

Gastrointestinal System

PHARMACOLOGY



*Abdelrahman
Ashour*

Drug - induced hepatotoxicity

Learning Objectives

□ Talk more about liver disease and what's drugs which cause hepatotoxicity and how we treat it

بهذا التلخيص ان شاء الله حنتكلم على تأثير الأدوية على الكبد وازاي بتعمل هذه الأدوية

Hepatotoxicity بالاضافة لعلاج ال liver cirrhosis&encephalopathy

وخلينا نبدأ دلوقتي نحكي على خصائص ال drug induced hepatotoxicity

Criteria of drug induced hepatotoxicity

1. Mimic all liver diseases.

لو نظرنا للكبد الذي تضرر بفعل دواء راح نلاقه شبيه جدا لشكل الكبد بالأمراض الأخرى مثل ال fatty liver&cirrhosis فبالتالي اول ما يجينا مريض على العيادة معاه jundice من اهم الشغلات اللي بدي اسأله اياها انه هل يأخذ أدوية من ضمن الأدوية اللي راح نحكي عنها بهذا التلخيص، فإذا كان بأخذ منها بتكون هي السبب بال liver damage

2. Careful history & investigations.

زي ما حكينا لازم نأخذ هستوري من هذا المريض كويس بالاضافة انه لازم اعمل لهذا المريض كثير فحوصات فمثلا لو مريض معاه Cholestasis بهمني اعمله 3 فحوصات رئيسية هي:-

A-Gamma-glutamyl transferase(GGT)(هو اهم انزيم بهاي الحالة)

هذا الأنزيم هو اول انزيم بطلع لما يصير عندي liver Dz فبالتالي يمكن اعتباره Early detect of liver Dz ولكن للأسف بنسمي هذا الأنزيم كان mortality marker لأنه لما يرتفع كثير بدل انه المريض قرب يموت ولكن لو المسبب هو الدواء وكان ال GGT عالي كثير ممكن بس اقطع الدواء يرجع لطبيعته

B-alkaline phosphatase

بالنسبة للأنزيم الثاني فهو مش Specific لل liver or gall bladder Dz لأنه ممكن يرتفع ايضا بال bone disease&cancer وبرتفع ايضا بال gall bladder dz

C-Bilirubin

بالنسبة للبيروبين هو أوحش واحد فيهم لأنه عشان نحكي عنه انه مرتفع لازم يكون أقل اشي مرتفع 3 اضعاف ولكن ما دامه وصل 3 اضعاف اعرف انه مخبي مصايب سودة تحته فلما بشوفه مرتفع 3 اضعاف بخاف

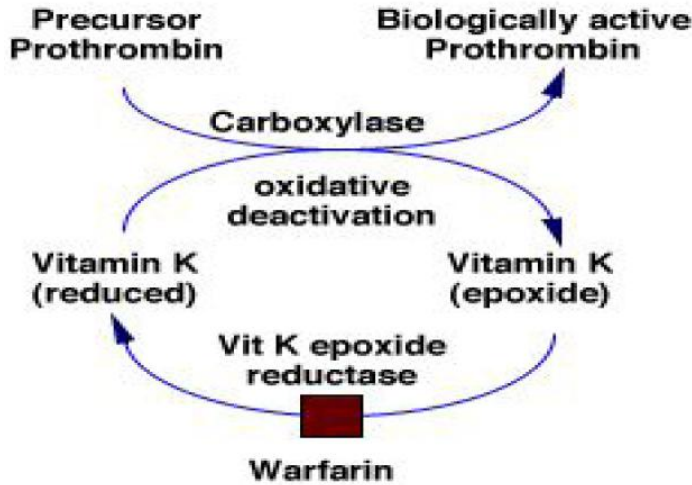
3. Prothrombin time is used for early diagnosis of iatrogenic liver dysfunction.

Also is prognostic in acute & chronic liver diseases.

Because t1/2 of vitamin K - dependent factors is short.

هذا الفحص يعتبر اهم فحص وذلك لسببين هما:-

1-prothrombin is clotting factor which produced by liver through vitamin K pathway



2-also these factors has a short T1/2 life

فبالتالي اول ما يتأثر الكبد نتيجة استخدام الأدوية من اول الاعراض اللي بشوفها متأثرة هي زيادة ال prothrombin time

Prothrombin time:-"is the blood test that measures how long it takes blood to clot"

normal PT is between 11-13.5 seconds

4. Genetic & environmental factors contribute.

هنا بامراض الكبد راح تلاقينا مهتمين بالعامل الجيني وذلك لأن الadverse effect تقسم الى نوعين هما:-

A-dose-dependent adverse effect

حيث تعتمد الأعراض الجانبية هنا على الجرعة ومدة اخذ الدواء ويمكن تصير مع اي واحد بأخذ هذا الدواء اذا وصل لtoxic dose

B-patient-dependent adverse effect

هون تعتمد ظهور الأعراض الجانبية على جينات المريض او نوع انزيمات الكبد عنده فهاي الأعراض بتصيب اشخاص معينين وليس كل الناس بتصير معهم لو اخذوا نفس الجرعة ويمكن ايضا تقسيم الpatient-dependent adverse effect الى قسمين:-

1)Hypersensitivity (Ag-Ab reaction)

زي لما نحكي عند شخص حساسية من البنسلين فبكون جسمه كون لسبب ما اجسام مضادة ضد هذا البنسلين فهذا العرض الجاني ما بشوفه بكل المرضى انما ناس معينين

2)idiosyncrasy

هذه تعني مجموعة من الأعراض الجانبية الغريبة اللي ما بشوفها الا بناس معينين لا يمكن تفسيرها ولا توقعها وهي تعتمد على الgenetic predisposition of patient وبالتالي نادرا ما بشوفها ولكن للأسف بالdrug induced liver Dz ممكن اعطي المريض دواء انا متأكد انه ما بعمل مشاكل بالكبد ولكن بتفاجئ انه صار مع المريض مشاكل بالكبد بعد ما اخذ الدواء والسبب انه بعض الناس عندهم انزيمات معينة مش موجودة عند غيرهم بتكسر الأدوية بالكبد وبتضل الtoxic metabolite الناتجة عن تكسير الدواء بالكبد وبتدمر خلاياه

5. ↑risk in old age.

اي شخص بعد عمر ال35 او 40 يفقد من نص الى ثلاث ارباع وظائف الكبد وبالتالي تكسير الأدوية بكون عنده اضعف من الشب وبالتالي ممكن يصير عنده مشاكل بالكبد بعد اخذ الأدوية

ملاحظة:- احنا بنستعمل بحياتنا فقط 10% من وظائف الكبد وبكون عنا 90% هذول مخزون احتياطي ما بنستخدمهم الا لما نضطر او يصير تلف بخلايا الكبد فلما حكيانا انه الكبد بخسر نص الى ثلاث ارباع قدرته قصدنا من ال10% اللي بستخدمها بالوضع الطبيعي وايضا مع تقدم العمر بنخسر من المخزون الاحتياطي

6. Withdrawal is the main ttt.

طبعاً بقلك اذا صار عند المريض **drug-induced hepatotoxicity** فأول اشي لازم اعمله انني اوقف الدواء اللي عمله هاي المشاكل فممكن ترجع وظائف الكبد طبيعية

7. Drugs used should be totally excreted by kidney.

طبعاً المريض هذا على حفة انه نخسر الكبد تبعه فأكيد لما اعالجه بدي اراعي انني اعطيه أدوية **hydrophilic** لأنه هاي الأدوية ما بتتكسر بالكبد وما بتعمل ضغط عليه وبالتالي امنة بهاي الحالة

8. Reaction onset: 5 days - 3 months.

المقصود بال**reaction onset** هي المدة اللي بحتاجها الدواء عشان يعمل **drug-induced hepatotoxicity** ممكن تبش بعد 3 ايام من اخذ الدواء ولكن بالغالب بعد 5 ايام

طيب احنا حكيانا انه اعراض ال**hepatotoxicity** الناتجة من استخدام الأدوية بتبين بعد 3-5 ايام بالغالب ولكن كم تستمر الأعراض بعد ما نوقف الدواء؟ (الاجابة بنقطة 9)

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

< 4 weeks (cholestatic).

فمثلاً اعراض ال**hepatocellular damage** بتختفي بأقل من اسبوعين بينما لو كان ايضاً عامل مشاكل بال**(cholestatic) bile canaliculi in liver** بتحتاج وقت أطول تقريباً ل4 اسابيع

طيب لو فرضنا انه بعد ما اختفت الأعراض رجع المريض اخذ الدواء كمان مرة بالغلط كم بتتوقع المدة اللي راح تبش فيها ظهور اعراض ال**hepatotoxicity**؟ (الاجابة بنقطة 10)

10. Reaction after re-administration:

1 day - 2 weeks---->hepatocellular symptoms

1 day - 3 months----->cholestatic symptoms

Mechanism of drug-induced hepatotoxicity

ذكرناهم سابقا بالتفصيل بالgenetic factors التي هي انواع ال
adverse effect

1. Dose or duration - dependent.
2. Hypersensitivity reaction. Drug or its reactive metabolites
→ antibodies.
3. Idiosyncrasy: commonest. Appears in phase 4.

طيب شو المقصود بكلمة phase 4 in idiosyncrasy؟
طيب بشكل عام بسوق الأدوية بمر الدواء بعد اختراعه بعدة اختبارات لحد ما يتم
الموافقة عليه من قبل الFDA فبمر بعد ما يختبره ب3phases لحد ما ينزل
للسوق بصير في عنا phase 4(Post marketing surveillance) والمقصود
فيها انه بعد ما ينزل الدواء بالسوق والناس تستخدمه بتطلب الFDA من الدكاترة
يكتبوا لها تقارير عن الاعراض الجانبية الغير متوقعة للدواء فلو طلع بعمل مشاكل
بالكبد عند الناس بضطروا يسحبوه من السوق

Types of liver injury

A) Mild ↑ liver enzymes (ALT & AST) without manifestations.
e.g. *statins*, antidiabetics (sulfonylurea, meglitinides &
thiazolidinediones) and antidepressants.

اخذنا بالباثولوجي انه عشان اعرف اذا في مشاكل بالكبد بقيس انزيمات الكبد بالدم
فلو كانت مرتفعة بشك بحدوث امراض بالكبد
طيب مثلا في بعض الأدوية ممكن ترفع انزيمات الliver ولكن ما يظهر على المريض
اي اعراض او مضاعفات فمتى بخاف من هاي الأدوية؟
قبل ما أعطي هذا المريض اي دواء لازم افحص له انزيمات الكبد عشان اعتبرها مرجع
مثلا طلعت الأنزيمات 5 قبل استخدام الدواء فبخاف من هاي الأدوية اذا رفعت انزيمات
الكبد اكثر من 3 اضعاف الطبيعي يعني لو صارت الأنزيمات اكثر من 15 ببلش اخاف
من هاي الأدوية وبوقفها دغري
وفي نقطة مهمة بدنا نحكيها هون وهي انه الناس مختلفين بنسبة انزيمات الكبد اللي
ممكن تدل على liver Dz فهسا الrange of AST in serum 5-40 فبعض الناس
الطبيعي عندهم بكون 5 فممكن لو وصلت الأنزيمات عندهم 20 تلاقيها صار عنده

Liver Dz symptoms لأنه زادت نسبة الانزيمات 3 اضعاف بينما بشخص ثاني ممكن اصلا الطبيعي عنده 20 فلو ارتفعت الانزيمات عنده ل45 ممكن ما يبين عليه اعراض

ومن اشهر الأدوية التي بتعمل mild liver enzyme elevation هو ال statin وهي ادوية تخفض الكوليسترول وتعتبر ببعض الدول الأولى بالمبيعات

B) Hepatitis (hepatocellular):

لما نخش المرحلة الثانية هون يكون صار more elevation in liver enzyme وبلشت تطلع اعراض على المريض وتضرر خلايا الكبد ومن هاي الأعراض jaundice, abdominal pain ,nausea&vomiting وايضا عندنا 3 اشكال من ال hepatitis اللي ممكن تسببها الأدوية وهي:-

1. Acute:- it is the inflammation or necrosis of hepatic cells which means ↑liver enzymes + manifestations.

The most common drug which may cause acute hepatitis is

acetaminophen(paracetamol)

البنادول من الأدوية الشائع جدا استخدامها كمسكن للألم وخافض حرارة ولكنه بخوف من ناحية تأثيره على الكبد ومن الجدير بالذكر ان ال toxic dose is variable تختلف بين البشر بناء على اختلاف الجينات فمثلا بعض الناس ممكن يصير عنده acute hepatitis من 5000 مغ ولكن البعض الآخر 1000 ممكن تقتله وتعمله فشل بالكبد

2. Fulminant (acute liver failure, encephalopathy):-

It is diagnosed if the **↑↑ ALT or ALT/ alkaline phosphatase ratio**

> 5 and Prothrombin time > 50%(it means prolongation in PT)

إذا عملت فحص للمريض ولقيت النسبة بين انزيمات ال ALT or AST وانزيم ال alkaline phosphatase أكثر من 5 هون بخاف جدا ويعرف انه المريض بخطر كبير وقرب يموت

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

لما نحكي كلمة chronic هذا يعني انه صار في ارتفاع بالانزيمات وظهور للأعراض لمدة أكثر من 3 اشهر

There is some examples of drugs which may cause chronic hepatitis, such as:-

1-amiodarone (serious, after stopping, may need transplantation)

This drug is antiarrhythmic drug which has broad spectrum and LONG half time (56 days)

وكونه بقعد فترة طويلة بالجسم هذا يعني انه راح يقعد بالكبد فترة طويلة ويعمل للمريض

Chronic toxicity وللأسف بنوصل مرحلة من irreversible damage of liver

وما بزبط يتعالج هذا المريض الا بعملية liver transplantation

2-Halothane

هذا غاز يستخدم للتخدير بالعمليات من غازات المجموعة السابعة بالجدول الدوري

ايضا يعمل chronic hepatitis

C) Cholestasis:

↑bilirubin, alkaline phosphatase & GGT and If > 3 months it is considered chronic cases.

The most common drug which may cause cholestasis is:- **anabolic**

steroids

هاي الأدوية هي مصيبة عصرنا الحالي لأنه الشباب بتوع الجيم بستخدموها كثير عشان
يضخموا عضلاتهم وجسمهم وبتتباع كثير بمراكز الجيم ولكنهم وجدوا انه هاي الأدوية
بتعمل liver toxicity فبالتالي الشب بأخذها عشان يضخم عضلاته من هنا وبروح ميت
من هنا ويا اسفاااه على شباب هذا العصر المقصوف اعمارهم

D) Fatty liver (steatosis): fatty liver it is mean Mild ↑ liver enzymes (ALT & AST) + enlarged liver which may come with or without hepatitis and it may lead to → cirrhosis or acute liver failure.

The most common drug which may cause fatty liver is:-

methotrexate.

في قديم الزمان كانوا لما المريض يصيبه fatty liver يظمنوه ويقولوله هي شوية دهون على الكبد ما بتخوف ولكن ثبت حديثا انها احد اهم مسببات ال liver cirrhosis طبعا لو كان mild fatty liver ما بخاف منه كثير بينما لو صار marked Fatty liver وبلشت ترتفع انزيمات الكبد فهون انا بخاف منه طيب عشان اقدر اشخص ال fatty liver بعمل للمريض abdominal ultrasound

E) Cirrhosis:-is caused by all previous things B (chronic hepatitis),C(cholestasis) or D(fatty liver) but doesn't happened by A(mild elevation of liver enzyme without symptoms)

The most common drug which may cause Cirrhosis is:-

methotrexate.

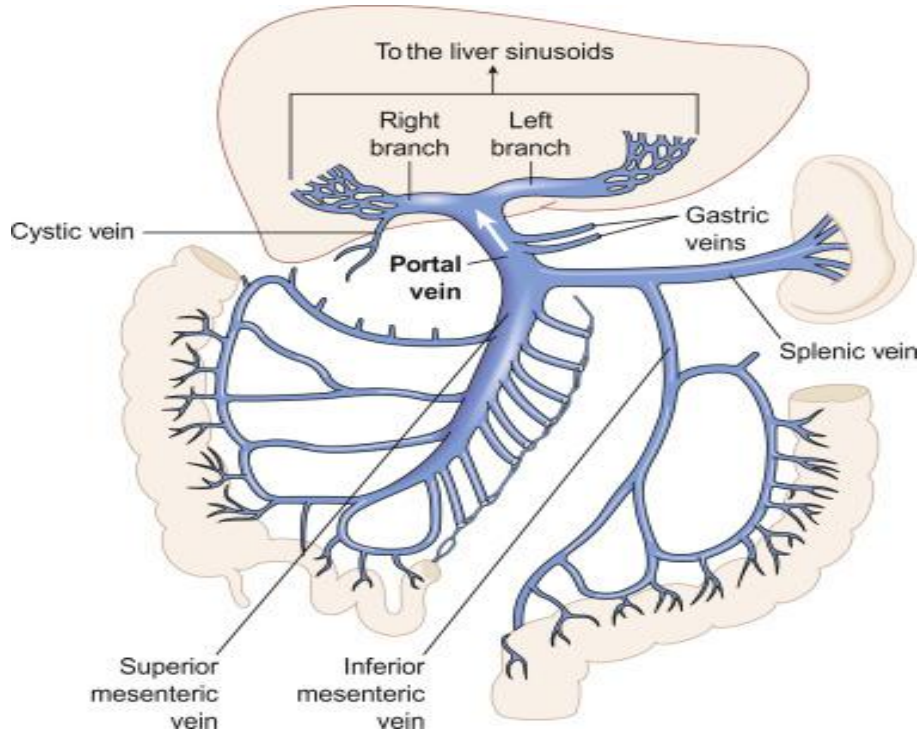
حكينا انه هذا الدواء very common انه يعمل fatty liver والذي ممكن انها تنتهي ب cirrhosis وايضا هذا ال cirrhosis ممكن يصير بسبب جميع النقاط السابقة عدا النقطة A

F) Granuloma:(not imp)

G) Tumors:e.g. sex hormones

معروف انه الناس اللي بيأخذوا هرمونات معرضين جدا ليحصل لهم cancer مثل ال breast Ca & Prostatic Ca

Hepatic encephalopathy



طبيب قبل ما نبلش بموضوع الhepatic encephalopathy لازم نعرف شوي عن الportal vein pathway:-

بداية لما يأكل المريض اكل في بروتين زي اللحمة وتنزل على الأمعاء فان البكتيريا الموجودة هناك تمتلك انزيمات اسمهما urease and glutaminase حيث تقوم هذه الأنزيمات بتكسير البروتين وتحويله الى 3 مركبات سامة وهي:-

1-NH3 (ammonia)

2-GABA like-action product

3-Benzodiazapine like action product

لهيك هاي المركبات الثلاث السامة الجسم ما بسمح بامتصاصها فبروح الجسم حاذفها على الكبد عن طريق الportal vein حيث يقوم الكبد بتحطيم هذه المركبات وتحويلها الى non-toxic metabolite وبخلص منها وما بتعمله اي مشاكل...ولكن هذا لو كان الانسان طبيعي ما عنده مشاكل بالكبد...ولكن لو مريض معاه liver cirrhosis شو راح يصير فيه؟؟

المريض اللي معاه liver disease(cirrhosis) يكون عنده حاجة اسمها portal HTN وهو زيادة الضغط وكمية الدم داخل الportal vein ويرجع سبب ارتفاع الضغط و انحباس الدم داخل الportal vein هو حدوث الliver cirrhosis لأنه حدوث هذا المرض بالكبد يعني انه الكبد راح يتليف ويسكر كل البوابات اللي بتصرف الدم من داخل الportal vein للكبد لهيك بنحبس الدم بالportal vein وبرتفع الضغط فيه وبعمل portal HTN،طيب والان كيف يحدث مرض الhepatic encephalopathy ؟

طبيب لما يصير عند هذا المريض portal hypertension وترتفع كمية الدم داخله ويبطل الportal vein قادر يصرف هاي الكمية الضخمة من الدم التي تشكل تقريبا ثلث كمية الدم بالجسم فما بضل امام الportal vein غير خيار وحيد انه يصير يصرف كمية الدم اللي فيه داخل very small thin vein يسمى gastric vein حيث يصعد هذا الgastric vein ويرتبط بشبكة من الanastomosis حوالين الesophagus وبالنهاية تصب هذه الanastomosis داخل الSystemic circulation وبتصرف الدم الزايد ولكن عملية التصريف هاي خطيرة جدا على الجسم لسببين هما:-

1- الanastomosis network الموجودة حوالين المريء راح يصير فيها توسع شديد من كمية الدم الكبيرة الموجودة فيها وتعمل للمريض esophageal varices واللي ممكن يصير فيهم rupture & severe bleeding

2-النقطة الثانية والأهم هي انه احنا حكيما انه البكتيريا بالأمعاء بتحلل البروتين بواسطة الurease and glutaminase الى NH_3 & GABA product وهي مواد سامة يتخلص منها الكبد بالوضع الطبيعي ولكن بحالة مريض ال liver cirrhosis الكبد مش راح يقدر يكسر هاي المركبات وراح تبقى متجمعة هاي المركبات بال portal vein ومن ثم يتم تصريف هذه المركبات الى داخل ال gastric vein وتوصل هاي المركبات بالنهاية الى ال systemic circulation ومن ثم تصعد هذه المركبات لحد ما توصل الى ال Brain وتعبّر ال blood brain barrier الى داخل الدماغ فيسبب دخول الأمونيا الى داخل الدماغ حدوث brain edema وتقوم مركبات ال GABA بعمل sedation فلهيك المريض اللي عنده hepatic encephalopathy بجيك معاه brain edema من وراء الأمونيا وايضا بجيك معاه sedation ونعاس وخمول من وراء ال GABA

ملاحظة:- الجسم يتخلص من الأمونيا بالعادة عن طريق شغلتين هما:

1-In liver → urea.

2-In brain astrocytes → NH_3 + glutamate (by glutamine synthetase enzyme) → glutamine.

Mechanism of hepatic encephalopathy

حكيما عنها بالتفصيل قبل شوي

Gut bacteria on dietary proteins, produce NH_3 by:

- Urease:-proteins into ammonia.
- Glutaminase: glutamine into glutamate & ammonia.

Normally, ammonia is converted into:

- In liver → urea.
- In brain astrocytes → NH_3 + glutamate (by glutamine synthetase) → glutamine.

In hepatic encephalopathy:

- ↑ ammonia. (because it can't breakdown in liver in this case)

2. ↓glutamate.(because the brain astrocyte is try to decrease the overload of amonia in CNS by combined it with glutamate so the glutamate level will decrease)

3. ↑GABA ergic tone.

This → brain edema & neuropsychiatric manifestations.

وكونه المريض قلت عنده كمية ال excitatory glutamate وزادت كمية ال
Inhibitory GABA فراح يضل المريض نايم طول اليوم

4. In fasting: glycogenolysis is not sufficient to ↑blood glucose.

So ↑gluconeogenesis → ↓amino acids, ↑ammonia & sarcopenia.

طيب بالوضع الطبيعي الانسان على السحور بخزن glycogen عشان يستخدم هذا
المخزون ثاني يوم بالصيام عن طريق ال glycogenolysis ولكن هذا الأمر يحدث
مع المريض الطبيعي اللي عنده normal liver function

ولكن لو مريض معاه hepatic encephalopathy(liver Dz) الصيام راح يتعبه
جدا وذلك لأنه اصلا هذا المريض لو تسحر ما راح يقدر يخزن غلايكوجين داخل الكبد
فلما يصوم جسمه مش راح يلاقي مخزون غلايكوجين بالكبد فبروح عشان يحافظ على
مستوى السكر بالدم بظطر يستخدم مصادر اخرى لصناعة السكر (gluconeogenesis)
فبروح مثلا بكسر البروتينات الموجودة بالعضلات عشان يحولها لغلوكوز بالدم وينتج عن
هذا التكسير ارتفاع بنسبة الأمونيا مما يزيد الطين بلة وايضا تكسير بروتينات العضلات
راح تعمل ألم بالعضلات sarcopenia

Precipitating factors

طيب هسا شو الشغلات اللي بتزود لك المرض سوء؟؟؟ هاي الاربع شغلات وهم:-

1. GIT infection.

لأنه البكتيريا بتحلل البروتين الى امونيا وبتزيد الطين بلة فلو صار عنا

GIT infection راح تزيد كمية هاي البكتيريا وبتزيد معها الامونيا والعيان حيموت

2. ↑dietary proteins.(↑proteins intake--->↑NH3)

3. GIT bleeding.(bleeding=proteins from RBC---->↑NH3)

4. Hypokalemia.

بخصوص اخر نقطة فالبوتاسيوم بشكل عام هو اهم ايون بالنسبة لوظائف الكبد ويدخل بتفعيل انزيمات كثير بالكبد فلو مثلا نقص البوتاسيوم بالدم راح ينزل وظائف الكبد فوق ما هي مضروبة وتزود الطين بلة ومن الأمثلة على ذلك أدوية ال diuretics ممنوع اعطيها لهذا المريض لأنها ممكن تعمل له hypokalemia وتزيد الطين بلة

Treatment of hepatic encephalopathy

A) Lifestyle modification

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

هذا المريض حكينا أكل اللحمة بضره ولكنني ما بقدر أقله وقف أكل اللحمة تماما لأنه اللحمة فيها albumin وهذا المريض اصلا يكون عنده مرض بالكبد ومش قادر يصنع albumin فممكن أكل اللحمة يعوض ال albumin الناقص عنده ولكن بس بسمح له يأكل كمية صغيرة وعلى وجبات متعددة مش على نفس الوجبة

2. Proteins: 1.2 - 1.5 gm/Kg/day.

More of vegetable & dairy sources.

Also non absorbed vegetable fibers ↑nitrogen clearance.

تقريبا كمية البروتين اللي لازم يأكلها هذا المريض بتساوي الكمية اللي بأكلها الانسان اللي ما عنده مشاكل بالكبد ولكن الفرق هون انه المريض هذا مش راح يأخذ البروتين من اللحمة انما راح يأكل بروتينات من اللبن وبأكل خضار غني بالبروتينات وايضا وجدوا انه الألياف الموجودة بالخضار تمنع امتصاص ال ammonia فهذه ايضا حاجة كويسة

3. ↑carbohydrates.

لأنه حكينا هذا المريض ما عنده مخزون غلايكوجين بالكبد وعشان هيك محتاج كاربوهيدرات عشان تحافظ على مستوى السكر بالدم

4. Probiotics.

احنا حكينا سابقا انه احد اهم اسباب ال Hepatic encephalopathy هي ال intestinal dysbiosis & bacteria لهيك بعالج هذا السبب بالprobiotics

B) Treatment of Precipitating factors

Is the initial ttt.e.g.

1. Antimicrobials.

طبعاً اشئ منطقي جداً لأنه احد اسباب الhepatic encephalopathyهي GI infection
لهيك بعطي مضاد حيوي عشان اعالج الinfection

2. Evacuant enema & ↓protein intake.

يمكن اعطي هذا المريض حقنة شرجية(enema) عشان اوقف امتصاص الأمونيا من الامعاء
وانزل كل البروتينات من المعدة بالstool

3. Electrolyte & acid base balance.

والان لو صار GIT bleeding بحالة الportal hypertention نتيجة اما حدوث
Rupture in portal vein or esophageal varices فراح نستخدم لعلاج النزيف
النقاط من 4-6 وهي:-

4. H2 antagonists & PPIs.(by decrease irritation of acid fluid on GI which may cause bleeding)

5. Drugs decreasing portal pressure (for esophageal varices): مهم جداً

- Octreotide.
- β blockers.
- vasopressin,
- nitrate.
- Ca⁺⁺ channel blockers.

ميكانيزم العلاج لهاي الأدوية مش مطلوب ولكن مطلوب اسمائهم

6. Macrolides stimulate motilin receptors in GIT smooth muscles→↑motility. Used to ↑gastric emptying of blood.

حكينا سابقاً انه المضادات الحيوية الmacrolides بتشتغل على motilin R موجود
الجهاز الهضمي حيث بتشتغل هذا الدواء كprokinetic drug بسكر الLES وبفتح من
تحت(anal canal)فبالتالي راح يخلصني من الدم الموجود بالGI

C) Drug which ↓ ammonia

حكينا انه مريض ال hepatic encephalopathy عنده مشكلة انه الأمونيا عالية كثير بالدم وبتوصل الدماغ وبتعمله brain edema وبالتالي بخلص من كمية الأمونيا الكبيرة عن طريق الأدوية التالية:-

1.Lactulose:-it is the 1st line ttt & prophylaxis in all cases of hepatic encephalopathy.

طبعا هذا الدواء هو اهم وافضل علاج لحالات ال hepatic encephalopathy لأنه يشتغل ب3 ميكانيزم وهي

A-it is act as prebiotic by ↓ colon pH → ↓ survival of urease-producing & glutaminase - producing gut bacteria

هذا الدواء عبارة عن disaccharide لما ينزل على الأمعاء بتفكك الى مركبين هما Lactose and galctose اللي راح يتحولوا الى short chain acid product وكونه هذا الدواء تحول الى مركبات حمضية هذا يعني انه راح يحول ال pH من قاعدي الى حمضي داخل الأمعاء وكونه البكتيريا اللي بتنتج الأمونيا هناك ما بتقدر تتحمل الوسط الحمضي فراح تموت ونخلص من البكتيريا اللي كانت تعملي أمونيا

B-Converts ammonia (NH₃) into ammonium (NH₄⁺) which is not absorbed.

احنا بنعرف من مادة الكيمياء انه الوسط الحمضي غني بالأيون (H⁺) وكونه هذا الدواء بحول ال pH داخل الأمعاء من قاعدي الى حمضي يعني راح تصير الأمعاء غنية بأيون (H⁺) وبالتالي راح يتفاعل هذا الأيون مع مركب الأمونيا بالأمعاء كما بالمعادلة التالية:-



فلما يوصل مركب ال NH₄⁺ الى الدم ويجي يعبر ال B.B.B مش راح يقدر لأنه المركب المشحون بقدرش يدخل ال CNS فبالنتالي حليت هيك مشكلة ال brain edema

C-act as laxative so it will excretion of protein and NH₃ in the stool

2.Antimicrobial therapy:-we used non absorbed antibiotics against urease-producing & glutaminase-producing gut bacteria such as:-

طيب قبل ما نبلش بالحكي عن المضادات الحيوية اللي بستخدمها لازم نسأل حائنا هل انا
محتاج استخدم مضاد حيوي يكون **not absorbed and act locally on GIT** ولا محتاج دواء يكون **absorbable and has systemic effect** ؟
طبعا بدي دواء يكون **not absorbed and act locally on GIT** عشان اضمن انه
يشتغل بشكل فعال على البكتيريا بالأععاء اللي عاملالي مشاكل.
ومن هذه الأدوية اللي بستخدمها هي:-

A.Rifaximin:- is poorly absorbed antibiotic related to rifampin
(against E coli) **used as 550 mg twice daily in hepatic
encephalopathy**. Rifaximin is 1st choice because **it is not absorbed,
broad spectrum, with low adverse effects.**

B.Neomycin:- is ↓bacterial glutaminase and use it with 1-4 gm
daily in divided doses. But it may cause **ototoxicity &
nephrotoxicity as adverse effect.**

C.Metronidazole:- against gram -ve anerobic gut bacteria
(..urease...). Oral, 200 mg, 4 times daily.

3-Spherical carbon(charcol): Adsorbs ammonia from GIT.
الكربون الموجود بهذا الدواء بروح بمسك جامد بالأمونيا الموجودة بالأععاء وينزلها معه
بالstool

4-Branched -chain ammonia - lowering agents:(modern drugs)
→ urinary non urea excretion.

A-L- Ornithine L- Aspartate:

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

هاي الأدوية هي عائلة جديدة من أدوية علاج الhepatic encephalopathy حيث
يقوم مبدأ عمل هذه الأدوية على عمل طريق بديل alternative metabolism pathway

لمادة الأمونيا فتتحول الأمونيا بذلك الى مركب غير سام ويتم التخلص منه بسهولة عن طريق الكلية

B.Phenylbutyrate. بشتغل نفس المبدأ

5.Zinc:-it is cofactor for ammonia detoxication.

الزنك ايضا يعتبر عامل مساعد بساعدني على التخلص من الأمونيا

D)Flumazenil

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

حكينا ايضا انه احد المشاكل بالhepatic encephalopathy هي انه البكتيريا تنتج مواد اسمها GABA-like product بتطلع للدماغ وبتخلي المريض يضل نعلان ونايم طول النهار واللي بسبب هذا النوم هو ارتباط الGABA بbenzodiazepine R وعشان هيك هذا الدواء بشتغل كbenzodiazepine antagonist بوقف تأثير الGABA وبصحى المريض

Disadvantages:-short - term (minutes) benefits.

هذا الدواء ما بنستخدمه كلينيالي لأنه عنده short duration of action فبتلاقي المريض اجى طوارئ نايم ومغمى عليه واهله عمالهم يعيطوا عليه بعطيه الدواء بصحى اهله بزغرتوا وبفرحوا بعد بشوي بنتهي مفعول الدواء برجع بنام وبرجعوا يعيطوا فهذا الدواء ماشي على مبدأ زغرطة وعايط

GOOD LUCK

