

\* كل شئ ال drug له طويلا اهم 2 organ يتأثروا هم liver و kidney  
 وبالاصح ال liver لأنه يكون عرضة للدواء سببة عالية  
 بكل دواء بعل action معين في ال hepatotoxicity

# Drug – induced hepatotoxicity

## Lecture 7

**Prof. Ahmed Shaaban**  
 Professor of Pharmacology &  
 Senior Consultant of Endocrinology



### Drug - induced hepatotoxicity

**Criteria** العلاجات التي تخص ال hepatotoxicity

1. Mimic all liver diseases. maybe as fatty liver, enzyme disease, tumor
  2. Careful history & investigations → بنشوف المريض شو بوخذ أدوية
  3. Prothrombin time is used for early diagnosis of iatrogenic liver dysfunction. (الصيغة القادمة)
- Also is prognostic in acute & chronic liver diseases.  
 Because t1/2 of vitamin K - dependent factors is short.
4. Genetic & environmental factors contribute.
  5. ↑risk in old age.

\* احنا حكيما إنه الإنسان بنولد عنده 90% reserve حتى قلن يعيش ب 1/4 kidney  
 لكن بعد سن الأربعين ، كل سنة يفقد الإنسان 0.5% من ال Reserve  
 قلن يفقد أكثر إذا ما اهم بصحته و غذائه .  
 وبالتالي كبار السن قلن أي دواء يعلم hepatotoxicity لأنه ال Reserve عندهم قليل

### 3. prothrombin time

\* اختصاره في انه ال vitamin K dependent factor  
يكون اليا ← short half life ومن ضمنه

ال prothrombin .

\* 90% من ال body function سواء liver أو kidney تكون Reserve  
وبالتالي الانسان لا يفقد 10% من الوظائف قتلًا ، ما رح بينه لانه في 90% reserve  
وبالتالي انا بعد على time effector زي ال Prothrombin time ، اي بعد على

انه يات على ال vitamin K dependent factor ، اي بتغير شكل سريع جدًا ← very short half life

وبالتالي لو صارت affected بسبب drug أو مرضي تأثير سريع .

عشان هيك يستخدم ال Prothrombin time لل early diagnosis لل iatrogenic liver dysfunction

ويستخدم أيضًا لل prognostic acute chronic يعني يستخدم في ال follow up

## الشرح في الصفحات القادمة

إذا عرفت أنه الدواء السبب  
لازم أوقفه

بدل للدواء الأخرى  
إذا كان يستعمله  
من لازم يكون  
excreted by  
Kidney  
(lipophobic)

6. Withdrawal is the main ttt. →

7. Drugs used should be totally excreted by kidney. →

8. Reaction onset: usually 5 days - 3 months.

إذا  
مع  
الأعراض  
ظهور  
بعد

9. Course after cessation: < 2 weeks (hepatocellular).

< 4 weeks (cholestatic).

10. Reaction after re - administration: 1 day - 2 weeks (hepatocellular).

1 day - 3 months (cholestatic).

## Mechanism

1. Dose or duration - dependent.

2. Hypersensitivity reaction.

Drug or its reactive metabolites → antibodies.

3. Idiosyncrasy: commonest..... in phase IV clinical trials.



لازم الاتي دواء بديل للدواء الاصيل ويكون lipophobic حتى يصير له excretion في الكلى Kidney لأنه الـ lipophilic يكونوا excreted في الكلى liver, ويزود الـ liver بعمل metabolism وبعمل hepatotoxicity.

\* onset عن أيام إلى أسابيع بل إلى أشهر البب الدواء في الـ hepatotoxicity لأنه لو كانت dose أو duration مع نظر بعد فترة مثلاً ٥ أيام، حتى تكون dependent

تكونت الـ cumulative في الـ tissue خصوصاً إنه عننا ٩٥٪ reserve، فلا الـ drug action

يعمل hepatotoxicity ويصير له excretion في الكلى liver و ~~الـ~~ تتركب في الـ portal circulation (السلام كله هاد بوخذ ٥ أيام، حتى لو البب allergy)



9] بدري أنعرف إنه بعد ما وقفت الدواء ، إلى متى رح يصل مفعوله موجود؟

في حالة الـ hepatocellular damage بدو حوالي 2 weeks لأنه يكون direct

على الـ (hepatic affection) ، يعني لما أبطل الدواء بدري أسبوعين حتى أصر لـ normal

أما في حال الـ cholestatic fever بدو حوالي شهر (4 weeks) حتى تخف .  
jaundice

لأنه في هاي الحالة يكون مثلاً في edema في الـ bile canaliculi

وبالتالي يتعمل pressure على الـ hepatocyte ويتعمل indirect damage

لأنه بدري الـ cholestasis يروح + بدري الـ hepatocyte يصير Recover  
من هاد الـ damage عشان هيك بدري وقت أطول .

10] إذا المريض أخذ الدواء فترة ورجله ، في حال رجلاه مرة ثانية ، هون رح تكون

سرة الـ damage أكبر لأنه already حصل tissue damage سواء

كان hepatocellular damage أو cholestasis ، وبالتالي بين الـ damage من

حوالي (1 day) ، في حالة الـ hepatocellular يكون (1 day - 2 week)

وفي حالة الـ cholestasis حوالي (1 day - 3 month)

ومتقد يكون هاد الـ damage ليس direct ولكن يكون hypersensitivity

reaction

يتكون الـ Ag-Ab تكونت من أول مرة لكن ما يتكون عملت شي ليه لأنه

لازم الـ Ab يوصل إلى certain titer أو certain level

هاي العلامات العشرية دليل على إنه المريض عنده Liver damage.

# Mechanism

## 1] Dose-duration dependent

\* كل ما المرصوف بوض الدواء ، خصوصاً لو كان lipophilic ، هاد الدواء بيجل

- Enzyme affection
- Binding of hepatocyte

وبالتالي كل ما زادت ال dose بزيد ال damage

## 2] hypersensitivity reaction.

\* يا إما من ال drug نفسه ، يا إما من ال active metabolite ال فيه تبصرف

as antigenic وبالتالي بيجل antibodies و بيجل Ag-Ab reaction ← liver affection

وال allergy مش لازم تكون (acute anaphylactic) تمان تكون type III

وال (immune complexes) تتكون بعد فترات ، يعني subchronic

الدواء نفسه بكون صغير فغالباً مش هو ال antigenic لأنه ال antigen

لازم بيجن (large molecular weight) وبالتالي ال drug خاصة ما تعطيه لدم طرية

تجد مع ال tissue component وبالتالي بيجن larger molecular weight

Ab antigenic و بيجل

### 3. Idiosyncrasy

(يَتَكُونُ abnormal reaction + Rare) القاعدة العامة لأي شيء  
idiosyncrasy

لكن في حالات **liver affection** **by drugs** يتكون الـ **Commonest**

\* idiosyncrasy means patient dependent rather than dose or duration dependent

(qualitative rather than quantitative)

يعني في مرضى به يوضوا الدواء يتضرروا ، ومرض لا .

\* عشان حيك الـ **FDA** (Food and drug administration) قبل ما تعترف في الدواء

للأزم الدواء يمر بمراحل آخرها ( phase 3 ) الـ **clinical test**

الـ **clinical test** الـ هو يجربوا الدواء على عدد كبير من المرضى ( حتى يسببوا الـ idiosyncrasy

عشان حيك يسببوا الـ **adverse effect of long latency** الـ هي ما ظهرت أول

ما المريض أخذ الدواء ، فممكن تظهر بعد سنوات



لازم به اعطى المريض دواء بجل hepatotoxicity اطلب من المريض بجل فحصه  
 للإنزيمات الكبد AST / ALT حتى تُتوقف النورمال تبعه لأنه يمكن يُختلف النورمال  
 من شخص لآخر و احيى للمريض يحتفظ بالفحص حتى أقراره بعد إعطاء الدواء  
 في حال بعد إعطاء الدواء زادت الإنزيمات ٣ أضعاف لازم نوقف الدواء .

## Types of liver injury

**A) Mild ↑ liver enzymes (ALT & AST) without manifestations.**

e.g. statins, oral antidiabetics.

**B) Hepatitis (hepatocellular):**

1. **Acute:** inflammation or necrosis.

↑ liver enzymes + manifestations.

e.g. acetaminophen, aspirin, diclofenac.

2. **Fulminant** (acute liver failure, encephalopathy): 2,3

↑↑ ALT or ALT/ alkaline phosphatase > 5.

↑↑ Prothrombin time

3. **Chronic:** ↑ enzymes and/ manifestations > 3 months.

e.g. phenytoin, valproate, propylthiouracil, α methyl dopa, amiodarone  
 (serious, after stopping, may need transplantation) & halothane.

طبعاً ال toxic dose  
 تبعه على ال race  
 كل منطقة شكل .

الشرح الصفة القادمة .

\* phenytoin → antiepileptic

\* valproate

\* propylthiouracil → antithyroid

\* α methyl dopa → hypertension

\* amiodarone → antiarrhythmic.



## 2. Fulminant (acute liver failure)

نفس أقلية السابق (نفس الأدوية) لكن حصون بضعها مدة أطول وجرىات أكبر  
 لكن هاي الكالة بتكون more severe لدرجة إنه كل ← acute LF  
 and encephalopathy ↓ than acute

حصون في سهرين ↑↑ يعني أقوى من ال acute

↑↑ ALT و ALT/alkaline phosphatase > 5

شبه ال ALT إلى ال alkaline أكبر من ال phosphate

كده وهداد معناه إنه في (severe hepatocyte damage)

و بتبسطها أيضا ب Prothrombin ↑↑ لأنه صغيا إنه بتأثر بسرعة time

## 3. Chronic: ↑ enzyme <sup>or</sup> ↑ manifestation > 3 months.

\* بتكون في هاي الكالة الزيادة Mild و معاه manifestation و عن لا

\* إذا استمرت أكثر من 3 أشهر بتعتبرها Chronic و هاي خطر

\* في الالايه أسماء أدوية حفظ و عن ضمنها amiodarone إي ال 1/2 تا ال 56 يوم.

liver serious و عن يقرروا بعد ما توقفهم مدة ، و بتتاجوا  
 transplantation

أهم test لازم نعلمه هو GGT ، لأنه ال bilirubin بتريد في الكلات ال severe وال alkaline phosphatase تخزن كذا داخل بآثر عليه زي ال bone مثلا ، إذا زاد ال GGT يعني راجع بيوت المرئيف (علامة خطيرة) .

**C) Cholestasis:**

→ gamma glutamyl transaminase

↑ bilirubin, alkaline phosphatase & GGT.

If > 3 months: chronic. → عود نصير أصعب بالعلاج

e.g. antiepileptics as phenytoin & carbamazepine, phenothiazines, haloperidol, TCA, naproxen, estradiol, oral contraceptives, androgens, anabolic steroids, carbimazole, rifampin, tetracyclines, cotrimoxazole, erythromycin estolate, Augmentin.

؟ جتصرهم في steroid sex hormones  
حفظ ابي كتبه خط

**D) Fatty liver (steatosis):**

With or without hepatitis.

Mild ↑ liver enzymes (ALT & AST) + enlarged liver.

May → cirrhosis or acute liver failure.

e.g. methotrexate, corticosteroids, valproate, tetracyclines, amiodarone, Reye's syndrome, allopurinol, herbs,....

؟  
حفظ ابي كتبه خط

سببها تخزن دهنيات ، سكريات ، كوليسترول ، أدوية ، HCV, HBV

د بيشوف ال fatty liver عن طريق ال ultra sound مش شرط ال liver enzyme

**E) Cirrhosis:**

By B (chronic), C or D.

B, C, D if chronic it cause cirrhosis and irreversible liver damage

e.g. amiodarone, α methyl dopa, methotrexate.

**F) Granuloma:**

e.g. phenytoin, allopurinol.

↳ for autoimmune diseases and cancer

**G) Tumors:**

↳ chronic gout

e.g. sex hormones & oral contraceptives.

خاصة في ال RA  
16 كيا نوحه  
Methotrexate  
في low doses  
بس طبعه طويلة .

In D – G: abdominal ultrasonography,

خاصة في حاجة اسبها hormone dependent malignancy  
Sex hormone وال contraceptives زي ال



\* أخضر disease في ال liver affection هو ال hepatic encephalopathy  
 لأنه يكون rapid fatal + acute

# Hepatic encephalopathy

## Mechanism

Gut bacteria on dietary proteins, produce:

- a. **Urease** : proteins into ammonia.
- b. **Glutaminase**: glutamine into glutamate & ammonia.

Normally, ammonia is converted into:

- 1. In liver → urea.
- 2. In brain astrocytes → + glutamate (by glutamine synthetase) → glutamine.

حكيًا في ناس بقوت لو أكلت كمية كثير لأنه هاد البروتين تحول إلى أمونيا ، الأمونيا هاي راحت على ال liver لعت فيه disease وما حرف يحولها إلى urea و راحت على ال systemic circula. اكل أنا بديش أكل بروتين و بدي اتخلص من البكتيريا إلى تحول البروتين إلى أمونيا.

في ال brain الأمونيا إلى فقدرنا نتخلص منها بتبد مع ال glutamate  
 ال يعتبر major excitatory amino acid in brain

و تحول إلى glutamine وهذا بتخلص من ال toxicity

## In hepatic encephalopathy:

- 1. ↑ ammonia.
- 2. ↓ glutamate.
- 3. ↑ GABAergic tone.

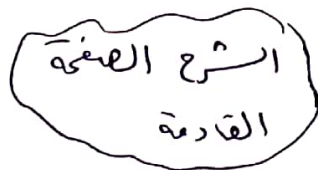
لأنه ال protein كثير يعني الأمونيا كثير وال liver مش قادر يحولها إلى urea و ربع توصيل ال brain بشكل كبير

This → brain edema & neuropsychiatric manifestations.

In fasting: glycogenolysis is not sufficient to ↑ blood glucose. encephalopathy  
 So ↑ gluconeogenesis → ↓ amino acids, ↑ ammonia & sarcopenia.

## Precipitating factors

- 1. GIT infection.
- 2. ↑ dietary proteins.
- 3. GIT bleeding.
- 4. Hypokalemia.



قل ، حصة ، depletion ، احدثت الأمونيا مع ال glutamate بشكل كبير و تحول إلى glutamine

\* ال glutamate يعتبر (the major excitatory)  
 \* ال GABA يعتبر (the major inhibitory)  
 ان قل ال glutamate مع يزيد ال GABA هي المسيطرة inhibitory



\* المفروض في الـ Fasting تطلع البروتينات حتى تحول الـ Glycogen إلى Glucose ، لكن المريض عنده liver disease ، ما خزن glycogen كويس ، يعني مش رح يطاع جلوكوز كفاية .

\* الـ brain معقد تمامًا الجلوكوز ، واحنا ما عننا جلوكوز كفاية لأنه ما عننا Glycogen كفاية ، بالتالي الجسم رح يحس البروتين يعني

↳ Gluconeogenesis

يعني بيش يحس ببروتينات الجسم يعني رح تحس الـ AA وتحولها إلى Glucose ، رح تقل الـ AA وتحول إلى ammonia .

زاد الـ ammonia على الـ endogenous الـ في الـ Muscle proteins

ويعني Sarcopenia ( Sarco <sup>يعني</sup> Muscle )  
( penia <sup>يعني</sup> decrease )

precipitating factor

(1) GIT infection ← كدة infection يعني بكتيريا ، والبكتيريا الي عملت وحولت البروتين إلى أمونيا .

(2) Dietary Protein ↑ ← هي السبب الأساسي في حال أكل لحمة - دجاج - ...

(3) GIT bleeding ← لأنه في عنده liver disease عنده الـ esophageal varices وبالتالي bleeding والـ RBC عبارة عن hemoglobin

يعني بروتين ، زبها زي أي بروتين  
(4) hypokalemia ← الـ integrity of liver cell  
تجهد على الـ major intracellular cation potassium (صكينها)