

# Treatment of hepatic diseases

## Lecture 8

هاي المحاضرة  
رح تكون  
عكس المحاضرة  
السابقة

Prof. Ahmed Shaaban

Professor of Pharmacology &  
Senior Consultant of Endocrinology



\* أي مشكلة تانية زي IBD, IBS, PU  
بنطلب منهم small meal لكن لو طأ أكلهم

مشا رح يحون ابينا هعون لازم Very

Small meal  
لأنه لو طأ أكلهم  
عقدن يحون

### Treatment of hepatic encephalopathy

#### Lifestyle modification

لأنه المشكلة هي البروتين  
ما حنا بدنا نخفض بروتين

1. **Very** small & frequent meals (& proteins).

2. Proteins: 1.2 - 1.5 gm/Kg/day. → *ascites* لو صعدنا البروتين عاماً رح يجيبه  
*hypoproteinemim* لأنه بصير ووه

3. **More of vegetable & dairy sources.** ← *encephalopathy* ولو زدنا البروتين بصير

Also non absorbed vegetable fibers ↑ nitrogen clearance.

4. ↑ carbohydrates.

5. Probiotics & prebiotics.

في ال Vegetables بتكون ال fiber

not absorbed وبتستغل ك

laxative يعني ما تجلي البروتين

لتحوش وما بتزيد عليه .

برضه الكا antioxidant

action

antiinflammatory +

action

بتدح مع ال N وبتزود

ال N clearance

وبالباي هاي ال vegetable

ال ال beneficial value

أكثر من ال animal proteins.

لا برضه ال fiber الكروية في

### 3. ↑ carbohydrates

\* حتى نعطى calories ويكون عند المريض energy من غير ما يتقدم calories من البروتينات والكثيرة واد fat.

\* ابي عنده liver dysfunction يكون عند Gastric congestion  
↳ intestinal congestion

وبالتالي ال absorption واد metabolism ل fat يقل ويقل  
marked problem in GIT function

### 4. Probiotics and prebiotics

\* ال probiotics زي اللبن، يتكون proteins وسهل (beneficial Bacteria)

عشان تقل ال effect لل harmful bacteria ابي يتكون اموبيا عن البروتين.

\* ال prebiotics، مضيد، لأنها بتعمل Growth لل beneficial Bacteria زي الخضار والفاكهة، بتعمل medium مناسب ل نمو البكتيريا

في ال probiotic بتزود ال beneficial بتم عمل بيضا ال prebiotic bacteria

بتعمل medium مناسب ل نمو البكتيريا

# Drug therapy of hepatic encephalopathy

## A) Treatment of Precipitating factors

حتى  
← نفاكيس  
ال  
hypo  
Kalemia

1. Electrolyte & acid base balance.
2. Evacuant enema & ↓ protein intake.
3. H2 antagonists & PPIs.
4. Macrolides stimulate motilin receptors in GIT smooth muscles → ↑ motility. Used to ↑ gastric emptying of blood.
5. Drugs decreasing portal pressure (for esophageal varices):
  - a. Octreotide.
  - b. β blockers.
  - c. Vasopressin.
  - d. Nitrates.
  - e. Ca<sup>++</sup> channel blockers.( For bleeding : 3 – 5)

حتى ما ربي  
acidosis  
ويخذ المرين في  
Cema

Protein  
Bacteria  
ammonia

3-5

بذنا خل مشللة  
البروتين بطريقة  
غير مباشرة .  
بمنصح ال

hemorrhage

لأن ال  
عبارة عن بروتين وبالتالي  
البكتيريا رح تشتغل  
على هاي البروتين  
وتحولها إلى أمونيا

الدم علان بروتين  
هجو غلوبين , ألبومين . . . )



### 3. H<sub>2</sub> antagonist and PPIs

في اد bleeding في ال PU ههول اهم دوائين بيحطيم و حينا ايه  
ال دوائ PPIs حتر بس acid suppress لكن اليا تاثير على ال  
platelets aggregation

دى ال clotting وكنا بيحطيم ال حتى بيل ما توصل ال PH اى ال  
mechanism  
توصل ه او 7 وتكون اعوى في هذه الحالة.

### 4. macrolides

حينا ايا antibiotics وتبستغل كان ك prokinetics لاني بيحل  
evacuation ال GIT عن طريق stimulation ال motilin receptor

في ال GIT smooth muscle وبالي بيترود ال motility ال GIT وبالي

تتغير (to increase gastric emptying) of blood

### 5. drugs decreasing portal pressure

مشكلة الناس اى عندهم liver cell failure هو انه عندهم  
↑ Portal pressure

وبالي bleeding من ال esophageal varices ، عنان هيك بيحط

Ⓟ esophageal varices

ادوية تقفل ال portal pressure وتقلل ال bleeding  
طبعاً بيخرف ايه ال esophageal varices قاتل

لا اى عندهم liver disease تنسني حياتهم بس

Ⓣ hepatic encephalopathy

وهون برقم 5 بعالج ال 1, 2 ، بعالج ال bleeding  
وبعالج Ⓣ وبعالج Ⓞ



متر مهم نعرف ال mechanism لهاي الادوية لأنها معقدة .

A. Octeotide → endocrine في ال

B. B blocker → cardiac ال  
output

وبالتالي يقل ال Pressure

في ال portal circulation

C. Vasopressin →

يعمل VC ومن ضمنها على ال

portal vesseles وبالتالي يقل من

ال congestion على ال esophageal

varices

D. Nitrates → portal ال  
pressure

E.  $Ca^{++}$  channel Blockers → arteries على ال  
mainly

على عكس ال Nitrates التي كانت

تستعمل على ال vesseles

هاي الادوية بتختلف ال mechanism تبعها في ال Portal

circulation

عن ال Systemic circulation ، وال Responce من شخص = للتالي بتختلف

المخزون الأعمى تروبع على الـ  
liver وتحويل هناك إلى  
urea

## B) Ammonia

### 1. Lactulose:

1st line ttt & prophylaxis in all cases.

لا نه الـ laxative action  
وخلصنا من البروتين

### 2. Antimicrobial therapy:

وكان يتعد مع الأعمى وخلصنا منها + بكون البكتيريا

Non absorbed antibiotics against urease - producing & glutaminase - producing gut bacteria.

لأن المشكلة هي البكتيريا التي بكون  
glutaminase urease  
وكان بيدي استغل في الـ GIT ، بكون دواء non absorbed

#### a. Rifaximin:

Antimicrobial of 1st choice because it is not absorbed, broad spectrum, with low adverse effects. 550 mg twice daily.

#### b. Neomycin:

→ local not systemic because it is not absorbed

4 gm daily in divided doses.

→ deafness, vertigo (defect in vestibular and cochlear system)

But → ototoxicity & nephrotoxicity.

c. Metronidazole: against gram -ve anerobic gut bacteria.





تُجسِّدُ دَائِمًا إِنَّهُ الـ aim of therapy  
Treatment of Patient ←  
Rather than disease

مثلاً في الـ antibiotics الثلاثة السابقة (خاصة A, B) يتكون الـ  
not absorbed و يمكن تكون toxic رغم ان الـ  
لأنه في الـ liver disease يكون في الـ Congestion في الـ GIT و هذا  
الـ Congestion يزيد الـ absorption للـ drug لأنه في حالة الـ  
Congestion الـ permeability تزيد .

\* في الـ Rifaximin مكتوب الـ dose ← 550 ، و هي الـ dose  
مختلفة عن ما سبق (كانت 200 تقريباً) . أخذناها في الـ IBS ، traveller ،  
diarrhea و كانت small dose ولكن for longer term .

في حالة الـ traveller كانت 3 أيام ، في حالة الـ IBS أنا كنت  
diarrhea

حاجة أربط الـ balance بين الـ harmful / beneficial Bacteria  
كنا أعتبره

شبعين (المختصر إنه هار الدواء يختلف في الـ dose / duration  
من مرضه إلى آخره)

## b. Neomycin

(6 gm) الجرعة كبيرة ، يعمل ototoxicity ويؤدي إلى deafness  
Vertigo + دبابثرى ال + vestibular system  
القوقعة → cochlear system  
وبعد Nephrotoxicity لأنه lipophilic ، في الوضع الطبيعي لا يوجد  
مشكلة لأنه not absorbed لكن هون نتيجة ال GIT congestion  
جهد شوية absorption وبعد Nephrotoxicity

## c. Metronidazole

ضد gram(-) + anaerobic bacteria (وهي البكتيريا هي التي تنقل  
ammonia ←  
معروف إنه ال anaerobic bacteria يتكون بوجوده فوق ال diaphragm وينقل  
وهي علاج Respiratory infection  
diaphragm ويتصب تحت ال Clindamycin  
وكذا يكون metronidazole



### 3. Spherical carbon:

Adsorbs ammonia from GIT.

### 4. Branched-chain ammonia-lowering agents:

#### a. L-Ornithine L-Aspartate:

Provides metabolic substrates for urea cycle in liver and glutamine synthesis in skeletal muscle → ammonia detoxication & ↑ skeletal muscle protein synthesis.

#### b. Phenylbutyrate.

### 5. Zinc: cofactor for ammonia detoxication.

#### C) Flumazenil

Mechanism: ↓ neuro-inhibitory effect of GABA-A / benzodiazepine receptor complex.

Disadvantages: short-term (minutes) benefits.

أخذاً عارفين دائماً الكربون يكون absorbed يعني بـك أكثر من binding  
وبك أكثر من toxin ويخلص منهم ، ومن أهم ال toxin التي يتخلص  
منها هو الأمونيا .

\* يعطوا حالياً ammonia binder يعني يترد مع الأمونيا ويقلل وجودها في  
Urea وعن أثرها الأدوية ( Branched-chain ammonia lowering agent ) فإن عليه

**L-Ornithine L-Aspartate** وظيفته إنه يكون metabolic substrate

لليوريا يعني بـاء على تكون اليوريا لأنه في ال liver disease من قدر يكون  
يوريا من الأمونيا + بـاء على يتكون ال glutamine في ال skeletal muscle  
لأنه قلته يجعل atrophy في ال liver disease يتحول ال glutamine

لك ammonia + glutamate ، هاد الدواء يعمل العكس ، يخلي الأمونيا  
وال glutamate يرجعوا يرتبطوا ويعملوا glutamine

يعني هزبن و صفورين و بـجر ( تخلص من الأمونيا + تخلص من ال glutamate  
وخلنا glutamine و صـار في ( skeletal muscle protein synthesis )

وفي دواء ثاني بسببه ← **phenylbutyrate**

5- Zinc → cofactor for ammonia detoxification

بـاء الكيم على التخلص من الأمونيا

~~Flumazenil~~

# Flumazenil

يعتبر benzodiazepine antagonist (احثا كارتين انه ال benzodiazepine

تعتبر (inhibitory) وال brain عبق عن balance بين function

ال excitatory / glutamate / glutamine في ال amino acid

كل فال glutamate يكون عالي في ال انسان excited

(وال glutamate يكون depleted في ال عند liver disease ويطلب excited (دائما نا عين)

وما بين ال inhibitory في ال GABA وهو ال major inhibitory transmitter in brain. amino acid

ل بالآلي ال benzodiazepine يقل CNS depression عن طريق activation of GABA-A receptor

بالآلي ال عند hepatic encephalopathy يكون عندهم ال glutamate

وال في ال GABA كاي

نوعي هاد الدواء ال يقل benzodiazepine antagonist وال بالآلي تقل ال inhibitory effect

of GABA-A receptor

Short-term ال ال benefit



Chronic  
may progress  
into malignancy



## Treatment of liver cirrhosis

1. Cholchicine fibroblasts. : inhibits mitotic spindles → inhibition of
2. Methotrexate : inhibits mitotic spindles.
3. Penicillamine : softens fibrous tissue.
4. Corticosteroids : affect fibrinolysis.
5. Captopril : affects fibrinolysis
6. Ursodiol : improves liver function in cholestatic disorders.

الدواء بترجيح من ناسه  
بخلي ال glutamate نبي  
عنه ناسه مع الامونيا و يعزل  
glutamine ، كايه ال  
atrophy بـ glutamine  
في ال skeletal  
muscle

فatty liver  
+  
drug  
induced



Chronic  
may progress  
into malignancy

## Treatment of liver cirrhosis

1. Cholchicine fibroblasts. : inhibits mitotic spindles → inhibition of
2. Methotrexate : inhibits mitotic spindles.
3. Penicillamine : softens fibrous tissue.
4. Corticosteroids : affect fibrinolysis.
5. Captopril : affects fibrinolysis
6. Ursodiol : improves liver function in cholestatic disorders.

SI & LFT  
Fatty liver  
+  
drug  
induced



في الـ C عدي (excessive & disorganised fibrous tissue) يعني في fibrosis بين الـ hepatocyte

Change in Portal circulation + degeneration of liver cell وبادي الـ Regeneration of liver cell وبادي الـ Pressure

not balanced يكون Fibrin System ويكون عن مشللة في الـ

thrombosis يعني الناس ابي عندهم الـ Fibrin activity عالية وتعرضوا الـ

وعلى ان هذا يصير مع الـ portal vein thrombosis

دبر مع الـ Fibrinolytic activity (اي هو الـ Plasmin الـ بي الـ Fibrin)

وبادي الـ bleeding (يعني الـ imbalance بين الـ Fibrinolytic + Fibrin formation الـ الادوية :

inhibition of fibroblast و الـ mitotic spindle (1) inhibition الـ colchicine الـ

**Cirrhosis + acute gout attack**

تتدم أيضا في الـ **gout + mediterranean fever**

تتطابق الـ الاربعة فقط

(2) methotrexat بيه رقم (1)

Softening الـ Fibrous tissue الـ يكون وبعده الـ Softening (3) Penicillamine بيحي الـ

+ يقلل تكوين الـ Fibrous tissue



fibrinolysis ال سببها بعض عن طريق ال  
ويكونوا very specific

- 4. corticosteroid
- 5. captopril

عند كان يُعطى . antiplatelets و كان anticoagulant

لكن بها استخرايم دقيق

لازم قبل ما اعطى للأدوية هاي تُوفى ال Fibrin بالأول ال high or low activity  
ولازم أعمل dose-adjustment

Ursodiol . 6 ← شرحه الصفحة القادمة

# Ursodiol (ursodeoxycholic acid)

## Mechanism:

Bile acid, orally absorbed, conjugated in liver, excreted in bile with extensive enterohepatic circulation →

1. ↑ bile acid pool in bile → dissolution of cholesterol gall stones.
2. ↓ hepatic cholesterol secretion in bile.
3. Stabilization of hepatocyte canalicular membrane.

## Uses:

1. Small cholesterol gall stones.
2. Biliary cirrhosis.
3. Improvement of liver function & histology.



وفي نفس الوقت يقلل الـ hepatic cholesterol secretion in bile  
يعني خلبي الـ bile فيه كمية كبيرة لـ bile acid  
وكمية قليلة الـ cholesterol ، وعشان هنقل عن  
تخفيف الـ small gall stone ، لأن الـ large  
تحتاج surgery .  
\* الـ hepatocyte canalicular membrane الـ normalization  
of liver cell integrity  
هاد الدواء خلبي stable  
improvement of liver cell function  
and histology  
لأنه يافظ على الـ hepatocyte canalicular membrane integrity  
ويعني تكون الـ fibrous

اضاعارفين انه الـ bile stone هي  
cholesterol-stone تكون  
بسبب imbalance بين الـ  
cholesterol + bile acids  
\* كل ما يزيد الـ bile acid بتكون  
الـ cholesterol (تتجمع)  
\* كل ما يزيد الـ cholesterol  
يعمل Gall bladder stone  
(تتجمع)  
\* بيحلي الدواء (ursodiol)  
يعمل balance بزود الـ bile acid  
وبالتالي يعمل  
dissolution of cholesterol gall stone