по много хипотези: хаптенова хипотеза [8], хипотеза за опасността [9], хипотеза за фармакологичното взаимодействие, за възпалителния отговор, които отключват и потенцират горепосочените реакции.

- Рискови фактори от страна на пациента

В повечето проучвания липсват съществени различия в изявата на токсично увреждане на черния дроб по отношение на пола. Някои студии обаче установяват разлика в изхода от токсичното чернодробно увреждане. Женският пол е по-често засегнат при хепатоцелуларното увреждане, аутоимунен хепатит и има по-лоша прогноза според Lucena et al. [10, 11].

Значение за развитието, тежестта и изхода от DILI имат: едновременна алкохолна злоупотреба, затлъстяване, недохранване, вегетарианство, бременност, едновременно назначени други медикаменти, анамнеза за реакции към други медикаменти, предшестващо чернодробно заболяване, други съпътстващи заболявания [12].

Най-вероятно определяща за изявата на токсичното увреждане на черния дроб е генетичната вариабилност.

Обсъждани са значението на генетичните варианти на N-acetyl-transferase-2 gene (NAT-2). Различията в този ген разделят пациентите на бързи и бавни ацетилатори и са от особено значение за изява на хепатотоксичност при приложение на Изониазид, тъй като той се елиминира чрез NAT-2 [13]. Друг пример е установената връзка между токсичността и намаления капацитет за глюкурониране при пациенти със синдром на Gilbert [13]. Значение за изява на хепатотоксичност имат и HLA хаплотиповете, активността на УДФ глюкуронилтрансферазите, активността на глутатион-S-трансферази и различни транспортни молекули, дефекти в антиоксидантните защитни системи [1, 14-17].

Клинична изява

Важно е да се определи типът на чернодробното увреждане, тъй като определени вещества водят до чернодробно увреждане предимно по един от горепосочените модели.

Хепатотоксичността може да бъде предсказуема или непредсказуема [18, 19, 20]: Предсказуемите реакции обикновено са дозозависими. Обикновено това са липофилни дроги, позволяващо свободен достъп до хепатоцитите. Непредсказуемите хепатотоксични реакции се случват без предупреждение. Дозонезависими са и имат

различен латентен период, вариращ от няколко дни до 12 месеца. Хиперсензитивност или имунологичен конфликт възникват на по-късен етап или при повторна експозиция, и могат да бъдат асоциирани с фебрилитет, обриви или еозинофилия. Този феномен се означава като синдром на лекарствена хиперсензитивност и е свързан с генетична предиспозиция [18].

Клиничната изява е разнообразна – с целия спектър от възможни чернодробни увреждания.

Неспецифични симптоми като отпадналост, безапетитие, гадене, дискомфорт в десен горен квадрант или потъмняване на урината могат да бъдат първите симптоми на възникнала хепатотоксичност.

Лабораторните изследвания, отразяващи чернодробното увреждане, сами по себе си не винаги показват или предсказват сериозна хепатотоксичност.

Международна група експерти въвежда чрез EASL guidelines от 2019 г. лабораторни критерии за определяне на типа на изявена хепатотоксичност, използвайки цитолитичните и холестатични чернодробни ензими и съотношението (R-ratio) между ALAT и APH [20]:

- Хепатоцелуларното увреждане се характеризира с повишаване на серумните трансаминизи, свързано с хепатоцитното увреждане – приема се, че такова има при $ALAT \geq 5 \times ГРГ$ самостоятелно или ако $R\text{-ratio} \geq 2$. Този тип чернодробно увреждане е свързано с по-голяма честота на фатален изход.

- Холестатично чернодробно увреждане е налице при $APH \geq 2 ГРГ$ самостоятелно или ако $R\text{-ratio} \leq 2$. Установяват се още завишена GGT и конюгиран билирубин в серума и също е свързано със смъртност, макар и по-ниска. Асоциира се с изяви на сърбеж и астения, по-често от другите чернодробни увреждания. Някои такива пациенти са с белези на имуноалергични реакции и кожни промени, което, изглежда, е свързано с по-тежък ход на заболяването. DILI могат да се представят и като автоимунен хепатит, който да включи хепатоцелуларно увреждане, с клиника на идиопатичен автоимунен хепатит или чернодробна стеатоза [20].

- Смесено чернодробно увреждане е налице при $ALAT \geq 3 \times ГРГ$ (горна референтна граница), $APH \geq 2 ГРГ$ и $R\text{-ratio} 2\text{-}5$. Този тип чернодробно увреждане има по-ниско ниво на летален изход [18, 20].

Чернодробното увреждане в повечето случаи е свързано с повишаване на серумните нива на аминотрансферазите, но завишаване повече от три

пъти над горната граница на нормата може да не доведе до клинично сигнификантно чернодробно увреждане. Това е така поради големия капацитет на черния дроб да оздравява след увреждане, с последващо развитие на адаптивен толеранс, което често се наблюдава при начална експозиция на медикаменти като Изониазид и Такрин.

Функцията на черния дроб може да бъде оценена с нивата на тоталния или конюгирания билирубин, отразяващи способността на черния дроб да премества билирубина от плазмата в жлъчката. Друга измерима чернодробна функция е протеиновият синтез, който се отразява от серумното ниво на албумин и протромбиновото време.

При завишени чернодробни ензими в комбинация с кожни прояви и засягане на други органи, както и анамнеза за други DILI, винаги в ДД план трябва да бъде и токсичното увреждане на черния дроб. В допълнение трябва да се извърши и УЗД на коремни органи, КУЕ (контраст-усилена ехография) на черен дроб, при нужда – КТ или ЯМР.

След изключване на други, по-често срещани причини за чернодробното увреждане, диагнозата DILI се поставя, като се използват т. нар. RUCAM (Russel Uclaf Causality Assesment method) CIOMS (Council for International Organisation of Medical Sciences) скор [20]. Оценката се прави въз основа на сбор точки от следните критерии:

1. Време на започване и овладяване на чернодробното увреждане спрямо времето на използване на предполагаемия екзотоксин.
2. Ход на реакцията.
3. Рискови фактори за чернодробното увреждане.
4. Придружаваща терапия, която би могла да бъде свързана с чернодробното увреждане.
5. Данни от литературата за наличие на подобни реакции при лечение с предполагаемия токсин.
6. Реакция при наново използване на токсичния агент.

Според крайния скор чернодробната реакция се класифицира в 5 категории:

1. Много вероятна (> 8)
2. Вероятна (6-8)
3. Възможна (3-5)
4. По-скоро невъзможна (1-2)
5. Невъзможна връзка с чернодробното увреждане (0) [21, 22].

Използването на тази класификация е затруднено, когато липсва достатъчно информация от анамнезата, когато пациентът използва и други препарати, вкл. от растителен произход,

и когато става въпрос за токсин с отложено във времето действие.

За изхода от DILI са разработени различни скали с разнообразна чувствителност и специфичност – Hy's law, New Hy's Law, Prognostic algorithm by Robbles et al., DrILTox ALF и други.

Хистологични промени

Хистологичното изследване на черен дроб може да подобри диагностиката, тъй като все още липсват специфични биомаркери. Тъй като DILI може да се представи с клиничната картина на всяко друго чернодробно заболяване – вирусен, автоимунен хепатит, чернодробна стеатоза, съдов чернодробен проблем, болест на жлъчните пътища, е важно етиологията на чернодробното увреждане да бъде уточнена.

Проучване на D. Kleimer et al., обхванало 249 пациенти с DILI, посочва, че 83% от тези болни могат да бъдат отнесени към 1 от следните 5 типа чернодробно увреждане [23]:

1. Остър хепатит – установява се най-често при DILI, причинена от антибиотици и лекарства, използвани за лечение на мускулно-скелетни нарушения
2. Хроничен хепатит
3. Остра холестаза
4. Хронична холестаза
5. Холестатичен хепатит.

Това разпределение отразява както характеристиката на пациентите, така и чернодробното увреждане и най-честите причинители на тези увреждания – психоактивни вещества, антибиотици, лекарства за лечение на мускулно-скелетни заболявания.

Същото проучване отбелязва корелацията между биохимичните промени по време на биопсията и установените хистологични промени. Не е доказана корелация между класификацията на уврежданията според биохимичните и хистологичните промени. Напр. при пациент, оценен биохимично като такъв с хепатоцелуларно увреждане, при хистологичното изследване може да има разнообразни промени, вкл. холестаза. Доказана е връзка между тежките некротични промени и дуктулна реакция и честотата на фатален изход при DILI.

По-тежкото протичане и фатален изход са свързани и с фиброза (обичайно резултат на подлежащо чернодробно увреждане, напр. в случаите на хроничен вирусен хепатит, нелекуван до момента), микровезикуларна стеатоза, холангиолна холестаза, наличие на неутрофили и портална венопатия.

Наличието на грануломи е асоциирано с по-лек и добър изход.

Насочващи към DILI са необичайните характеристики на чернодробното увреждане: изразена еозинофилна инфилтрация, грануломи, холестатични промени, некроза, стеатоза, съдови промени и загуба на жлъчни каналчета.

Лечение

1. Спиране на подозирания за хепатотоксично действие агент.

2. Приложение на хепатопротективни медикаменти, парентерално за поне 14 дни, след което перорално до 6 месеца.

3. Повторно включване на токсично въздействалия медикамент или нерегламентирана субстанция не бива да бъде предприемано, тъй като това може да доведе до още по-тежки последици, особено при включени имунни механизми.

Прогноза: Повечето случаи на токсично чернодробно увреждане претърпяват обратно развитие след отстраняване на отключващата нокса, освен при налично вече хронично чернодробно заболяване. С лоша прогноза са фулминантните хепатити.

Прогнозиране на хронифицирането на DILI: Medina-Caliz и сътр. разработват модел за предсказване развитието на хронично чернодробно увреждане, като използват стойностите на АФ и тотален билирубин. Моделът показва, че завишеният над 2x ГРГ тотален билирубин и АФ над 1,1 пъти ГРГ през втория месец от началото на DILI са свързани с по-висок риск от хронифицирането ѝ [24].

При описания случай на токсично чернодробно увреждане изявите му започват около месец след инициране на туберкулозостатичната терапия. Проведени са интензивна реанимационна терапия и специфично антибиотично лечение с отбелязване на краткотрайно подобрение в показателите на пациентката и стабилно състояние до към 10-и ден от началото на симптоматиката, което е последвано от разгръщане на клиничната картина на чернодробната недостатъчност с изява на чернодробна енцефалопатия, изразена цитолиза, холестаза, срив на синтетичната чернодробна функция, мултиорганна недостатъчност и екзитус леталис. Поради липсата на подлежащо чернодробно увреждане ходът на заболяването и изходът от него предполагат наличие на индивидуални фактори от страна на пациента, като генетична предиспозиция, върху която лекарят няма инструменти, с които да повлияе.

Описаният случай на развила се в хода на противотуберкулозно лечение чернодробна недостатъчност, завършила фатално, показва не-

обходимостта от стриктно мониториране на тези пациенти за евентуално чернодробно увреждане, чести изследвания на чернодробните показатели, дори преди препоръчителните срокове и започване на интензивна терапия при най-ранни симптоми на чернодробно увреждане.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Медикаментозно свързаната хепатотоксичност е водеща причина за остра чернодробна недостатъчност сред пациенти с такава и показани за чернодробна трансплантация в някои страни, водещи стриктен регистър като САЩ. До последното най-често води неволно или нарочно приемане на свръхдоза парацетамол (46% от случаите), следвано от DILI с неясна етиология (15% от случаите) и идиосинкратична DILI (12% от случаите). Очаква се и честотата на DILI в случаите с лекарствена хепатотоксичност да се повиши в следващите години поради увеличаването на средната преживяемост в години, полипрагмазията, едновременно използване на добавки от растителен произход с неясен състав и въздействие, а също нередко укриване на самоназначени от пациента медикаменти и препарати от растителен произход [2, 3].

Познанията за основните механизми и генетичните фактори, свързани с тази патология, постоянно се обогатяват. Съществуващите данни в някои случаи са недостатъчни, за да достигнем до строги заключения относно риска от хепатотоксичност и до съответния мониторинг. Безопасни схеми на лечение, обучение на болния и персонала, подробна оценка на придружаващите заболявания и приемани медикаменти могат да помогнат в намаляването на риска за развитие на DILI. При сигурна такава е необходим мултидисциплинарен подход и готовност за лечение на пациента в реанимационно отделение.

Библиография

- Villanueva-Paz M, Morán L, López-Alcántara N, et al. Oxidative Stress in Drug-Induced Liver Injury (DILI): From Mechanisms to Biomarkers for Use in Clinical Practice. *Antioxidants*. 2021; 10(3):390. <https://doi.org/10.3390/antiox10030390>
- Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, et al. Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol*. 2023 Aug;79(2):516-537. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.017.
- Garcia-Cortes M, Robles-Diaz M, Stephens C, et al. Drug induced liver injury: An update. *Arch. Toxicol*. 2020.
- Sgro C, Clinard F, Ouazir K, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: A French population-based study. *Hepatology* 2002, 36, 451-455
- Aleo MD, Luo Y, Swiss R, et al. Human drug-induced liver injury severity is highly associated with dual inhibition of liver mitochondrial function and bile salt export pump. *Hepatology* 2014, 60, 1015-1022.
- Köck K; Ferslew BC, Netterberg I, et al. Risk factors for development of cholestatic drug-induced liver injury: Inhibition of hepatic basolateral bile acid transporters multidrug resistance-associated proteins 3 and 4. *Drug Metab Dispos*. 2014, 42, 665-674.
- Iorga A, Dara L, Kaplowitz N. Drug-Induced Liver Injury: Cascade of Events Leading to Cell Death, Apoptosis or Necrosis. *Int. J. Mol. Sci*. 2017, 18, 1018.
- Wuillemin N, Adam J, Fontana S, et al. HLA haplotype determines hapten or p-i T cell reactivity to flucloxacillin. *J. Immunol*. 2013, 190, 4956-4964.
- Mak A, Uetrecht J. Immune mechanisms of idiosyncratic drug-induced liver injury. *J. Clin. Transl. Res*. 2017, 3, 145-156.
- Chalasanani 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.e7.
- Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N, et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: The influence of age and sex. *Hepatology* 2009, 49, 2001-2009.
- Garcia-Cortes M, Stephens C, Lucena MI, et al. Causality assessment methods in drug induced liver injury: Strengths and weaknesses. *J. Hepatol*. 2011, 55, 683-691.
- Huang YS, Chen HD, Su WJ, et al. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology* 2002, 35, 883-889.
- Teschke R, Eickhoff A. Herbal hepatotoxicity in traditional and modern medicine: Actual key issues and new encouraging steps. *Front. Pharmacol*. 2015, 6, 72.
- Navarro VJ, Lucena MI. Hepatotoxicity induced by herbal and dietary supplements. *Semin. Liver Dis*. 2014, 34, 172-193.
- Daly AK, Aithal GP, Leathart JB, et al. Genetic susceptibility to diclofenac-induced hepatotoxicity: Contribution of UGT2B7, CYP2C8, and ABCC2 genotypes. *Gastroenterology* 2007, 132, 272-281.
- Kaliyaperumal K, Grove JI, Delahay RM, et al. Pharmacogenomics of drug-induced liver injury (DILI): Molecular biology to clinical applications. *J. Hepatol*. 2018, 69, 948-957.
- Hosack T, Damry D, Biswas S. Drug-induced liver injury: a comprehensive review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2023 Mar 21;16:17562848231163410. doi: 10.1177/17562848231163410.
- Lee WM. Drug-induced acute liver failure. *Clin Liver Dis* 2013; 17: 575-586.
- Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, et al. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2019; 70: 1222-1261.
- Drug-Induced Liver Injury (DILI): Current Status and Future Directions for Drug Development and the Post-Market Setting; A Consensus by a CIOMS Working Group; Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS): Geneva, Switzerland, 2020.
- 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.
- Kleiner DE, Chalasanani NP, Lee WM, et al. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology*. 2014 Feb;59(2):661-70.
- Medina-Caliz I, Robles-Diaz M, Garcia-Muñoz B, et al.; Spanish DILI registry. Definition and risk factors for chronicity following acute idiosyncratic drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2016 Sep;65(3):532-42. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.003. Epub 2016 May 13.