

المبادئ التوجيهية للممارسة السريرية الخاصة بـ EASL لعلاج الاستسقاء، والتهاب الصفاق الجرثومي العفوي، والمتلازمة الكبدية الكلوية في التشمع

الجمعية الأوروبية لدراسة الكبد¹

وبالنسبة لباقي المرضى، يحدث الاستسقاء نتيجة لأورام خبيثة، أو فشل القلب، أو السل، أو مرض بنكرياسي، أو أسباب مختلفة أخرى.

1.2 تشخيص الاستسقاء

ينبغي أن يشمل التقييم الأولي للمريض الاستسقاء التاريخ الطبي، والفحص البدني، والموجات فوق الصوتية على البطن، والتقييم المختبري لوظائف الكبد، ووظائف الكلى، وكهارل المصل والبول، بالإضافة إلى تحليل للسائل الاستسقاوي.

اقترح نادي الاستسقاء الدولي ربط خيار علاج الاستسقاء غير المصحوب بمضاعفات بتصنيف الاستسقاء بناءً على معيار كمي (الجدول 2). ويتفق كُتاب هذه المبادئ التوجيهية مع هذا المقترح.

يُعد البزل التشخيصي مع تحليل مناسب للسائل الاستسقاوي أساسي بالنسبة لكل المرضى الذين يتم فحص الاستسقاء لديهم قبل أي علاج لاستبعاد أسباب الاستسقاء غير التشمع واستبعاد التهاب الصفاق الجرثومي العفوي (SBP) في التشمع. عندما يكون تشخيص التشمع غير مثبت سريريًا، يمكن أن يتم بسهولة تفريق الاستسقاء بسبب ارتفاع ضغط دم الوريد الباطني عن الاستسقاء لأسباب أخرى عن طريق serum-ascites albumin gradient (SAAG). إذا كان SAAG أكبر من أو مساويًا لـ 1.1 جرام/دسيليتر (أو 11 جرام/ليتر)، يتم عزو الاستسقاء إلى فرط ضغط الدم الباطني بنسبة دقة 97% [8، 9]. ينبغي قياس إجمالي تركيز بروتين السائل الاستسقاوي لتقييم خطر SBP حيث أن المرضى الذين لديهم تركيز بروتين أقل من 15 جرام/ليتر معرضين لخطر SBP أكبر [10].

ينبغي الحصول على عدد العدلات لاستبعاد وجود SBP [10]. ينبغي عمل تلقح سائل استسقاوي (10 مل) في زجاجات المستنبت الدموي بجانب السرير لكل المرضى. ينبغي عمل الاختبارات الأخرى، مثل الأميلاز، والسيتولوجيا، و PCR، والمستنبت من أجل المتغيرات فقط عندما يكون التشخيص غير واضح أو إذا كان هناك اشتباه سريري في مرض بنكرياسي، أو أورام خبيثة، أو سل [8-11].

التوصيات: ينبغي عمل البزل التشخيصي لكل المرضى الذين لديهم ظهور جديد لاستسقاء الدرجة 2 أو 3، وكذا لكل المرضى الذين يتم احتجازهم في المستشفى بسبب تفاقم الاستسقاء أو أية مضاعفة للتشمع (المستوى A1).

المساهمون: الرئيس: بير جينيس؛ أعضاء المبادئ التوجيهية للممارسة السريرية: باولو أنجلي، كورت لينز، سورين مولر، كيفن مور، ريتشارد مورو؛ ممثل مجلة طب الكبد: كارلو ميركل؛ ممثلو مجلس إدارة EASL: هيلمير رينج-لارسن، ماورو برناردي؛ المراجعون: جوادالوبي جارسيا-تساو، بيتر هايز.

الاستسقاء هو مضاعفة التشمع الأكثر شيوعًا، ويظهر الاستسقاء في حوالي 60% من المرضى المصابين بالتشمع خلال 10 سنوات من مسار مرضهم [1]. يحدث الاستسقاء فقط عندما يحدث ارتفاع ضغط دم الوريد الباطني [2] ويرتبط بشكل رئيسي بعدم القدرة على إخراج كمية مناسبة من الصوديوم في البول، وهو ما يؤدي إلى توازن صوديوم إيجابي. يشير قدر كبير من الأدلة إلى أن احتباس الصوديوم الكلوي لدى مرضى التشمع هو أمر ثانوي لتوسع الأوعية الحشوي الشرياني. بسبب هذا انخفاضًا في حجم الدم الشرياني الفعال مع تنشيط لمستقبلات الحجم الشريانية والقلب-رئوية، وكذا تنشيط استتبابي للنظم المضيق للأنوعية الدموية والحاسية للصوديوم (أي الجهاز العصبي السمبثاوي ونظام الرنين أنجيوتنسين-ألدوستيرون). يؤدي احتباس الصوديوم الكلوي إلى توسع حجم السائل البطني وتشكل الاستسقاء والوذمة [3-5]. يكون ظهور الاستسقاء مصحوبًا بإنذار ضعيف ونوعية حياة معيبة لدى مرضى التشمع [6، 7]. بالتالي، ينبغي عمومًا التفكير في إحالة مرضى الاستسقاء إلى زراعة الكبد. لهذا يوجد أساس منطقي واضح لعلاج الاستسقاء لدى مرضى التشمع، حيث يمكن للعلاج الناجح أن يُحسّن النتائج والأعراض.

تم اختيار فريق من الخبراء بواسطة مجلس إدارة EASL واجتمعوا عدة مرات لمناقشة وكتابة هذه المبادئ التوجيهية خلال 2008-2009. تمت كتابة هذه المبادئ التوجيهية وفقًا للدراسات المنشورة المأخوذة من Pubmed. تم تصنيف الأدلة والتوصيات الموجودة في هذه المبادئ التوجيهية وفقًا لنظام GRADE (تصنيف تقدير التوصيات وتطويرها وتقييمها). تم تقسيم قوة الدليل إلى ثلاث مستويات: أ، عالي؛ ب، متوسط؛ ج، دليل منخفض الجودة، وتم تقسيم التوصيات إلى اثنين: قوية وضعيفة (الجدول 1). وحيث لا يوجد دليل واضح، استندت التوصيات إلى النصيحة الإجماعية لرأي (آراء) الخبراء في الأعمال المنشورة وفي لجنة الكتابة.

1. الاستسقاء غير المصحوب بمضاعفات

1.1 تقييم مرضى الاستسقاء

قراءة 75% من مرضى الاستسقاء في أوروبا الغربية أو الولايات المتحدة مصابين بالتشمع باعتباره السبب الكامن وراء الاستسقاء.

تم استلامه في 25 مايو 2010، وتمت الموافقة عليه في 25 مايو 2010

¹ للمراسلة: 7, rue des Batoirs, 1205-CH, Geneva, Switzerland.

هاتف: +41 22 807 0360؛ فاكس: +41 22 328 20 07

Disclaimer:

The Arabic version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

المبادئ التوجيهية للممارسة السريرية

الجدول 1. تصنيف الأدلة والتوصيات (مبنى على النظام GRADE).

الرمز	الملاحظات	تصنيف الدليل
A	من غير المرجح تمامًا أن يكون المزيد من الأبحاث تقتنا في تقدير الأثر	دليل عالي الجودة
B	من المرجح أن يكون لمزيد من الأبحاث تأثير هام على تقتنا في تقدير الأثر ويمكن أن تُغيّر التقدير	دليل متوسط الجودة
C	من المرجح تمامًا أن يكون لمزيد من الأبحاث تأثير هام على تقتنا في تقدير الأثر ومن المرجح أن تُغيّر التقدير. أيّ تقدير للأثر غير مؤكد	دليل منخفض أو شديد انخفاض الجودة
1	شملت العوامل المؤثرة على قوة التوصية جودة الدليل، والنتائج المفترضة المهمة للمريض، والتكلفة	تصنيف التوصيات توصية قوية مبررة
2	تُغيّر في التفضيلات والقيم، أو مزيد من الشك: الأرجح أن التوصية الضعيفة مبررة توصية معطاة بقدر أقل من التأكيد: تكلفة أعلى أو استهلاك للموارد	توصية أضعف

1.4. علاج الاستسقاء غير المصحوب بمضاعفات

مرضى الاستسقاء والتشمع معرضين بشدة لمضاعفات أخرى لمرض الكبد، بما في ذلك الاستسقاء المقاوم للعلاج، أو SBP، أو نقص صوديوم الدم، أو المتلازمة الكبدية الكلوية (HRS). يؤهل غياب هذه المضاعفات المرتبطة بالاستسقاء والاستسقاء باعتباره غير مصحوب بالمضاعفات [11].

1.4.1. استسقاء الدرجة 1 أو الخفيف

لا توجد بيانات عن التاريخ الطبيعي لاستسقاء الدرجة 1، وليس معروفًا معدل انتقال مرضى استسقاء الدرجة 1 أو الاستسقاء الخفيف إلى استسقاء الدرجة 2 أو 3.

1.4.2. استسقاء الدرجة 2 أو المتوسط

يمكن علاج مرضى الاستسقاء المتوسط كمرضى عيادات خارجية ولا يتطلب الأمر الاحتجاز في المستشفى إلا إذا كانت لديهم مضاعفات أخرى للتشمع. لا يكون إخراج الصوديوم الكلوي ضعيفًا بشدة لدى أغلب هؤلاء المرضى، لكن إخراج الصوديوم يكون منخفضًا بالنسبة لتناول الصوديوم. يهدف العلاج إلى مواجهة احتباس الصوديوم الكلوي وتحقيق توازن صوديوم سلبى. يتم هذا بخفض تناول الصوديوم وتعزيز إخراج الصوديوم الكلوي عن طريق أخذ مدرات بول. بالرغم من افتراض أن الوضع المستقيم ينشط نُظْم احتباس الصوديوم ويُضعف قليلاً النضح الكلوي [15]، إلا أنه لا يُوصى بالراحة الإجبارية في السرير لأنه لا توجد تجارب سريرية تقيّم ما إذا كانت تُحسن الفاعلية السريرية للعلاج الطبي للاستسقاء أم لا.

1.4.2.1. تقييد الصوديوم. يمكن الحصول على توازن صوديوم سلبى عن طريق تقليل تناول الملح في الطعام بحوالي 10-20% لمرضى الاستسقاء المصابين بالتشمع، وتحديدًا من يعانون من نوبة الاستسقاء الأولي [16، 17]. لا توجد تجارب سريرية منضبطة تقارن تناول الصوديوم المقيد مقابل غير المقيد، كما أن نتائج التجارب السريرية التي قارنت نُظْمًا مختلفة لتناول الصوديوم المقيد مثيرة للجدل [17، 18]. ومع هذا، يظل الرأي الحالي هو

ينبغي عمل عد العدلات ومستنبت السائل الاستسقائي (بالتفح في زجاجات مستنبت دموي بجانب السرير) لاستبعاد التهاب الصفاق الجرثومي (المستوى A1).

من المهم قياس التركيز الإجمالي للبروتين الاستسقائي، حيث أن المرضى الذين لديهم تركيز بروتين استسقائي أقل من 15 جرام/ليتر لديهم خطر أكبر لظهور التهاب الصفاق الجرثومي العفوي (المستوى A1) وقد يستفيدوا من الوقاية باستخدام المضادات الحيوية (المستوى A1).

يمكن أن يكون SAAG مفيدًا عندما يكون تشخيص التشمع غير مثبت سريريًا أو لدى مرضى يُشتبه أن سبب الاستسقاء لديهم ليس التشمع (المستوى A2).

1.3. عوامل خطر وإنذار مرضى الاستسقاء

يشير ظهور الاستسقاء في التشمع إلى إنذار ضعيف. تبلغ نسبة الوفيات 40% خلال سنة واحدة و 50% خلال سنتين [7]. تشمل العوامل الأكثر موثوقية في التنبؤ بالإنذار الضعيف: نقص صوديوم الدم، وانخفاض الضغط الشرياني، وزيادة كرياتينين المصل، وانخفاض صوديوم البول [7، 12]. هذه المعاملات غير مدرجة في مقياس تشايلد-توركت-بوف (مقياس CTP)، ومن ضمنها كرياتينين المصل فقط هو المدرج في نموذج مقياس MELD. علاوة على هذا، بما أن لكرياتينين المصل محدودية كعامل تقديري لسرعة الترشيح الكبيبي في التشمع [13]، فإن هذه المقاييس من المرجح أنها تقلل من تقدير خطر وفاة مرضى الاستسقاء [14]. وحيث أن التوزيع من أجل زراعة الكبد مستند على مقياس MELD في دول عديدة، قد لا يحصل مرضى الاستسقاء على أولوية مناسبة في قوائم الزراعة. لذا توجد حاجة لطرق محسنة لتقييم الإنذار لدى مرضى الاستسقاء.

التوصيات: حيث أن ظهور استسقاء الدرجة 2 أو 3 لدى مرضى التشمع يكون مصحوبًا بمعدلات بقاء على قيد الحياة منخفضة، ينبغي التفكير في زراعة الكبد كخيار علاجي محتمل (المستوى B2).

الجدول 2. تصنيف الاستسقاء والعلاج المقترح.

درجة الاستسقاء	التعريف	العلاج
استسقاء الدرجة 1	استسقاء خفيف يمكن رصده بالموجات فوق الصوتية فقط	لا علاج
استسقاء الدرجة 2	استسقاء متوسط مثبت بالتعدد المتناظر المتوسط للبطن	تقييد تناول الصوديوم ومدرات بول
استسقاء الدرجة 3	استسقاء كبير أو ضخم مع تمدد ملحوظ للبطن	بزل كبير الحجم متبوع بتقييد تناول الصوديوم ومدرات بول (إلا إذا كان المرضى مصابين باستسقاء مقاوم للعلاج)

مجلة طب الكبد

بالنسبة لكل المرضى، ينبغي تعديل جرعة مدر البول لتحقيق معدل خسارة وزن لا يزيد عن 5.0 كجم/اليوم بالنسبة للمرضى غير المصابين بوذمة (محيطية) طرفية و 1 كجم/اليوم بالنسبة لأولئك المصابين بوذمة محيطية وذلك لمنع الفشل الكلوي و/أو نقص صوديوم الدم بسبب مدر البول [27]. بعد تحريك الاستسقاء، ينبغي تقليل مدر البول للحفاظ على (تجنب) المرضى بالحد الأدنى من الاستسقاء، (أو غير المصابين به) أو بدون، المضاعفات الناتجة عن مدر البول. الامتناع عن تناول الكحول أمر جوهري للسيطرة على الاستسقاء بالنسبة لمرضى التشمع المرتبط بالكحول.

1.4.2.3. مضاعفات العلاج مدر البول. يمكن أن يكون استخدام مدرات البول مصحوبًا بالعديد من المضاعفات مثل الفشل الكلوي، والاعتلال الدماغى الكبدى، واضطرابات الكهارل، وتثدي الرجل، والتشنجات العضلية [20-29]. كثيرًا ما يكون الفشل الكلوي الناتج عن مدر البول بسبب نفاذ الحجم داخل الوعائى الذي عادةً ما يحدث كنتيجة للعلاج مدر البول المفرط [27]. تم تقليديًا اعتبار العلاج مدر البول عامل مؤثر للاعتلال الدماغى الكبدى، وحتى الآن ليست الآلية معروفة. قد يحدث نقص بوتاسيوم الدم إذا تم علاج المرضى بمدرات البول العروية وحدها. يمكن لزيادة بوتاسيوم الدم أن تظهر كنتيجة للعلاج بمناهضات الألدوستيرون أو مدرات بول أخرى مستقبقة للبوتاسيوم، تحديدًا لمرضى الضعف الكلوي. يُعد نقص صوديوم الدم مضاعفة أخرى متكررة للعلاج مدر البول. ومستوى نقص صوديوم الدم الذي ينبغي عنده إيقاف مدرات البول محل جدال. ومع هذا، يوافق أغلب الخبراء على أن مدرات البول ينبغي إيقافها مؤقتًا بالنسبة للمرضى الذين ينخفض صوديوم المصل لديهم إلى أقل من 120-125 مليمول/لتر. وتثدي الرجل شائع مع استخدام مناهضات الألدوستيرون، لكنه لا يتطلب عادةً إيقاف العلاج. أخيرًا، يمكن لمدرات البول أن تسبب تشنجات عضلية [28، 29]. إذا كانت التشنجات شديدة، ينبغي خفض جرعة مدر البول أو إيقافها ويمكن لحقن الألبومين عن طريق الوريد أن يخفف الأعراض [29].

تظهر على نسبة كبيرة من المرضى مضاعفات بسبب مدر البول خلال الأسابيع الأولى من العلاج [24]. بالتالي، ينبغي عمل قياسات متكررة لكرياتينين المصل، والصوديوم، وتركيز البوتاسيوم خلال هذه الفترة. ليس القياس الروتيني لصوديوم الدم ضروري، إلا لغير المستجيبين الذين يُعطي صوديوم البول لديهم تقييمًا بشأن استجابة مدر الصوديوم لمدرات البول. **التوصيات:** ينبغي أن يحصل مرضى النوبة الأولى من استسقاء الدرجة 2 (المتوسط) على مناهض الألدوستيرون مثل سبيرونولونولاكوتون منفردًا، بدءًا ب 100 ملجم/اليوم ويزيادة تدريجية كل 7 أيام (بخطوات 100 ملجم) إلى حد أقصى يبلغ 400 ملجم/اليوم إذا لم توجد استجابة (المستوى A1). بالنسبة للمرضى الذين لا يستجيبون لمناهضات الألدوستيرون، باعتبار الاستجابة محددة بانخفاض وزن الجسم أقل من 2 كجم/الأسبوع، أو بالنسبة للمرضى الذين ظهرت لديهم زيادة بوتاسيوم الدم، ينبغي إضافة فوروسيميد بجرعة متدرجة من 40 ملجم/اليوم إلى حد أقصى يبلغ 160 ملجم/اليوم (بخطوات 40 ملجم) (المستوى A1). ينبغي أن يخضع المرضى لمراقبة سريرية وبيوكيميائية متكررة، تحديدًا خلال الشهر الأول من العلاج (المستوى A1).

ينبغي علاج مرضى الاستسقاء الانتكاسى بتوليفة من مناهض الألدوستيرون زائد فوروسيميد، وينبغي زيادة جرعتها تبعًا وفقًا للاستجابة، على النحو المبين أعلاه (المستوى A1).

ينبغي أن تكون خسارة الوزن القصوى الموصى بها خلال العلاج مدر البول 5.0 كجم/اليوم بالنسبة للمرضى غير المصابين بوذمة و 1 كجم/اليوم بالنسبة للمرضى المصابين بوذمة (المستوى A1).

أن تناول ملح الطعام ينبغي تقييده باعتدال (حوالي 80-120 مليمول صوديوم في اليوم). ويُعتبر الخفض الأكثر شدة في محتوى الصوديوم في الطعام غير ضروري، حتى أنه ربما يكون مضرًا لأنه قد يُضعف الحالة التغذوية. لا توجد بيانات تدعم الاستخدام الوقائي لتقييد الصوديوم لدى المرضى الذين لم يسبق لهم أن أصيبوا بالاستسقاء. ينبغي تقييد تناول السوائل فقط لمرضى نقص صوديوم الدم التخفيفي.

التوصيات يُعد التقييد المعتدل لتناول الملح مكوثًا هامًا لمعالجة الاستسقاء (تناول صوديوم 80-120 مليمول/اليوم، وهو ما يقابل 6.4-9.6 جرام ملح/اليوم) (المستوى B2). يُعد هذا مكافئًا عمومًا للطعام غير المضاف له ملح مع تجنب الوجبات سابقة التحضير.

يوجد دليل غير كافي للتوصية بالراحة في السرير كجزء من علاج الاستسقاء. لا توجد بيانات تدعم استخدام تقييد السوائل لمرضى الاستسقاء الذين لديهم تركيز صوديوم عادي في المصل (المستوى B2).

1.4.2.2. مدرات البول. يُظهر دليل أن احتباس الصوديوم الكلوي في مرضى التشمع والاستسقاء هو بشكل أساسي بسبب إعادة امتصاص الصوديوم في الأنابيب الدانية والقاصية بدلاً من انخفاض حمل الصوديوم المرشح [19، 20]. لم يتضح بشكل كامل وسطاء إعادة امتصاص الصوديوم الأنبوبي الداني المعزز، بينما إعادة امتصاص الصوديوم الزائدة على امتداد الأنبوب القاصي أكثر ارتباطًا بفرط الألدوستيرونية [21]. تُعد مناهضات الألدوستيرون أكثر فعالية من مدرات البول العروية لعلاج الاستسقاء، وهي مدرات البول المفضلة [22]. يُحفز الألدوستيرون إعادة امتصاص الصوديوم الكلوي عن طريق زيادة كلاً من نفاذية الغشاء الممعي للخلايا الرئيسية للصوديوم ونشاط مضخة Na/K ATPase في الغشاء الجانبي الأساسي. وحيث أن تأثير الألدوستيرون بطيء، لأنه يشتمل على تفاعل مع مستقبل عصاري خلوي ثم مستقبل نووي، ينبغي زيادة جرعة العقاقير المناهضة للألدوستيرون كل 7 أيام. يُعد الأميلوريد، مدر بول يعمل في قناة التجميع، أقل فعالية من مناهضات الألدوستيرون وينبغي استخدامه فقط مع أولئك المرضى الذين تظهر عليهم آثار جانبية شديدة مع مناهضات الألدوستيرون [23].

يوجد جدل طويل في علاج الاستسقاء عن ما إذا ينبغي إعطاء مناهضات الألدوستيرون وحدها أم في توليفة مع مدر بول عروي (أي فوروسيميد). قامت دراستان بتقييم أيهما هو طريقة العلاج الأفضل، مناهضات الألدوستيرون بزيادة متدرجة كل 7 أيام (100-400 ملجم/اليوم بخطوات بزيادة 100 ملجم/اليوم) مع فوروسيميد (40-160 ملجم/اليوم، بخطوات بزيادة 40 ملجم/اليوم) يضاف فقط للمرضى الذين لا يستجيبون للجرعات العالية من مناهضات الألدوستيرون أم العلاج المشترك من مناهضات الألدوستيرون والفوروسيميد من بداية العلاج (100 و 40 ملجم/اليوم تمت زيادتها بطريقة تدريجية كل 7 أيام في حالة عدم الاستجابة حتى 400 و 160 ملجم/اليوم) [24، 25]. أظهرت هاتان الدراستان نتائج متعارضة من المرجح أنها كانت بسبب الفروق في مجموعات المرضى الذين تمت دراستهم، خصوصًا فيما يتعلق بنسبة المرضى الذين عانوا من نوبة الاستسقاء الأولى الذين تم إدخالهم في الدراستين [26]. يمكن أن يُستنتج من هاتين الدراستين أن نظام مدرات البول المستند على توليفة من مناهضات الألدوستيرون والفوروسيميد هو الأنسب لمرضى الاستسقاء الانتكاسى لكن ليس لمرضى نوبة الاستسقاء الأولى. ينبغي علاج المرضى الآخرين في البداية فقط بمناهض الألدوستيرون (أي سبيرونولونولاكوتون 100 ملجم/اليوم) من بداية العلاج وزيادته بطريقة متدرجة كل 7 أيام حتى 400 ملجم/اليوم في حالة عدم الاستجابة غير المرجح حدوثها.

المبادئ التوجيهية للممارسة السريرية

أكثر فعالية من موسعات البلازما الأخرى عندما تتم إزالة أكثر من 5 لتر من الاستسقاء [36]. وبالرغم من هذه الفاعلية الأكبر، لم تُظهر التجارب المعشاة فروعاً في معدلات بقاء المرضى على قيد الحياة ممن عولجوا بألبومين مقارنةً بمن عولجوا بموسعات بلازما أخرى [36، 40، 41]. وقد تلزم تجارب أكبر لإظهار فائدة ألبومين في معدل البقاء على قيد الحياة. بالرغم من أنه لا توجد دراسات عن مدى سرعة وموعد إعطاء الألبومين للمرضى الذين يُعالجون بـ LVP، يبدو أنه من المستحسن إعطاؤه ببطء لتجنب الجمل القلبي الزائد المحتمل بسبب وجود اعتلال عضلة قلب تشمعي خافي وفي نهاية LVP عندما يكون حجم الاستسقاء الذي أُزيل معروفاً ويبدأ الخرج القلبي في العودة إلى خط الأساس [42].

وطالما تطرقنا إلى موسعات حجم البلازما البديلة، ينبغي ذكر أن البوليجيلين لم يُستخدم في الكثير من الدول بسبب خطر انتقال البريونات المحتمل. بالرغم من دليل على حقيقة أن استخدام محلول ملحي لا يكون مصحوباً بزيادة خطر ظهور PPCD بعد البزل صغير الحجم [40]، لا توجد دراسات منضبطة معشاة تقارن محلول ملحي مقابل ألبومين على المرضى الذين يحتاجون LVP أقل من 5 ليتر. تتوافر القليل من البيانات عن استخدام النشا كموسع بلازما لمرضى التشمع واستسقاء الدرجة 3 المعالجين بـ LVP، بينما توجد بعض المخاوف من احتمالية أن تثير النشا الفشل الكلوي [43] والتراكم الكبدى للنشا [44]. علاوة على هذا، اقترح تحليل اقتصادي حديث للصحة أنه من الأجدى من حيث التكلفة أن يتم استخدام الألبومين بعد LVP مقارنةً بموسعات حجم بلازما بديلة لكنها أرخص، حيث أن أخذ الألبومين بعد البزل مصحوب بعدد أقل من المضاعفات المرتبطة بالكبد خلال أول 30 يوماً [41].

بالرغم من أن LVP هو العلاج المختار للاستسقاء الكبير لدى مرضى التشمع، من المهم إدراك أن LVP لا يتعامل مع السبب الكامن وراء الحالة، أي الصوديوم الكلوي واحتباس الماء. لهذا، يحتاج المرضى المعالجون بـ LVP إلى علاج مدر بول بعد إزالة السائل الاستسقاى لمنع إعادة تراكم الاستسقاء [45].

ينبغي إجراء LVP في ظروف تعقيم صارمة باستخدام مواد تعقيم تُستخدم مرة واحدة. مُتفق بشكل عام على أنه لا توجد موانع لـ LVP بخلاف الاستسقاء ذو المساكين، بالرغم من أن الدراسات استبعدت العديد من المجموعات الفرعية من المرضى. المضاعفات النزفية بعد LVP نادرة. في دراسة، شملت أيضاً مرضى لديهم نسبة مُطبّعة دولية (INR) أكبر من 5.1 وعدد (صفحات) صفائح دموية أقل من 50.000 وحدة دولية في الليتر، اختبر مريضين فقط نزف جلدي ثانوي من بين 142 بزل [46]. تم الإبلاغ أيضاً عن أن تكرارية مضاعفات النزف لدى مرضى الاعتلال الخثري بعد LVP منخفضة في دراسات أخرى ولا تدعم علاقة بين خطر النزف ودرجة الاعتلال الخثري [37]. بالتالي، لا تتوفر بيانات تدعم استخدام البلازما المجمدة الطازجة أو الصفائح الصفائح الدموية المجمعة قبل LVP، حتى أنه في العديد من المراكز يتم إعطاء هذه المنتجات إذا كان هناك اعتلال خثري شديد (نشاط بروثرومبين أقل من 40%) وأو قلة (صفحات) في الصفائح الدموية (أقل من 40.000 وحدة دولية في الليتر). ومع هذا، ينبغي الحذر مع مرضى الاعتلال الخثري الشديد وينبغي تجنب LVP في وجود تخثر داخل وعائي منتشر.

التوصيات: البزل البديل كبير الحجم (LVP) هو علاج الخط الأول لمرضى الاستسقاء الكبير (استسقاء الدرجة 3) (المستوى A1) وينبغي إتباع LVP في جلسة واحدة (المستوى A1).

ينبغي عمل LVP مع أخذ ألبومين (8 جرام لكل ليتر مزال من السائل الاستسقاى) لمنع الضعف في الدورة الدموية بعد LVP (المستوى A1).

هدف العلاج طويل المدى هو الإبقاء على المرضى بدون استسقاء بأدنى جرعة من مدرات البول. بالتالي، بمجرد أن يتم شفاء الاستسقاء بشكل كبير، ينبغي خفض جرعة مدرات البول وإيقافها لاحقاً، عندما يصبح هذا ممكناً (المستوى B2).

ينبغي أخذ الحذر عند بدء العلاج بمدرات البول لمرضى الضعف الكلوي، أو نقص صوديوم الدم، أو اضطرابات في تركيز بوتاسيوم المصل، وينبغي إخضاع المرضى لمراقبة سريرية وبيوكيميائية متكررة. لا يوجد دليل قوي بخصوص مستوى شدة الضعف الكلوي ونقص صوديوم الدم الذي ينبغي عنده عدم بدء مدرات البول. ينبغي تصحيح مستويات بوتاسيوم المصل قبل بدء علاج مدر للبول. ممنوع استعمال مدرات البول عموماً لمرضى الاعتلال الدماغى الكبدى الصريح (المستوى B2).

ينبغي إيقاف كل مدرات البول إذا ظهر نقص صوديوم شديد (تركيز صوديوم مصل أقل من 120 مليمول/لتر)، أو فشل كلوي متصاعد، أو اعتلال دماغى كبدى متفاقم، أو تشنجات عضلية تعجزية (المستوى B2).

ينبغي إيقاف فوروسيميد إذا ظهر نقص بوتاسيوم شديد بالدم (أقل من 3 مليمول/لتر). ينبغي إيقاف مناهضات الألدوستيرون إذا ظهر على المرضى زيادة بوتاسيوم دم شديدة (بوتاسيوم مصل أكبر من 6 مليمول/لتر) (المستوى B2).

3.4.1. استسقاء الدرجة 3 أو الكبير

البزل كبير الحجم (LVP) هو العلاج المفضل لعلاج مرضى استسقاء الدرجة 3. النتائج الرئيسية للدراسات التي قارنت LVP بمدرات البول على مرضى استسقاء الدرجة 3 ملخصة كالتالي [30-36]: (1) LVP المصحوب بحقن ألبومين عن طريق الوريد أكثر فعالية من مدرات البول ويقصر بشكل كبير من فترة الإقامة في المستشفى. (2) LVP زائد ألبومين أكثر أمناً من مدرات البول، وكانت تكرارية نقص صوديوم الدم، والضعف الكلوي، والاعتلال الدماغى الكبدى أقل في المرضى الذين عولجوا بـ LVP مقارنةً بمن عولجوا بمدرات البول، في أغلب الدراسات. (3) لم توجد فروق بين الطريقتين فيما يتعلق بمعدل إعادة دخول المستشفى أو البقاء على قيد الحياة. (4) LVP إجراء آمن كما أن خطر المضاعفات موضعية، مثل النزف أو ثقب الأمعاء، منخفضة للغاية [37]. كانت إزالة أحجام كبيرة من السائل الاستسقاى مصحوبة بضعف في الدورة الدموية يتميز بانخفاض حجم الدم الفعال، وهي الحالة التي تُعرف بضعف الدورة الدموية بعد البزل (PPCD) [31، 36، 38]. تشير بعض خطوط الأدلة إلى أن هذا الضعف في الدورة الدموية و/أو الآليات التي تم تفعيلها للحصول على استتباب الدورة الدموية لها آثار ضارة بمرضى التشمع. أولاً، يكون الضعف في الدورة الدموية مصحوباً بإعادة تراكم سريعة للاستسقاء [35]. ثانياً، ظهر على حوالي 20% من هؤلاء المرضى HRS و/أو احتباس ماء مؤدي لنقص صوديوم الدم التخفيقي [31]. ثالثاً، يزيد ضغط الدم البابى لدى المرضى الذين يظهر عليهم ضعف في الدورة الدموية بعد LVP، والذي ربما يكون نتيجة لمقاومة زائدة داخل الكبد بسبب حركة النظم المضيقه للأوعية على الطبقة الوعائية الكبدية [39]. أخيراً، يكون ظهور الضعف في الدورة الدموية مصحوباً بمعدل بقاء على قيد الحياة أقصر [36].

الطريقة الأكثر فعالية للوقاية من الضعف في الدورة الدموية بعد LVP هي أخذ ألبومين. الألبومين أكثر فعالية من موسعات البلازما الأخرى (دكستران-70، بوليجيلين) للوقاية من PPCD [36]. عندما تتم إزالة أقل من 5 ليتر من الاستسقاء، يُظهر دكستران-70 (8 جرام لكل ليتر مزال من الاستسقاء) أو بوليجيلين (150 مل لكل ليتر مزال من الاستسقاء) فعالية مشابهة لتلك التي للألبومين. ومع هذا، يُعد الألبومين

مجلة طب الكبد

تُعد السمية الكلوية الحادثة نتيجة لأخذ وسائط تباين سبب متكرر للفشل الكلوي في الإجمالي العام للمرضى المحجوزين في المستشفى. ومع هذا، اتضح أن التشمع مع الاستسقاء في وجود الوظائف الكلوية الطبيعية لا يبدو أنها عامل خطر لظهور الفشل الكلوي الناتج عن وسائط التباين [55]. إلا أنه لا يمكن استبعاد احتمالية أن يسبب أخذ وسائط التباين المزيد من الضعف في الوظائف الكلوية للمرضى الذين لديهم فشل كلوي موجود من قبل.

التوصيات ممنوع استخدام العقاقير غير الستيرويدية المضادة للالتهابات (NSAIDs) على مرضى الاستسقاء بسبب الخطر العالي لظهور المزيد من احتباس الصوديوم، ونقص صوديوم الدم، والفشل الكلوي (المستوى A1).

ينبغي بشكل عام عدم استخدام العقاقير التي تخفض الضغط الشرياني أو تدفق الدم الكلوي مثل مثبطات ACE، مناهضات أنجيوتنسين II، أو حاصرات المستقبلات الأدرينالية 1α لمرضى الاستسقاء بسبب الخطر العالي للضعف الكلوي (المستوى A1).

يكون استخدام الأمينوجليكوزيدات مصحوبًا بخطر كبير للفشل الكلوي. بالتالي، ينبغي قصر استخدامها على مرضى العدوى الجرثومية الذين لا يمكن علاجهم بمضادات حيوية أخرى (المستوى A1).

بالنسبة لمرضى الاستسقاء بدون فشل كلوي، لا يبدو أن استخدام وسائط التباين يصحبه خطر عالي للضعف الكلوي (المستوى B1). وبالنسبة لمرضى الفشل الكلوي، لا تتوفر بيانات كافية. ومع هذا، ينبغي استخدام وسائط التباين بحذر ويوصى بالاستعانة بتدابير وقائية عامة للضعف الكلوي (المستوى ج1).

2. الاستسقاء المقاوم للعلاج

2.1. تقييم مرضى الاستسقاء المقاوم للعلاج

وفقًا لمعايير نادي الاستسقاء الدولي، يتم تعريف الاستسقاء المقاوم للعلاج على أنه "الاستسقاء الذي لا يمكن تحريكه أو النكسة المبكرة (أي بعد LVP) التي لا يمكن منعها بشكل مرضي بواسطة العلاج الطبي" [11، 56]. المعايير التشخيصية للاستسقاء المقاوم للعلاج موضحة في الجدول 3.

بالنسبة للمرضى الذين يخضعون لـ LVP أكبر من 5 ليتر استسقاء، لا يوصى باستخدام موسعات بلازما غير الألبومين لأنها أقل فعالية في الوقاية من الضعف في الدورة الدموية بعد البزل (المستوى A1). وبالنسبة للمرضى الذين يخضعون لـ LVP أقل من 5 ليتر استسقاء، يكون خطر ظهور الضعف في الدورة الدموية بعد البزل منخفضًا. ومع هذا، مُتَّفَقٌ عموماً على أن هؤلاء المرضى ينبغي أن يستمر علاجهم بالألبومين بسبب مخاوف تتعلق باستخدام موسعات البلازما البديلة (المستوى B1).

بعد LVP، ينبغي أن يحصل المرضى على أدنى جرعة من مدرات البول ضرورية للوقاية من إعادة تراكم الاستسقاء (المستوى A1).

1.5. موانع استخدام العقاقير لمرضى الاستسقاء

يكون أخذ مرضى التشمع والاستسقاء لعقاقير غير ستيرويدية مضادة للالتهابات (NSAIDs)، مثل إندوميثاسين وإيبوبروفين وأسبرين وسوليندك، مصحوبًا بخطر مرتفع لظهور فشل كلوي حاد ونقص صوديوم دم ومقاومة مدر البول [47]. يرجع الضعف في سرعة الترشيح الكببي إلى انخفاض الإرواء الكلوي التابع لتثبيط مخلقة البروستاجلاندين الكلوية. بالتالي، ينبغي عدم استخدام NSAIDs لمرضى التشمع والاستسقاء. يمثل هذا تقييد علاجي هام لهؤلاء المرضى عند الاحتياج لمسكن ألم. تُظهر البيانات الأولية أن التناول قصير المدى لمثبطات إنزيمات أكسدة حلقيية - 2 مختارة لا يُضعف الوظائف الكلوية والاستجابة لمدرات البول. ومع هذا، توجد حاجة لمزيد من الدراسات لتأكيد سلامة هذه العقاقير [48].

ينبغي تجنب مرضى التشمع والاستسقاء مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، ولو بجرعات قليلة، حيث أنها يمكن أن تثير نقص ضغط الدم الشرياني [49] والفشل الكلوي [50]. وبالمثل، ينبغي استخدام الحاصرات الأدرينالية 1a، مثل برازوسين، بحذر كبير لأنه بالرغم من الخفض في الضغط البايي إلا أنه يمكنها أن تزيد ضعف الصوديوم الكلوي واحتباس الماء وتسبب زيادة في الاستسقاء/أو الوذمة [51]. من بين العقاقير القلبية الوعائية، ينبغي استخدام ديبيريديامول بحذر حيث أنه يمكنه إحداث ضعف كلوي [52]. وينبغي تجنب الأمينوجليكوزيدات منفردة أو في توليفة مع أمبيسيلين أو سيفالوتين أو ميزولسيلين في علاج العدوى الجرثومية، لأنها تكون مصحوبة بارتفاع حالات الإصابة بالسمية الكلوية [53، 54].

الجدول 3. التعريف والمعايير التشخيصية للاستسقاء المقاوم للعلاج في التشمع.

الاستسقاء المقاوم لمدر البول	الاستسقاء الذي لا يمكن تحريكه أو النكسة المبكرة التي لا يمكن منعها بسبب نقص الاستجابة لتقييد الصوديوم والعلاج مدر البول
الاستسقاء المعاند لمدر البول	الاستسقاء الذي لا يمكن تحريكه أو النكسة المبكرة التي لا يمكن منعها بسبب ظهور مضاعفات ناتجة عن مدر البول تعوق استخدام جرعة مدر بول فعالة
المستلزمات	
1. فترة العلاج	يجب أن يستمر المرضى على علاج مكثف مدر للبول (سبيرونولاكتون 400 ملجم/اليوم وفوروسيميد 160 ملجم/اليوم) لمدة أسبوع واحد على الأقل وأن يستمروا على نظام غذائي يقيد الملح إلى أقل من 90 ملليمول/اليوم
2. ضعف الاستجابة	متوسط خسارة وزن أقل من 0.8 كجم على مدار 4 أيام وخرج صوديوم بولي أقل من دخل الصوديوم
3. نكسة الاستسقاء المبكرة	عودة ظهور استسقاء الدرجة 2 أو 3 خلال 4 أسابيع من التحرك الأول
4. المضاعفات الناتجة عن مدر البول	الاعتلال الدماغي الكبيدي الناتج عن مدر البول هو ظهور اعتلال دماغي مع غياب أي عامل مؤثر آخر الضعف الكلوي الناتج عن مدر البول هو زيادة كرياتينين المصل بأكثر من 100% إلى قيمة أكبر من 2 مجم/ديسيلتر (177 ملليمول/ليتر) لدى مرضى الاستسقاء المستجيبين للعلاج يتم تعريف نقص صوديوم الدم الناتج عن مدر البول على أنه نقص في صوديوم المصل بأكثر من 10 ملليمول/لتر إلى صوديوم مصل أقل من 125 ملليمول/لتر يتم تعريف نقص أو زيادة بوتاسيوم الدم الناتجة عن مدر البول على أنها تغير في بوتاسيوم المصل إلى أقل من 3 ملليمول/لتر أو أكثر من 6 ملليمول/لتر بالرغم من اتخاذ التدابير المناسبة

مُعدَّل بإذن من مور ك ب، وونج ف، جينيس ب، وآخرون. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. Hepatology 2003;38:258–266..

المبادئ التوجيهية للممارسة السريرية

الوريدية البابية عالية الضغط والمنطقة الوريدية الكبدية منخفضة الضغط [67]. وبسبب خفض الضغط البابي، أثبتت TIPS أنها فعالة في السيطرة على الاستسقاء الناكس. على المدى القصير، تُحدث TIPS زيادة في الخرج القلبي، والضغط الأذيني الأيمن، والضغط الشرياني الرئوي مما يؤدي إلى انخفاض ثانوي في المقاومة الوعائية المجموعية وحجم دم شرياني فعال [68-79]. بمرور الوقت، تميل الزيادة في الخرج القلبي التي تتبع إدخال TIPS إلى العودة إلى مستويات ما قبل TIPS [72، 74، 75]. تشمل الآثار النافعة للوظائف الكلوية الزيادة في إخراج الصوديوم البولوي وسرعة الترشيح الكبيبي [72، 76-78]. بالإضافة إلى هذا، قد تكون لـ TIPS آثارًا مفيدة على توازن النتروجين ووزن الجسم [79-81]. تحسن TIPS أيضًا نوعية الحياة، لكن كانت درجة التحسن في الدراسات المعشاة مشابهة لتلك الملحوظة في المرضى المعالجين بـ LVP متكرر واليومين [82]. وقد تم استخدام TIPS بنجاح على مرضى (موه) استسقاء الصدر الناكس، لكن النتائج تبدو شديدة الارتباط بوظائف الكبد والعمر [83-86]. المضاعفة الكبرى بعد إدخال TIPS هي ظهور الاعتلال الدماغي الكبدية الذي يحدث لدى 30-50% من المرضى [67، 87]. تشمل المضاعفات الأخرى خثار وتضييق التحويلة. تحدث المضاعفات للدعامات غير المغطاة بسبب التضيق بمقدار يصل إلى حوالي 80% من الحالات [67، 88].

2.2.3.2. الدراسات المنضبطة. تأثيرات TIPS على السيطرة على الاستسقاء، ومعدل الإصابة بالاعتلال الدماغي، ومعدل البقاء على قيد الحياة في التجارب الخمس المنضبطة المعشاة المنشورة إلى الآن موضحة في الجدول 4 [79، 89-92]. تفوقت TIPS على LVP في السيطرة على الاستسقاء لكنها كانت مصحوبة بمعدل أكبر من الإصابة بالاعتلال الدماغي. وظهرت الدراسات تناقضات فيما يتعلق بمعدل البقاء على قيد الحياة. استبعدت أغلب التجارب المرضى ذوي الحالات المتقدمة جدًا وهي المحددة بواسطة بيليروبين مصل أكبر من 5 مجم/ديسيلتر [79، 91]، و INR أكبر من 2 [91]، واعتلال دماغي كبدية أكبر من الدرجة 2، أو اعتلال دماغي دائم [90]، وعداوى جرثومية [89، 91، 92]، وفشل كلوي [79، 89-92]، وفشل قلبي وتنفسي [79، 91، 92]. وبسبب عدم كفاية البيانات الخاصة بالفعالية والسلامة، لا يمكن التوصية بـ TIPS للمرضى المصابين بمرض كبد متقدم جدًا أو أمراض خارج الكبد شديدة مصاحبة.

2.2.3.3. التحليل التلوي. تم إدخال مرضى التجارب السريرية المنضبطة المعشاة الخمسة المذكورة أعلاه بشكل مختلف في خمس تحليلات تلوية خلصت تقريبًا إلى نتائج متشابهة (الجدول 5) [93-97]. تتفق كل التحليلات التلوية على أن نسبة الاستسقاء بعد 3 و 12 شهر أقل في المرضى الذين عولجوا بـ TIPS مقارنةً بالمرضى الذين عولجوا بـ LVP. معدل الاعتلال الدماغي الكبدية أعلى في المرضى الذين عولجوا بـ TIPS في كل التحليلات التلوية. لم تُظهر ثلاث تحليلات تلوية أية فروق في معدل البقاء على قيد الحياة بين مجموعات TIPS و LVP [93، 94، 96]. أثبت تحليل تلوي اتجاه إلى معدل وفيات أقل لدى المرضى الذين عولجوا بـ TIPS بعد أن تم استبعاد تجربة ناشزة [95] وأثبت تحليل تلوي آخر معدل بقاء على قيد الحياة أكبر بدون زراعة في مجموعة TIPS [97].

بمجرد أن يصبح الاستسقاء مقاومًا للعلاج الطبي، يصبح متوسط بقاء المرضى على قيد الحياة حوالي 6 شهور [6، 56-59]. وكتيجة لهذا، ينبغي التفكير في زراعة الكبد لمرضى الاستسقاء المقاوم للعلاج. يتنبأ نظام المقياس MELD بمعدل بقاء مرضى التشمع على قيد الحياة [60، 61]. ومع هذا، توجد عوامل أخرى لدى مرضى التشمع والاستسقاء مصاحبة أيضًا للإنذار الضعيف، تشمل الضغط الشرياني المنخفض، وانخفاض صوديوم المصل، وانخفاض صوديوم البول، وارتفاع درجة مقياس تشايلد-بوف [7، 57-61]. يمكن أن يحصل مرضى الاستسقاء المقاوم للعلاج على إنذار ضعيف بالرغم من درجة مقياس MELD منخفضة نسبيًا (مثل أقل من 18) وقد يكون هذا ذو أهمية بالنسبة لتحديد الأولوية لزراعة الكبد [14]. ولهذه الأسباب، تم اقتراح الاشتمال على معاملات إضافية في مقياس MELD، مثل صوديوم المصل [14، 61-65].

التوصيات ينبغي عمل تقييم استجابة الاستسقاء للعلاج مدر البول وتقييم الملح فقط على المرضى المستقرين الذين لا يعانون من مضاعفات كالنزف أو العدوى. (المستوى B1).

إنذار مرضى الاستسقاء المقاوم للعلاج ضعيف وبالتالي ينبغي التفكير في إحالتهم إلى زراعة الكبد (المستوى B1).

2.2. علاج الاستسقاء المقاوم للعلاج

تشمل طرق علاج الاستسقاء المقاوم للعلاج LVP مع أخذ ألبومين، ومواصلة العلاج مدر البول (إن كان فعالاً في تحفيز ادرار الصوديوم)، وإدخال تحويلة بابية مجموعية داخل الكبد (TIPS)، وزراعة الكبد. سوف يتم أيضًا ذكر استخدام العلاجات محل البحث بإيجاز.

2.2.1. البزل كبير الحجم

يشير قدر كبير من الأدلة إلى أن LVP المتكرر علاج فعال وأمن للاستسقاء المقاوم للعلاج [8، 11، 56، 66]. يمنع أخذ الألبومين الضعف في الدورة الدموية المصاحب لـ LVP (راجع المذكور في القسم السابق من هذه المبادئ التوجيهية).

2.2.2. مدرات البول بالنسبة لمرضى الاستسقاء المقاوم للعلاج

بالنسبة لأغلب المرضى (أكثر من 90%)، مدرات البول غير فعالة في منع أو تأخير نكسة الاستسقاء بعد LVP حيث أن المرضى بموجب التعريف لديهم استسقاء مقاوم للعلاج مدر البول [56]. ينبغي إيقاف مدرات البول نهائيًا للمرضى الذين يعانون من مضاعفات ناتجة عن مدر البول (الاعتلال الدماغي الكبدية، أو الضعف الكلوي، أو شذوذات الكهارل). وبالنسبة لباقي المرضى، ينبغي استكمال العلاج فقط عندما يكون إخراج الصوديوم البولوي تحت العلاج مدر البول أكبر من 30 مليمول/اليوم [11].

2.2.3. التحويلات البابية المجموعية داخل الكبد (TIPS)

2.2.3.1. الدراسات غير المنضبطة. تعمل TIPS على إزالة ضغط النظام البابي مثل تحويلة بابية أحوقية من جانب جانبا مُدخلة بين المنطقة

الجدول 4. سمات ونتائج التجارب المنضبطة المعشاة متعددة المراكز الخمسة تقارن التحويلة البابية المجموعية داخل الكبد (TIPS) والبزل كبير الحجم (LVP) لدى مرضى التشمع والاستسقاء المقاوم للعلاج أو الناكس.

المرجع	الاستسقاء المقاوم للعلاج/الناكس (%)		عدد المرضى		تحسن الاستسقاء (%)		الاعتلال الدماغي (%)		البقاء على قيد الحياة (%)	
	LVP	TIPS	LVP	TIPS	LVP	TIPS	LVP	TIPS	LVP	TIPS
Lebrec et al., 1996 [89]	12	13	38	0	15	6	29	60		
Rössle et al., 2000 [79]	31	29	84	43	23	13	58	32		
Ginès et al., 2002 [90]	35	35	51	17	60	34	26	30		
Sanval et al., 2003 [91]	57	52	58	16	38	21	35	33		
Salerno et al., 2004 [92]	33	33	79	42	61	39	59	29		

مجلة طب الكبد

الجدول 5. النتائج الرئيسية للتوليدات الخمسة للتجارب المنضبطة المعشاة متعددة المراكز الخاصة بتأثيرات التحويلة البابية المجموعية داخل الكبد (TIPS) والبزل كبير الحجم (LVP) على الاستسقاء المقاوم للعلاج.

المرجع	عدد التجارب المدرجة	عدد المرضى المسجلين	عدم تجانس كبير بين التجارب	انتكاسة الاستسقاء	الاعتلال الدماغي	البقاء على قيد الحياة
Albillos et al., 2005 [93]	5	330	نعم	أقل في مجموعة TIPS. RR 0.56	أعلى في مجموعة TIPS. RR 1.72	لا فرق بين المجموعات RR 0.93
Deltenre et al., 2005 [94]	5	330	لا	أقل في مجموعة TIPS. DifE4M: 0.41, DifE12M: 0.35, $p < 0.001$	أعلى في مجموعة TIPS. DifE: 0.17, $p < 0.001$	لا فرق بين المجموعات DifE1y: 0.03, $p = 0.7$ DifE2y: 0.07, $p = 0.4$
D'Amico et al., 2005 [95]	5	330	نعم	أقل في مجموعة TIPS. RR 0.14 (0.7-0.27)	أعلى في مجموعة TIPS. RR 2.26 (1.35-3.76)	لا فرق بين المجموعات تتجه أ إلى معدل بقاء على قيد الحياة أفضل في مجموعة TIPS (0.40-0.74 أو 1.37)
Saab et al., 2006 [96]	5	330	؟	أقل بعد 3 شهور في مجموعة TIPS. RR 0.07 (0.03-0.18) $p < 0.01$ أو 0.14 (0.06-0.28) $p < 0.01$	أعلى في مجموعة TIPS. RR 2.24 (1.39-3.6) $p < 0.01$	30 يوم أو 1.0 (0.06-0.10) $P = 0.06$ أو 24 شهرًا أو 1.29 (0.65-2.56) $P = 0.5$
Salerno et al., 2007 [97]	4	305	لا	أقل في مجموعة TIPS. RR 0.42 مقابل 89% في مجموعة LVP ($p < 0.0001$)	أعلى في مجموعة TIPS. RR 1.13 مقابل 0.63 ($p = 0.006$)	معدل البقاء على قيد الحياة بدون زراعة أفضل في مجموعة TIPS ($p = 0.035$)

DifE4M و DifE12M: الفرق في التأثيرات بعد 4 و 12 شهر. DifE1y و DifE2y، أو، RR. odds ratio، الخطر النسبي.

2.2.4 التحويلة الصفافية الوريدية

بسبب المضاعفات المتكررة المرتبطة بالإدخال الجراحي، والخلل في التحويلة، والعداوى، لهذا العلاج حاليًا دور ضئيل جدًا في معالجة مرضى الاستسقاء المقاوم للعلاج [11].

2.2.5 العلاجات الأخرى

حيث أن الضعف في الدورة الدموية وتنشيط النظم العصبية الهرمونية مع احتباس الصوديوم والماء يلعب دورًا رئيسيًا في التسبب في الاستسقاء المقاوم للعلاج، تزايد الاهتمام بالبحث عن العقاقير التي قد تُحسِّن الدورة الدموية والوظائف الكلوية، تحديدًا مُضيقَات الأوعية ومناهضات مستقبلات فازوبريسين-V2 المنتقاة، تُعرَف بالفابِتانات. تُحسِّن مُضيقَات الأوعية مثل المناهض الأدرينالي 1a ميدودرين أو تيرليبيريسين الدورة الدموية والوظائف الكلوية لدى المرضى المصابين وغير المصابين بالاستسقاء المقاوم للعلاج [98-100]. ومع هذا، لم يتم بعد نشر دراسات منضبطة معشاة كبيرة. للتيرليبيريسين إزعاج تطلَّب الأخذ عن طريق الوريد. في دراستين لمرحلة ثانية كان أخذ فابِتان، ساتافيتان، في توليفة مع جرعات محددة من مدرات البول، بالإضافة إلى تحسين مستويات صوديوم المصل، مصحوبًا بخسارة وزن، وهو ما يقترح تأثير للعقار على الاستسقاء و/أو الوذمة [101، 102]. في دراسة مرحلة ثانية أخرى، كان أخذ ساتافيتان مصحوبًا بانخفاض نكسة الاستسقاء بعد LVP [103]. إلا أنه بالرغم من هذا، ولسوء الحظ، فشلت دراسات المرحلة الثالثة المعشاة المنضبطة بدواء وهمي في إظهار تأثير نافع كبير لساتافيتان في توليفة مع مدرات بول في السيطرة على الاستسقاء وكان العلاج مصحوبًا بمعدل عالي من الإصابة بالمرض والوفاة، وهو ما كانت أسبابه غير واضحة [104].

التوصيات: البزل كبير الحجم المتكرر زائد ألبومين (8 جرام/ لكل لتر من الاستسقاء المزال) هو (الخط العلاجي الأول للاستسقاء المقاوم للعلاج (المستوى A1). ينبغي إيقاف مدرات البول بالنسبة لمرضى الاستسقاء المقاوم للعلاج الذين لا يُخرجون أكثر من 30 ملليمول/اليوم صوديوم تحت العلاج بمدر البول.

تُعد TIPS فعالة في علاج الاستسقاء المقاوم للعلاج لكنها تكون مصحوبة بخطر مرتفع للإصابة بالاعتلال الدماغي الكبدي ولم تظهر الدراسات أنها حسنت بشكل مقنع معدلات البقاء على قيد الحياة مقارنة

بالبزل كبير الحجم المتكرر (المستوى A1). ينبغي التفكير في TIPS للمرضى كثيرون تكرارية الاحتياج للبزل كبير الحجم، أو من لا يكون البزل فعالاً معهم (مثلًا، بسبب وجود استسقاء ذو مساكين) (المستوى B1).

شفاء الاستسقاء بعد TIPS بطيء ويحتاج أغلب المرضى إلى تناول مستمر لمدرات البول وتقييد الملح (المستوى B1).

لا يمكن التوصية بـ TIPS لمرضى الفشل الكبدي الشديد (بيليريوين مصلى أكبر من 5 مجم/ديسيلتر، أو INR أكبر من 2، أو درجة مقياس تشايلد-بوف أكبر من 11، أو اعتلال دماغي كبدي حالي من الدرجة 2، أو اعتلال دماغي كبدي مزمن)، أو العدوى النشطة المصاحبة، أو الفشل الكلوي المتقدم، أو الأمراض القلبية الرئوية الشديدة (المستوى B1).

بالنسبة لمرضى محددين، قد تكون TIPS مفيدة (لموه) استسقاء الصدر الكبدي التاكس المصحوب بأعراض (المستوى B2).

3. التهاب الصفاق الجرثومي العفوي

SBP هو عدوى جرثومية شائعة جدًا لدى مرضى التشمع والاستسقاء [10، 105-107]. عند وصفها للمرة الأولى، تجاوزت معدلات الوفاة بسببها 90% لكنها انخفضت إلى حوالي 20% مع التشخيص المبكر والعلاج [6، 108].

3.1 تشخيص التهاب الصفاق الجرثومي العفوي

3.1.1 البزل التشخيصي: لمن ومتى

يعتمد تشخيص SBP على البزل التشخيصي [10]. كل مرضى التشمع والاستسقاء معرضون لخطر SBP ومعدل انتشار SBP في العيادات الخارجية 3.5%-1.5 [109، 110] وحوالي 10% بين المرضى المحجوزين في المستشفى [109]. تحدث نصف نوبات SBP وقت دخول المستشفى بينما تُكتسب البقية خلال الإقامة في المستشفى [10].

قد يعاني مرضى SBP من واحد مما يلي [10، 109، 111]:

(1) أعراض موضعية و/أو علامات التهاب صفاق: ألم في البطن، مضمض في البطن، قيء، إسهال، انسداد الأمعاء؛ (2) علامات التهاب مجموعي: ارتفاع أو انخفاض الحرارة، قشعريرة، تغير في عدد خلايا الدم البيضاء، تسرع القلب،

المبادئ التوجيهية للممارسة السريرية

و/أو تسرع النفس؛ (3) تدهور وظائف الكبد؛ (4) الاعتلال الدماغي الكبدى؛ (5) صدمة؛ (6) فشل كلوي؛ (7) نزف معدي معوي. ومع هذا، تجدر الإشارة إلى أن SBP قد يكون عديم الأعراض، تحديداً في مرضى العيادات الخارجية [109، 110].

1.1.1. تحليل خلايا السائل الاستسقاني

تسبب العدوى الصفاقية رد فعل التهابي ينتج عنه عدد زائد من العدلات في السائل الاستسقاني. وبالرغم من استخدام طرق حساسة، تكون مزرعة الاستسقاء سلبية في عدد يصل إلى 60% من المرضى الذين لديهم مظاهر سريرية موحية بـ SBP وزيادة عدد عدلات الاستسقاء [10، 106-108]. يتم الحصول على عدد عدلات السائل الاستسقاني كالتالي: يتم عمل طرد للسائل الاستسقاني، ثم يتم تطيخ لطاخة بالجيمز، وتتم معرفة أعداد الخلايا الإجمالية والتفرقية بواسطة مجهر بصري. يمكن عمل هذا في أقل من 4 ساعات [10، 107، 108، 112]. تاريخياً، كان يوصى بالعد اليدوي، حيث كانت تحديداً عدد كولتر لأعداد العدلات غير دقيقة في مستويات العدلات المنخفضة نسبياً في السائل الاستسقاني [10]. ومع هذا، اكتشفت دراسة حديثة ارتباطاً ممتازاً بين هذين الأسلوبين، حتى مع الأعداد القليلة، وهو ما يقترح أن العد الآلي يمكن أن يحل محل العد اليدوي [113]. تم الوصول إلى الحساسية القصوى لتشخيص SBP مع عدد عدلات 250/ملم³، بالرغم من أنه تم الوصول إلى الحساسية الأكبر بفصل 500 عدلة/ملم³ [107، 66، 10]. وحيث قد يوجد بعض التأخير في الحصول على عدد خلايا السائل الاستسقاني، تم اقتراح الاستعانة بالأشرطة الكاشفة (RSs) من أجل تشخيص سريع لـ SBP (مذكور في [114]). تُحدد هذه الأشرطة الكاشفة، المصممة للاستخدام في البول، الكريات البيضاء من خلال رصد نشاط الإستراز عبر تفاعل قياس لوني [114]. ومع هذا، أظهرت دراسة كبيرة استباقية متعددة

المراكز أن RS من طراز Multistix 8 SG[®] له دقة تشخيصية منخفضة لتشخيص SBP [109]. أظهرت مراجعة نقدية لـ 19 دراسة تقارن RSs (أي سواء Multistix 8 SG[®]، أو Nephur[®]، أو Combur[®]، أو UriScan[®]، أو Aution[®]) بالطرق الخلوية البكتريولوجية أن RSs لها حساسية منخفضة وخطر مرتفع لإعطاء النتائج السلبية الزائفة، تحديداً مع مرضى SBP وعدد العدلات المنخفض [114]. بالتالي، لا يمكن التوصية باستخدام الأشرطة الكاشفة من أجل التشخيص السريع لـ SBP.

1.1.2. مزرعة السائل الاستسقاني

عندما تكون المزرعة إيجابية (حوالي 40% من الحالات)، تشمل أسباب الأمراض الأكثر شيوعاً البكتيريا سالبة الجرام (GNB)، والإشريكية القولونية عادةً، والمكورات موجبة الجرام (تحديداً الأنواع العقدية والمكورات المعوية) [10، 105-108]. أظهرت دراسة حديثة أن 30% من GNB المعزولة مقاومة للكينولونات وأن 30% مقاومة لتريميثوبريم-سالفاميثوكسازول [106]. سبعون في المائة من GNB المقاومة للكينولونات مقاومة أيضاً لتريميثوبريم-سالفاميثوكسازول [106]. ويكون معدل حدوث SBP بسبب GNB المقاومة للكينولونات أعلى بالنسبة للمرضى الذين يحصلون على علاج نورفلوكساسين مقارنةً بالمرضى الذين لم يحصلوا على هذا العلاج [106]. معدل GNB المقاومة للسيفالوسبورين منخفض لدى مرضى SBP بغض النظر عن توكية نورفلوكساسين [106]. يمكن أن تظهر على المرضى الذين يحصلون على توكية نورفلوكساسين SBP ناتج عن المكورات موجبة الجرام [10، 106-108]. أخيراً، تختلف وبائية العدوى البكتيرية بين المكتسبة مجتمعياً (حيث تسود عدوى GNB) والعدوى المستشفوية (حيث تسود العدوى موجبة الجرام) [106].

المرضى الذين لديهم عدد عدلات في السائل الاستسقاني P250 خلية/ملم³ ومزرعة سلبية لديهم SBP سلبى المزرعة [10، 115]. ومظهرهم السريري مشابه لمظهر المرضى الذين لديهم SBP إيجابي المزرعة [10، 116] وينبغي علاجهم بطريقة مشابهة.

لدى بعض المرضى 'بكتيريا استسقاء' حيث تكون المزارع إيجابية لكن عدد عدلات الاستسقاء طبيعي (أقل من 250/ملم³) [10]. بالنسبة لبعض المرضى، تكون بكتيريا الاستسقاء نتيجة لاستعمار استسقاء بكتيري ثانوي من عدوى خارج الصفاق. عادةً ما يكون لدى هؤلاء المرضى أعراض وعلامات عامة للعدوى. وفي مرضى آخرين، تكون 'بكتيريا الاستسقاء' نتيجة للاستعمار العفوي للاستسقاء، ويمكن أن تكون إما عدمية الأعراض سريريًا أو مصحوبة بألم في البطن أو حمى. بينما تمثل بكتيريا الاستسقاء في بعض المرضى، تحديداً من ليست لديهم أعراض، استعمار استسقاء عكوس عابر وعفوي، قد تمثل بكتيريا الاستسقاء في مرضى آخرين، وبشكل رئيسي أولئك الذين لديهم أعراض، الخطوة الأولى لظهور SBP [10].

1.1.3. الدبيلة الجنبية الجرثومية العفوية

عدوى (موه) استسقاء صدر موجودة مسبقاً، تُعرف باسم الدبيلة الجنبية الجرثومية العفوية، غير شائعة بالرغم من أن نسبة الانتشار الدقيقة غير معروفة [112]. يعتمد التشخيص على تحليل السائل الجنبى الذي يتم الحصول عليه بواسطة بزل الصدر التشخيصي. في أكبر دراسة رصدية نُشرت حتى الآن، استقر تشخيص الدبيلة الجرثومية العفوية عندما أظهر تحليل السائل الجنبى مزرعة إيجابية وأكثر من 250 عدلة/ملم³ أو مزرعة سلبية وأكثر من 500 عدلة/ملم³، في غياب عدوى رئة [117]. كانت مزرعة السائل الجنبى في زجاجات مزارع الدم إيجابية في 75% من الحالات [117]. كانت الدبيلة الجنبية الجرثومية العفوية مصحوبة بـ SBP لدى حوالي 50% من الحالات [117].

1.1.4. التهاب الصفاق الجرثومي الثانوي

قد يظهر على نسبة صغيرة من مرضى التشمع التهاب صفاق بسبب انثقاب أو التهاب عضو داخل البطن، وهي الحالة التي تُعرف باسم التهاب الصفاق الجرثومي الثانوي. تقرياً هذه الحالة عن SBP مهم. ينبغي الاشتباه في التهاب الصفاق الجرثومي الثانوي لدى المرضى الذين تظهر عليهم أعراض أو علامات بطنية موضعية، أو وجود كائنات حية متعددة في مزرعة الاستسقاء، أو عدد عدلات استسقانية و/أو تركيز بروتين استسقاني مرتفع جداً، أو لدى المرضى ذوي الاستجابة غير الملائمة للعلاج [112]. ينبغي أن يخضع المرضى المشتبه في إصابتهم بالتهاب الصفاق الجرثومي الثانوي لفحص إشعاعي مناسب مثل الفحص بالأشعة المقطعية [112]. وقد تم اقتراح الاستعانة باختبارات أخرى مثل قياس الجلوكوز أو نازعة هيدروجين اللاكتات على السائل الاستسقاني للمساعدة على تشخيص التهاب الصفاق الجرثومي الثانوي [112]. إلا أنه تتوفر بيانات محدودة للغاية عن نوعية وحساسية هذه الاختبارات في هذه الحالة.

التوصيات ينبغي عمل البزل التشخيصي لكل مرضى التشمع والاستسقاء عند دخول المستشفى لاستبعاد SBP. ينبغي أيضاً عمل البزل التشخيصي لمرضى النزف المعدي المعوي، أو الصدمة، أو الحمى، أو علامات أخرى للتهاب المجموعي، أو الأعراض المعدية المعوية، وكذا المرضى الذين تتدهور لديهم وظائف الكبد و/أو الوظائف الكلوية، والاعتلال الدماغي الكبدى (المستوى A1).

يعتمد تشخيص SBP على عدد العدلات في السائل الاستسقاني البالغ أكبر من 250/ملم³ تحت المجهر (المستوى A1). لا توجد في الوقت الحالي بيانات كافية للتوصية بالاستعانة بعدادات الخلايا الألية أو الأشرطة الكاشفة من أجل التشخيص السريع لـ SBP.

كثيراً ما تكون مزرعة السائل الاستسقاني سلبية حتى وإن تم عملها في زجاجات مزارع دم، كما أنها ليست ضرورية لتشخيص

مجلة طب الكبد

وبسبب تركيزاته العالية من السائل الاستسقاني خلال العلاج [122]-118. يحدث شفاء العدوى لدى 77-98% من المرضى. وتعتبر جرعة 4 جرام/اليوم فعالة بقدر جرعة 8 جرام/اليوم [119]. يُعتبر علاج 5 أيام فعال بقدر علاج 10 أيام [123] (الجدول 6).

كبديل، لحمض أموكسيسيلين/كلافولينيك، يُعطى وريديًا أولاً ثم عن طريق الفم، نتائج مشابهة بالنسبة لشفاء SBP ومعدلات الوفاة، مقارنة بسيفوتاكسيم [122] وبتكلفة أقل بكثير. إلا أنه توجد دراسة مقارنة واحدة فقط بحجم عينة صغيرة وينبغي تأكيد النتائج في تجارب أكبر. يحدث سيبروفلوكساسين، عند إعطائه إما لمدة 7 أيام وريديًا أو لمدة يومين وريديًا متبوعاً بخمسة أيام عن طريق الفم، معدل مشابه لشفاء SBP والبقاء على قيد الحياة مقارنة بسيفوتاكسيم، لكن بتكلفة أعلى بكثير [124]. ومع هذا، يُعد العلاج التبدلي (أي استخدام مضاد حيوي وريدي بدايةً متبوعاً بتدرج هابط في التناول عن طريق الفم) بسيبروفلوكساسين أكثر فعالية اقتصادية من سيفوتاكسيم الوريدي [125]. أعطى أوفلوكساسين عن طريق الفم نتائجاً مشابهة لسيفوتاكسيم الوريدي في SBP غير المضاعفة، بدون فشل كلوي، أو اعتلال دماغي كيدي، أو نزف معدي معوي، أو انسداد أمعاء، أو صدمة [120]. يُعد سيفوتاكسيم أو حمض أموكسيسيلين/كلافولينيك فعالاً للمرضى الذين ظهر عليهم SBP أثناء أخذ ترقية نورفلوكساسين [10].

إذا فشل عدد عدلات السائل الاستسقاني في الانخفاض إلى أقل من 25% من القيمة قبل العلاجية بعد يومين من العلاج بالمضاد الحيوي، توجد احتمالية عالية لفشل الاستجابة للعلاج [10، 112]. ينبغي لهذا أن يزيد الشك في العدوى الناتجة عن مقاومة البكتيريا للعلاج بالمضاد الحيوي، وهو ما يشير إلى الحاجة لتعديل العلاج بالمضاد الحيوي وفقاً للحساسية خارج الجسم الحي أو على أسس تجريبية أو وجود 'التهاب صفاق ثانوي'.

التوصيات. ينبغي بدء المضادات الحيوية التجريبية فوراً بعد تشخيص SBP (المستوى A1).

حيث أن الكائنات الحية الأكثر شيوعاً في إحداه SBP هي البكتيريا الهوائية سالبة الجرام، مثل الإشريكية القولونية، فإن علاج الخط الأول بالمضاد الحيوي هو الجيل الثالث من السيفالوسبورينات (المستوى A1). تشمل الخيارات البديلة حمض أموكسيسيلين/كلافولينيك وكنولينات مثل سيبروفلوكساسين أو أوفلوكساسين. ومع هذا، ينبغي التفكير في استخدام الكينولينات للمرضى الذين يأخذون هذه العقاقير للتوقية من SBP، في المناطق التي يوجد فيها انتشار كبير للبكتيريا المقاومة للكينولين أو في SBP المستشفوي (المستوى B1).

SBP، لكنها مهمة لتوجيه العلاج بالمضاد الحيوي (المستوى A1). ينبغي عمل مزارع الدم لكل المرضى المشتبه في إصابتهم بـ SBP قبل بدء العلاج بالمضاد الحيوي (المستوى A1).

قد يكون لدى بعض المرضى عدد عدلات استسقانية أقل من 250/ملم³ لكن مع مزرعة سائل استسقاني إيجابية. تُعرف هذه الحالة باسم بكتيريا الاستسقاء. إذا ظهرت على المريض علامات عدوى أو التهاب مجموعي، ينبغي معالجة المريض بالمضادات الحيوية (المستوى A1). وإلا، ينبغي أن يخضع المريض لبزل ثاني عندما ترجع نتائج المزرعة إيجابية. المرضى الذين يبلغ عدد العدلات الاستسقانية المكرر لديهم أكثر من 250/ملم³ ينبغي علاجهم من SBP، أما بقية المرضى (أي ذوي العدلات الأقل من 250/ملم³) فتتبعي متابعتهم (المستوى B1).

يمكن للدبيلة الجنبية الجرثومية العفوية أن تُضاعف (موه) استسقاء الصدر الكبد. ينبغي عمل بزل الصدر التشخيصي لمرضى الانصباب الجنبى والمشتبه في إصابتهم بعدوى بواسطة تقيح السائل في زجاجات مزارع دم (المستوى A1). يعتمد التشخيص على مزرعة السائل الجنبى الإيجابية وزيادة عدد العدلات أكثر من 250/ملم³ أو مزرعة السائل الجنبى السلبية وأكثر من 500 عدلة/ملم³ في غياب الالتهاب الرئوي (المستوى B1).

ينبغي أن يخضع المرضى المشتبه في إصابتهم بالتهاب الصفاق الجرثومي الثانوي لفحص إشعاعي مناسب مثل الفحص بالأشعة المقطعية (المستوى A1). لا يمكن التوصية بالاستعانة باختبارات أخرى، مثل قياس الجلوكوز أو نازعة هيدروجين اللاكتات، على السائل الاستسقاني لتشخيص التهاب الصفاق الجرثومي الثانوي (المستوى B1).

1.3. علاج التهاب الصفاق الجرثومي العفوي

1.3.1. العلاج التجريبي بالمضاد الحيوي

يجب البدء فوراً في العلاج التجريبي بالمضاد الحيوي بعد تشخيص SBP، بدون نتائج مزرعة السائل الاستسقاني [10، 107]. لا ينبغي استخدام المضادات الحيوية ذات سمية الكبد المحتملة (أي الأمينوجليكوزيدات) كعلاج تجريبي [10]. تم بحث سيفوتاكسيم، جيل ثالث من سيفالوسبورين، بشكل مكثف على مرضى SBP لأنه يغطي أغلب الكائنات الحية المسببة للمرض

الجدول 6. العلاج المضاد الحيوي لالتهاب الصفاق الجرثومي العفوي لدى مرضى التشمع.

المرجع	العلاجات	عدد المرضى	نسبة شفاء العدوى (%)	نسبة البقاء على قيد الحياة في المستشفى
Felisart, 1985	توبراميسين (1.75 مجم/كجم/8 ساعات وريديًا) زاند أمبيسيلين (2 جرام/4 ساعات وريديًا)	36	56	61
	مقابل سيفوتاكسيم (2 جرام/4 ساعات وريديًا)	37	85*	73
Rimola, 1995	سيفوتاكسيم (2 جرام/6 ساعات وريديًا) مقابل سيفوتاكسيم (2 جرام/12 ساعة وريديًا)	71 72	77 79	69 79
Navasa, 1996 [120]	أوفلوكساسين (400 مجم/12 ساعة فمويًا)	64	84	81
	مقابل سيفوتاكسيم (2 جرام/6 ساعات وريديًا)	59	85	81
Sort, 1999 [121]	سيفوتاكسيم (2 جرام/6 ساعات وريديًا) مقابل سيفوتاكسيم (2 جرام/6 ساعات وريديًا) زاند البومين وريديًا	63 63	94 98	71 90
Ricart, 2000 [122]	حمض أموكسيسيلين/كلافولينيك (1/0.2) جرام/8 ساعات) وريديًا متبوع بـ 1.25/0.5 جرام/8 ساعات فمويًا مقابل سيفوتاكسيم (1 جرام/6 ساعات وريديًا)	24 24	7 3	87 79
Tera, 2000 [124]	سيبروفلوكساسين (200 مجم/12 ساعة وريديًا) مقابل سيبروفلوكساسين (200 مجم/12 ساعة لمدة يومين، متبوع بـ 500 مجم/12 ساعة فمويًا لمدة 5 أيام)	40 40	6 8	77 77

* p أقل من 0.20 مقابل توبراميسين زاند أمبيسيلين.

** p = 0.01 مقابل سيفوتاكسيم منفردًا.

المبادئ التوجيهية للممارسة السريرية

1.4. توكية التهاب الصفاق الجرثومي المعوي

حيث يُعتقد أن أغلب نوبات SBP تنتج عن (إزفاء) انتقال/حركة GNB معوية، ينبغي أن يكون العامل الاتقائي المثالي آمن وبتكلفة معقولة وفعال في خفض كميات هذه الكائنات الحية في الأمعاء مع الحفاظ على النبيت اللاهوائي الواقي (إزالة تلوث معوي انتقائي) [108]. بالنظر إلى التكلفة العالية والخطر الذي لا مفر منه المتمثل في ظهور كائنات حية مقاومة، يجب بصراحة حظر استخدام المضادات الحيوية الاتقائية للمرضى المعرضين لخطر عالي للإصابة بـ SBP. تم تحديد مجموعات المرضى الثلاثة الأكثر عرضة للخطر بأنهم: (1) المرضى الذين لديهم نزف معدي معوي حاد؛ (2) المرضى الذين لديهم محتوى منخفض من إجمالي البروتين في السائل الاستسقائي وليس لهم تاريخ سابق مع SBP (توكية أولية)؛ (3) المرضى الذين لديهم تاريخ سابق مع SBP (توكية ثانوية).

3.3.1. المرضى الذين لديهم نزف معدي معوي حاد

تُعد العدوى البكتيرية، بما في ذلك SBP، مشكلة رئيسية لمرضى التشمع والنزف المعدي المعوي الحاد، والتي تحدث لعدد بين 25% و 65% من مرضى النزف المعدي المعوي [132-141]. وتكون الإصابة بالعدوى البكتيرية مرتفعة تحديداً لدى مرضى التشمع المتقدم و/أو النزف الشديد [138، 139]. علاوة على هذا، يكون وجود العدوى البكتيرية لدى مرضى (النزف دوالي المنشأ) نزف الدوالي مصحوباً بمعدل أكبر من الفشل في السيطرة على النزف [142، 143]، وعودة النزف [136، 138]، والوفيات في المستشفى [139، 143-145]. أثبتت التوكية بالمضاد الحيوي أنها تمنع العدوى لدى مرضى النزف المعدي المعوي [10، 107، 108] وخفض معدل عودة النزف [144]. أظهر تحليل تلوي [139] لخمس دراسات تمت على مرضى نزف معدي معوي [132، 134، 135، 137، 140] أن التوكية باستخدام المضادات الحيوية خفضت بشكل كبير كلاً من الإصابة بالعدوى الشديدة (SBP) و/أو تسمم الدم) ومعدل الوفيات.

تُعد إزالة التلوث المعوي الانتقائي بنورفلوكساسين (400 مجم/12 ساعة فموياً لمدة 7 أيام)، كينولين ذو امتصاص معدي معوي ضعيف نسبياً، والتي لها نشاط مضاد للبكتيريا على GNB لكن ليس على المكورات موجبة الجرام أو البكتيريا اللاهوائية، هي الطريقة الأكثر شيوعاً في الاستخدام للتوكية من العدوى البكتيرية للمرضى الذين لديهم نزف معدي معوي [10، 107، 134]. في السنوات الأخيرة، تغيرت وبائية العدوى البكتيرية في التشمع، وذلك مع زيادة الإصابة بـ SBP والعدوى الأخرى الناتجة عن البكتيريا المقاومة للكينولين (راجع أعلاه) [106، 146، 147]. علاوة على هذا، كان من المرجح أن عدداً كبيراً من عدوى المرضى ذوي النزف المعدي المعوي ناتجة عن بكتيريا سالبة الجرام من المرجح أنها مرتبطة بإجراءات غزوية مستخدمة مع هؤلاء المرضى [106].

أظهرت دراسة حديثة تقارن نورفلوكساسين الفموي بسيفترياكسون الوريدي للتوكية من العدوى البكتيرية للمرضى الذين لديهم نزف معدي معوي وتشمع متقدم (اثنان على الأقل مما يلي: استسقاء، أو سوء تغذية شديد، أو اعتلال دماغي، أو بيليروبين أكبر من 3 مجم/ديسيلتر) أن سيفترياكسون كان أكثر فعالية من نورفلوكساسين في الوقاية من العدوى [148].

التوصيات بالنسبة للمرضى الذين لديهم نزف معدي معوي ومرض كبد حاد (راجع النص) يُعد سيفترياكسون هو التوكية بالمضاد الحيوي المختارة، في حين يمكن إعطاء المرضى الذين يعانون من مرض كبد أقل شدة نورفلوكساسين فموي أو كينولين فموي بديل لمنع ظهور SBP (المستوى A1).

3.3.2. المرضى الذين لديهم محتوى منخفض من إجمالي البروتين في السائل الاستسقائي وليس لهم تاريخ سابق مع التهاب الصفاق الجرثومي المعوي مرضى التشمع الذين لديهم تركيز بروتين سائل استسقائي منخفض (أقل من 10 جرام/ليتر) و/أو مستويات بيليروبين مصل عالية معرضون

يُشفى SBP بالعلاج بمضاد حيوي في حوالي 90% من المرضى. ينبغي أن يكون شفاء SBP مثبت بواسطة إظهار نقص في عدد العدلات الاستسقائية إلى أقل من 250/ملم³ ومزارع سائل استسقائي عقيمة، إذا كانت إيجابية عند التشخيص (المستوى A1). قد يساعد بزل ثاني بعد 48 ساعة من بدء العلاج على توجيه تأثير العلاج بالمضاد الحيوي.

ينبغي الشك في فشل العلاج بالمضاد الحيوي إذا حدث تدهور في العلامات والأعراض السريرية و/أو لم يوجد انخفاض أو ارتفاع ملحوظ في عدد عدلات السائل الاستسقائي مقارنةً بالمستويات عند التشخيص. عادةً ما يكون فشل العلاج بالمضاد الحيوي بسبب بكتيريا مقاومة أو التهاب صفاق جرثومي ثانوي. بمجرد أن يتم استبعاد التهاب الصفاق الجرثومي، ينبغي تغيير المضادات الحيوية وفقاً لقابلية الكائنات الحية المعزولة خارج الجسم الحي، أو الانتقال إلى مضادات حيوية بديلة تجريبية واسعة النطاق (المستوى A1).

ينبغي علاج الدبيلة الجرثومية المعوية بنفس طريقة علاج SBP

3.3.2. الألبومين الوريدي لمرضى التهاب الصفاق الجرثومي المعوي بدون صدمة إنتانية

يمكن لـ SBP بدون صدمة إنتانية أن يُعجل بتدهور وظائف الدورة الدموية مع قصور كلوي شديد، واعتلال دماغي كلوي، وملازمة كلوية كلوية من النوع HRS (00201121)، [126، 127] كما أن له معدل وفيات في المستشفيات 20% بالرغم من شفاء العدوى [121، 126].

أظهرت دراسة منضبطة معشاة على مرضى SBP عولجوا بسيفوتاكسيم أن الألبومين (5.1 جرام/كجم من وزن الجسم عند التشخيص، متبوع بـ 1 جرام/كجم في اليوم 3) خفض بشكل كبير من الإصابة بـ HRS من النوع 1 (من 30% إلى 10%) وقلل معدلات الوفاة من 29% إلى 10% مقارنةً بسيفوتاكسيم منفرداً. كان العلاج بالألبومين فعال تحديداً على المرضى الذين لديهم خط أساس بيليروبين مصل P68 مليون/ليتر (4 مجم/ديسيلتر) أو كرياتينين مصل P88 مليون/ليتر (1 مجم/ديسيلتر). ومن غير الواضح ما إذا كان الألبومين الوريدي مفيداً لمرضى بيليروبين خط الأساس الأقل من 68 مليون/ليتر وكرياتينين أقل من 88 مليون/ليتر، حيث كانت الإصابة بـ HRS من النوع 1 منخفضة جداً في مجموعتي العلاج (7% بدون ألبومين و 0% مع الألبومين) [121]. تُظهر أيضاً دراسات غير معشاة على مرضى SBP أن حدوث الفشل الكلوي والوفاة منخفض جداً لدى مرضى الفشل الكلوي المتوسط وبدون قصور كلوي عند تشخيص SBP [128-130]. وليس معروفاً ما إذا كانت البورانيات أو الغروانيات الصناعية يمكنها أن تحل محل الألبومين في الوقاية من HRS لدى مرضى SBP أم لا. يحسن الألبومين ووظائف الدورة الدموية لدى مرضى SBP بينما ليس للجرعات المكافئة من هيدروكسي إيثيل النشا هذا التأثير المفيد [131]. بوضوح، يلزم إجراء مزيد من الدراسات لتقييم فعالية الألبومين وكذا الموسعات الأخرى في علاج SBP. وإلى أن تكتمل مزيد من التجارب، يُظهر حقن الألبومين عن طريق الوريد أو الألبومين الوريدي ارتباطاً قيمياً بعلاج SBP.

التوصيات يحدث HRS لقرابة 30% من مرضى SBP المعالجين بالمضادات الحيوية وحدها، ويكون مصحوباً بمعدلات منخفضة للبقاء على قيد الحياة. يقلل أخذ الألبومين (5.1 جرام/كجم عند التشخيص و 1 جرام/كجم في اليوم 3) تكرارية HRS ويحسن معدلات البقاء على قيد الحياة (المستوى A1). ومن غير الواضح ما إذا كان الألبومين مفيداً للمجموعة الفرعية من المرضى ذوي بيليروبين مصل خط الأساس الأقل من 68 مليون/ليتر وكرياتينين أقل من 88 مليون/ليتر (المستوى B2). وإلى أن تتوفر مزيد من المعلومات، نوصي بأن يُعالج كل المرضى الذين يظهر عليهم SBP بالمضادات الحيوية واسعة الطيف والألبومين الوريدي (المستوى A2).

المرجع	نوع التوقية	العلاجات	عدد المرضى	عدد عداوى GNB ^ب	القيمة-p	نسبة الإصابة بـ SBP (%)	القيمة-p
Ginès, 1990 [158]	سجلت فقط المرضى الذين سبقوا إصابتهم بـ SBP (فقط) ^ج	نورفلوكساسين مقابل دواء وهمي	40	10	—	5 (12) 14 (35)	0.02
Soriano, 1991 [153]	سجلت المرضى الذين لم تسبق إصابتهم بـ SBP ومن سبقوا إصابتهم بـ SBP ^د	نورفلوكساسين مقابل لا علاج	32	9	أقل من	0 (0) 7 (22.5)	أقل من 02.0
Singh, 1995 [161]	سجلت المرضى الذين لم تسبق إصابتهم بـ SBP ومن سبقوا إصابتهم بـ SBP ^د	تريميثوبريم-سالفاميثوكسازول مقابل لا علاج	30	0	—	1 (3) 8 (27)	0.03
Rolachon, 1995 [160]	سجلت المرضى الذين لم تسبق إصابتهم بـ SBP ومن سبقوا إصابتهم بـ SBP ^د	سيبروفلوكساسين مقابل دواء وهمي	28	0	—	1 (4) 7 (22)	أقل من 05.0
Novella, 1997 [154]	سجلت فقط المرضى الذين لم تسبق إصابتهم بـ SBP ^د	نورفلوكساسين مستمر مقابل توقية المرضى أثناء الحجز بالمستشفى فقط	56	11	—	1 (1.8) 9 (16.9)	أقل من 01.0
Grangé, 1998 [155]	سجلت فقط المرضى الذين لم تسبق إصابتهم بـ SBP ^د	نورفلوكساسين مقابل دواء وهمي	53	6	أقل من	0 (0) 5 (9)	NA
Fernández, 20 [156]	سجلت فقط المرضى الذين لم تسبق إصابتهم بـ SBP ^د	نورفلوكساسين مقابل دواء وهمي	35	6	—	2 (6) 10 (30)	0.02
Terg, 2008	سجلت فقط المرضى الذين لم تسبق إصابتهم بـ SBP ^د	سيبروفلوكساسين مقابل دواء وهمي	50	—	—	2 (4) 7 (14)	0.076

NA، لا يوجد.

أ تظهر الدراسات بالترتيب الزمني.

ب تعني GNB البكتيريا سالبة الجرام.

ج تجربة منضبطة بدواء وهمي، مزدوجة التعمية، معشاة.

د تجربة معشاة غير معشاة.

هـ تشمل مريض واحد مصاب بتجرثم دم عفوي بسبب الكلبسيلة الرئوية.

5.1، في مجموعة الدواء الوهمي ومجموعة سيبروفلوكساسين، على التوالي). كانت نقطة النهاية الرئيسية هي حدوث SBP. وبالرغم من أن SBP حدث لمريضين (4%) من مجموعة سيبروفلوكساسين وكذا 7 مرضى (14%) من مجموعة الدواء الوهمي إلا أن هذا الفرق لم يكن كبيراً. علاوة على هذا، لم تكن احتمالية الخلو من SBP كبيرة ($p = 0.076$). كانت احتمالية البقاء بدون عداوى بكتيرية أعلى لدى المرضى الذين يحصلون على سيبروفلوكساسين (80% مقابل 55%؛ $p = 0.05$). كانت احتمالية البقاء على قيد الحياة بعد عام واحد أعلى لدى المرضى الذين يحصلون على سيبروفلوكساسين (86% مقابل 66%؛ p أقل من 04.0). ومع هذا، لا يمكن استبعاد خطأ من النوع II لأن حجم العينة لم يتم حسابه كي يربط الفرق في معدل البقاء على قيد الحياة. لم تثبت فترة التوقية الأولية بالمضاد الحيوي.

التوصيات أظهرت تجربة معشاة، منضبطة بدواء وهمي، مزدوجة التعمية، تم إجراؤها على مرضى لديهم مرض كبد شديد (راجع النص) مع بروتين سائل استسقائي أقل من 15 جرام/ليتر وبدون SBP سابق أن نورفلوكساسين (400 ملجم/اليوم) خفض من خطر SBP وحسن معدل البقاء على قيد الحياة. لهذا ينبغي التفكير لهؤلاء المرضى في التوقية طويلة المدى بنورفلوكساسين (المستوى A1).

بالنسبة للمرضى الذين لديهم مرض كبد متوسط، وتركيز بروتين استسقائي أقل من 15 جرام/ليتر، وليس لهم تاريخ سابق مع SBP، لم تتحدد بوضوح فعالية الكينولونات في منع SBP أو تحسين معدل البقاء على قيد الحياة. توجد حاجة لدراسات في هذا المجال.

3.3.1. المرضى الذين سبقوا إصابتهم بالتهاب الصفاق الجرثومي العفوي بالنسبة للمرضى الذين اجتازوا نوبة SBP، معدل النكس التراكمي بعد عام واحد حوالي 70% [108]. واحتمالية البقاء على قيد الحياة لعام واحد بعد نوبة SBP هي 30%-50% وتتناقص إلى 25%-30% لعامين. لهذا، ينبغي التفكير في زراعة الكبد للمرضى الذين يتعافون من نوبة SBP. توجد تجربة واحدة فقط منضبطة بدواء وهمي، مزدوجة التعمية، معشاة، تبحث نورفلوكساسين (400 ملجم/اليوم فمويًا) على المرضى الذين أصيبوا بنوبة SBP سابقة [158] (الجدول 7).

لخطر مرتفع لظهور نوبة أولى من SBP [10، 149-152]. قِيمَت العديد من الدراسات التوقية بنورفلوكساسين للمرضى الذين ليس لهم تاريخ سابق مع SBP (الجدول 7) [153-157]. تم عمل تجربة مفتوحة التسمية، معشاة، تجريبية تقارن التوقية الأولية المستمرة (الأولية) لنورفلوكساسين بتوقية المرضى المحجوزين بالمستشفى فقط على 109 مريضًا لديهم تشمع ومستوى إجمالي بروتين سائل استسقائي 615 جرام/ليتر أو مستوى بيليروبين مصل أكبر من 5.2 مجم/ديسيلتر [154]. انخفض SBP في مجموعة العلاج المستمر على حساب مزيد من مقاومة نبيت الأمعاء لنورفلوكساسين في تلك المجموعة. في دراسة أخرى، تم توزيع عشوائي بطريقة مزدوجة التعمية لـ 107 مريضًا لديهم مستوى إجمالي بروتين سائل استسقائي أقل من 15 جرام/ليتر للحصول على نورفلوكساسين (400 ملجم/اليوم لمدة 6 شهور) أو دواء وهمي [155]. وللذكر، لم يكن وجود فشل كبد شديد معيار للإشتراك. كانت نقطة النهاية الرئيسية هي حدوث عداوى GNB. خفض نورفلوكساسين بشكل كبير من احتمالية ظهور عداوى GNB، لكن لم يكن له تأثير كبير على احتمالية ظهور SBP أو البقاء على قيد الحياة. ومع هذا، في هذه التجربة، لم يتم حساب حجم العينة لرصد الفرق في معدلات البقاء على قيد الحياة. في بحث ثالث، تم توزيع عشوائي، في تجربة منضبطة بدواء وهمي مزدوجة التعمية، لـ 68 مريضًا لديهم تشمع ومستويات بروتين استسقاء منخفضة (أقل من 15 جرام/ليتر) مع فشل كبد متقدم [مقياس تشايلد-بوف P9 نقاط مع مستوى بيليروبين مصل P3 مجم/ديسيلتر أو ضعف وظائف كلية (مستوى كرياتينين المصل 2.P1 مجم/ديسيلتر، أو مستوى نتروجين يوريا الدم P25 مجم/ديسيلتر، أو مستوى صوديوم المصل 6130 ميلي مكافئ/ليتر)] للحصول على نورفلوكساسين (400 ملجم/اليوم لمدة 12 شهرًا) أو دواء وهمي [156]. كانت نقاط النهاية الرئيسية للتجربة هي معدل البقاء على قيد الحياة لمدة 3 شهور وعام واحد. حسن نورفلوكساسين بشكل كبير من احتمالية البقاء على قيد الحياة لمدة 3 شهور (94% مقابل 62%؛ $p = 0.03$) لكن الفرق في معدل البقاء على قيد الحياة عند عام واحد لم يكن كبيرًا (60% مقابل 48%؛ $p = 0.05$). قلل أخذ نورفلوكساسين بشكل كبير من احتمالية ظهور SBP (7% مقابل 61%) و HRS (28% مقابل 41%) بعد عام واحد. في دراسة رابعة، تم توزيع عشوائي، في تجربة منضبطة بدواء وهمي ومزدوجة التعمية، لـ 100 مريض لديهم مستوى إجمالي بروتين سائل استسقائي أقل من 15 جرام/ليتر، للحصول على سيبروفلوكساسين (500 ملجم/اليوم لمدة 12 شهر) أو دواء وهمي [157]. كان لدى المرضى المسجلين فشل كبد متوسط (كانت درجات مقياس تشايلد-بوف 8.3 ± 8.5

المبادئ التوجيهية للممارسة السريرية

توسع حجم السائل البُراني، مع استسقاء ووذمة. وقد يحدث عفويًا أو كنتيجة لزيادة السوائل منخفضة الضغط (أي 5% دكستروز) أو نتيجة لمضاعفات التشمع، تحديدًا العدوى البكتيرية. في المقابل، نقص صوديوم الدم مع حجم الدم الناقص أقل شيوعًا ويتميز بمستويات صوديوم مصلى منخفضة وغياب الاستسقاء والوذمة، وغالبًا ما يكون نتيجة لفرط العلاج بمدر بول.

يُعد تركيز صوديوم المصل مؤشر هام للإنذار في التشمع كما يكون وجود نقص صوديوم الدم مصحوبًا بضعف معدل البقاء على قيد الحياة [64، 65، 168-174]. علاوة على هذا، يمكن أن يكون نقص صوديوم الدم مصحوب أيضًا بمعدل إمراس عالي، تحديدًا المضاعفات العصبية، ومعدل بقاء منخفض بعد الزراعة [175-177]، بالرغم من أن نتائج الدراسات تُظهر بيانات متعارضة فيما يتعلق بالبقاء على قيد الحياة.

4.1. علاج نقص صوديوم الدم

يُعتقد بشكل عام أن نقص صوديوم الدم ينبغي علاجه عندما يكون صوديوم المصل أقل من 130 مليمول/لتر، بالرغم من أنه لا يوجد دليل قوي بخصوص مستوى صوديوم المصل الذي ينبغي أن يبدأ العلاج عنده.

يتألف علاج نقص صوديوم الدم مع نقص حجم الدم من أخذ صوديوم مع تحديد العامل المسبب (عادةً ما يكون الإفراط في أخذ مدر بول) ولن يتم تناوله أكثر من ذلك في هذه المبادئ التوجيهية.

مفتاح علاج نقص صوديوم الدم مع زيادة حجم الدم هو إحداث توازن ماء سلبي بهدف جعل إجمالي ماء الجسم الزائد في المستوى العادي، وهو ما ينتج عنه تحسين تركيز صوديوم المصل. ظل تقييد السائل هو الرعاية المعيارية لكنه نادرًا ما يكون فعالًا. الخبرة السريرية وحدها هي التي تقول أن تقييد السائل مفيد في منع مزيد من الانخفاض في مستويات صوديوم المصل، بالرغم من أنه نادرًا ما يكون فعالًا في تحسين تركيز صوديوم المصل. ويُرجَّح أن يكون نقص الفاعلية نتيجة لحقيقة أنه عند الممارسة لا يمكن تقييد تناول اليومي من السوائل إلى أقل من 1 لتر/اليوم.

بالرغم من أنه شاع استخدام كلوريد الصوديوم المركز في نقص صوديوم الدم مع زيادة حجم الدم إلا أن فاعليته جزئية، وعادةً ما تكون قصيرة العمر، وتزيد من كمية الاستسقاء والوذمة. ويبدو أن أخذ الأليومين يحسن تركيز صوديوم المصل، لكن توجد حاجة لمزيد من المعلومات [178، 179].

علاج نقص صوديوم الدم الموجه بالفيزيولوجيا المرضية يتألف من تحسين إخراج الماء الخالي من الذائب وهو ما يتأثر بشكل ملحوظ في هؤلاء المرضى. كانت المحاولات المبكرة باستخدام عوامل مثل

ديميكلوسيكليين أو المناهضات الأفيونية-ج غير ناجحة

بسبب الآثار الجانبية [180-183]. في السنوات الأخيرة، قفزت الطريقة الدوائية لعلاج نقص صوديوم الدم مع زيادة حجم الدم خطوة إلى الأمام باكتشاف الفابتانات، عقاقير نشطة فمويًا وتسبب حصارًا انتقائيًا للمستقبلات V2 الخاصة بـ AVP في الخلايا الرئيسية لقنوات التجميع [184-186].

وتُعد هذه العقاقير فعالة في تحسين تركيز صوديوم المصل في الحالات المصاحبة لمستويات الفازوبريسين المرتفعة، مثل متلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإدرار (SIADH)، أو فشل القلب، أو التشمع [101، 184، 187-191]. تُظهر نتائج هذه الدراسات بشكل متسق أن أخذ الفابتانات لفترة زمنية قصيرة (من أسبوع واحد إلى شهر واحد في أغلب الدراسات) يكون مصحوبًا بزيادة حجم البول وإخراج الماء الخالي من الذائب وتحسن مستويات صوديوم المصل المنخفضة لدى 82%-45 من المرضى. ولم تُلاحظ أية تغيرات كبيرة في الوظائف الكلوية، وصوديوم البول، وحركة الدورة الدموية، ونشاط نظام الرينين أنجيوتنسين-الدوستيروون.

قلل العلاج بنورفلوكساسين من احتمالية انتكاس SBP من 68% إلى 20% وكذا احتمالية الإصابة بـ SBP بسبب GNB من 60% إلى 3%. لم يكن البقاء على قيد الحياة نقطة نهاية لهذه الدراسة. في دراسة معشاة مفتوحة التسمية تقارن نورفلوكساسين 400 ملجم/اليوم بـ نورفلوكساسين 400 ملجم/الأسبوع في منع انتكاس SBP، كانت احتمالية انتكاس SBP بعد عام واحد 26% و 36%، على التوالي [159] ($p = 0.16$). كان نورفلوكساسين أكثر فعالية في منع SBP من الانتكاس بسبب الأمعانيات (0% *Enterobacteriaceae* مقابل 22%، $p = 0.01$). قُيِّمت ثلاث دراسات أخرى تأثيرات سيبروفلوكساسين، وتريميثوبريم-سلفاميثوكسازول، ونورفلوكساسين، لكنها أشركت مرضى ممن سبق وممن لم يسبق لهم الإصابة بنوبات SBP [153، 160، 161] (الجدول 7). أظهرت كل الدراسات معدل حدوث منخفض لـ SBP مع التوقية بالمضادات الحيوية.

من غير المؤكد ما إذا كان ينبغي مواصلة التوقية بلا توقف حتى زراعة الكبد أو الوفاة لجميع المرضى الذين سبقوا إصابتهم بـ SBP أم ينبغي إيقاف العلاج للمرضى الذين يُظهرون تحسنًا في مرض الكبد.

التوصيات المرضى الذين يتعافون من نوبة SBP معرضون لخطر عالي لظهور SBP ناكس. بالنسبة لهؤلاء المرضى، يقلل أخذ المضادات الحيوية الانتقائية من خطر SBP الناكس. نورفلوكساسين (400 ملجم/اليوم فمويًا) هو العلاج المختار (المستوى A1). تشمل المضادات الحيوية البديلة سيبروفلوكساسين (750 مجم مرة أسبوعيًا، فمويًا) أو كوتريميوكسازول (800 مجم سلفاميثوكسازول و 160 مجم تريميثوبريم يوميًا، فمويًا)، لكن الدليل ليس بقوة الدليل مع نورفلوكساسين (المستوى A2).

للمرضى الذين يتعافون من SBP معدل ضعيف للبقاء طويل المدى وينبغي التفكير لهم في زراعة الكبد (المستوى A1).

3.3.2. المشاكل المصاحبة للتوقية المطولة بالمضادات الحيوية

كما سبق الذكر، أدت التوقية المطولة بالمضادات الحيوية (الأولية أو الثانوية) إلى ظهور GNB مقاومة للكينولينات وحتى لتريميثوبريم/سلفاميثوكسازول [106]. علاوة على هذا، توجد احتمالية أكبر للعدوى من البكتيريا سالبة الجرام للمرضى الذين حصلوا على توقية SBP طويلة المدى [156، 162]. يشير هذا للحاجة إلى قصر استخدام المضادات الحيوية الانتقائية على المرضى المعرضين لخطر SBP الأكبر. ويقترح التفكير السليم أنه ينبغي إيقاف التوقية بالكينولين للمرضى الذين تظهر عليهم عدوى بسبب البكتيريا المقاومة للكينولين. ومع هذا، لا توجد بيانات تدعم ذلك.

4. نقص صوديوم الدم

يشيع نقص صوديوم الدم لدى مرضى التشمع اللامعاوض والمرتبطة بضعف إخراج الماء الخالي من الذائب الناتج عن فرط الإفراز اللا-تناضحى لفازوبريسين (هرمون مضاد للإدرار)، وهو ما يتسبب في احتباس ماء غير متكافئ بالنسبة لاحتباس الصوديوم [163-166]. يتم تحديد نقص صوديوم الدم في التشمع اعتباطيًا عندما ينخفض تركيز صوديوم المصل أقل من 130 مليمول/لتر [163]، لكن ينبغي التفكير أيضًا في الانخفاضات الأقل من 135 مليمول/لتر على أنها نقص صوديوم دم، وفقًا للمبادئ التوجيهية الحالية بنقص صوديوم الدم لدى عامة المرضى [167].

قد يظهر على مرضى التشمع نوعين من نقص صوديوم الدم: نقص صوديوم مع نقص حجم الدم ونقص صوديوم مع زيادة حجم الدم. يُعد نقص صوديوم الدم مع زيادة حجم الدم هو الأكثر شيوعًا ويتميز بمستويات صوديوم مصلى منخفضة مع

مجلة طب الكبد

مع زيادة حجم الدم، لكنه قد يكون فعالاً في منع مزيد من الانخفاض في مستويات صوديوم المصل (المستوى A1). لا توجد بيانات تدعم استخدام سواك محلول ملحي عادي أو مركز لعلاج نقص صوديوم الدم مع زيادة حجم الدم (المستوى A1). قد يكون أخذ الألبومين فعالاً لكن البيانات محدودة جداً لدعم استخدامه حالياً (المستوى B2).

قد يتم التفكير في العلاج بالفابتابانات لمرضى نقص صوديوم الدم مع زيادة حجم الدم الشديد (أقل من 125 مليمول/لتر). تولفابتابان مرخص في بعض الدول للعلاج الفموي. كونيفابتابان مرخص في بعض الدول للعلاج الوريدي قصير المدى فقط. ينبغي أن يبدأ العلاج بتولفابتابان في المستشفى وأن تتم معايرة الجرعة للحصول على زيادة بطيئة في صوديوم المصل. ينبغي مراقبة صوديوم المصل عن كثب، تحديداً خلال أول خمسة أيام من العلاج وكلما تمت زيادة جرعة العقار. ينبغي تجنب الزيادات السريعة في تركيز صوديوم المصل (أكبر من 8-10 مليمول/اليوم) لمنع حدوث متلازمة زوال الميالين التناضحي. ينبغي عدم استخدام تقييد السائل أو أخذ محلول ملحي في توليفة مع فابتابانات وذلك لمنع الزيادة السريعة جداً في تركيز صوديوم المصل. يجوز أن يتم إخراج المرضى من المستشفى بعد أن تستقر مستويات صوديوم المصل ولا تلزم مزيد من الزيادة في جرعة العقار. ينبغي تجنب العلاج بالمصاحب بالعقاقير التي هي إما منبهات قوية أو محفزات CYP3A. فترة العلاج بالفابتابانات غير معروفة. ثبتت سلامة العلاج قصير المدى فقط (شهر واحد) (المستوى B1).

5. المتلازمة الكبدية الكلوية

5.1. تعريف وتشخيص المتلازمة الكبدية الكلوية

تُعرّف المتلازمة الكبدية الكلوية (HRS) بأنها حدوث فشل كلوي لمرضى لديه مرض كبد متقدم في غياب سبب محدد للفشل الكلوي [56]. وبالتالي فإن التشخيص هو جوهرياً استبعاد لأسباب الفشل الكلوي الأخرى. في 1994 حدد نادي الاستسقاء الدولي المعايير الرئيسية لتشخيص HRS وصنف HRS إلى HRS نوع 1 ونوع 2 [56]. وقد تم تعديل هذا في 2007 [192]. المعايير التشخيصية الجديدة موضحة في الجدول 8. ظهرت مفاهيم جديدة مختلفة منذ التعريف الأول ونُشرت معايير HRS في 1996 [56]. وهي أن التوسع الوعائي يحدث بشكل أساسي في الطبقة الشريانية الحشوية، وأن الخرج القلبي لمرضى HRS قد يكون منخفضاً أو عادياً (نادراً ما يكون مرتفعاً) لكنه غير كافي لاحتياجات المريض، وأن أهم مسبب لظهور HRS النوع 1 هو العدوى البكتيرية، وأن الوظائف الكلوية يمكن تحسينها بالمعالجة بالعقاقير [192].

الجدول 8. معايير تشخيص المتلازمة الكبدية الكلوية في التشمع.

تشمع مع استسقاء
كرياتينين مصل أكبر من 5.1 مجم/ديسيلتر (133 مليمول/لتر)
عدم وجود صدمة
غياب نقص حجم الدم باعتباره مُحدّد بأنه عدم التحسن المستدام في وظائف الكلى (انخفاض الكرياتينين إلى أقل من 133 مليمول/لتر) بعد يومين على الأقل من انسحاب مدر البول (في حال أخذ مدرات بول)، وتوسع الحجم مع الألبومين من 1 جرام/كجم/اليوم إلى حد أقصى يبلغ 100 جرام/اليوم
لا علاج حالي أو قريب بعقاقير لها سمية كلوية
عدم وجود مرض كلوي متني الذي يعرف بمستوي بروتين بالبول أقل من 5.0 جرام/اليوم، وعدم وجود ميكروهيماوريا (أقل من 50 خلية حمراء/مجال عالي القدرة)، وموجات فوق صوتية كلوية طبيعية

الأثر الجانبى الأكثر شيوعاً هو العطش. تشمل المخاوف النظرية المحتملة لأخذ مرضى التشمع للفابتابانات فرط صوديوم الدم، والجفاف، والضعف الكلوي، ومتلازمة زوال الميالين التناضحي (osmotic demyelination syndrome) الناتجة عن الزيادة السريعة جداً في تركيز صوديوم المصل. ومع هذا، في الدراسات التي تم نشرها، كانت تكرارية فرط صوديوم الدم، والجفاف، والضعف الكلوي منخفضة جداً ولم يرد ذكر أي حالة متلازمة زوال ميالين تناضحي. ومع هذا، ينبغي وضع هذه المضاعفات في الحسبان وينبغي دائماً بدء العلاج في المستشفى مع مراقبة سريرية عن كثب وتقييم لمستويات صوديوم المصل، وذلك لتجنب زيادة صوديوم المصل لأكثر من 8-10 مليمول/لتر/اليوم. ينبغي عدم إعطاء الفابتابانات لمرضى الحالة العقلية المتغيرة (أي الاعتلال الدماغى) الذين لا يمكنهم أن يشربوا كميات مناسبة من السوائل بسبب خطر التجفاف وفرط صوديوم الدم. يحدث الاستقلاب للفابتابانات بواسطة الإنزيمات CYP3A في الكبد؛ لذا فإن العقاقير التي هي مثبطات قوية لـ CYP3A مثل كيتوكونازول، وعصير الجريب فروت، وكلازيتروميسين من بين أشياء أخرى، تزيد من التعرض للفابتابانات وقد تكون مصحوبة بزيادات كبيرة في تركيز صوديوم المصل. وعلى العكس من ذلك فإن العقاقير التي هي مثيرات لنظام CYP3A، مثل ريفامبين، والباربيتورات، وفينيتوين، قد تخفض من فعالية الفابتابانات.

تمت الموافقة حديثاً في الولايات المتحدة على تولفابتابان لعلاج نقص صوديوم الدم مع زيادة حجم الدم الشديد (أقل من 125 مليمول/لتر) المصاحب للتشمع، والاستسقاء، وفشل القلب، و SIADH. وفي أوروبا، مرخص حالياً بالعقار لعلاج SIADH فقط. مصرح بكونيفابتابان أيضاً في الولايات المتحدة للعلاج الوريدي قصير المدى (5 أيام) لنقص صوديوم الدم مع زيادة حجم الدم المصحوب بحالات مختلفة. يبدأ العلاج بتولفابتابان بـ 15 ملجم/اليوم ويُعابر تدريجياً إلى 30 و 60 ملجم/اليوم، إذا لزم الأمر، وفقاً للتغيرات في تركيز صوديوم المصل. في دراسات معشاة، تم ذكر تكرارية أكبر قليلاً للنزف المعدي المعوي لدى المرضى الذين يحصلون على تولفابتابان مقارنةً بها لدى المرضى الذين عولجوا بدواء وهمي. ولم تُلاحظ فروق في الإصابة بآثار جانبية أخرى. ومع هذا، تجدر الإشارة إلى أن تولفابتابان تم إعطاؤه لمدة شهر واحد وأنه لا توجد إلا بيانات محدودة عن السلامة طويلة المدى مع استخدام هذا العقار. تلزم بوضوح دراسات منضبطة بدواء وهمي وطويلة المدى على مرضى تشمع واستسقاء يعالجوا بتولفابتابان. لم يتم عمل تقييم استباقي لفعالية وسلامة كونيفابتابان على مرضى التشمع ونقص صوديوم الدم. وكما سبق الذكر فإن دراسة مرحلة ثالثة، منضبطة بدواء وهمي، مزودة التعمية، معشاة، تقارن فعالية العلاج طويل المدى بستافابتابان في توليفة مع مدرات بول تهدف إلى منع انتكاس الاستسقاء لدى مرضى التشمع بعد LVP أظهرت معدل أكبر من المضاعفات وانخفاض معدل البقاء على قيد الحياة بالنسبة للمرضى الذين يحصلون على ستافابتابان مقارنةً بمن يحصلون على دواء وهمي [104].

التوصيات من المهم تفريق نقص صوديوم الدم مع نقص حجم الدم ونقص صوديوم الدم مع زيادة حجم الدم. يتميز نقص صوديوم الدم (نقص) مع نقص حجم الدم بتركيزات صوديوم مصل منخفضة في غياب استسقاء ووذمة، وعادة ما يحدث بعد توازن صوديوم سلبي طويل مع خسارة ملحوظة في السائل البُراني. يتألف العلاج من أخذ محلول ملحي عادي وعلاج السبب (انسحاب مدر البول عادة) (المستوى A1).

يُعد تقييد السائل إلى 1000 مل/اليوم فعال في زيادة تركيز صوديوم المصل لدى القليل فقط من مرضى نقص صوديوم الدم

المبادئ التوجيهية للممارسة السريرية

يبقى مجهولاً. المزيد من التناول للفيزيولوجيا المرضية الخاصة بـ HRS يعد خارج نطاق هذه المبادئ التوجيهية، ويمكن العثور عليه في موضع آخر [165، 195، 196].

1.2. عوامل خطر وإنذار المتلازمة الكبدية الكلوية

يُعد ظهور العدوى البكتيرية، تحديداً SBP، هو عامل الخطر الأهم لـ HRS [121، 127، 197، 198]. يظهر HRS لدى حوالي 30% من المرضى الذين يصابون بـ SBP [121]. يقلل علاج SBP بحقن البومين ويريدي مع المضادات الحيوية من خطر ظهور HRS ويحسن معدل البقاء على قيد الحياة [121]. يبقى إنذار HRS ضعيفاً، بمتوسط فترة بقاء على قيد الحياة لجميع المرضى المصابين بـ HRS حوالي 3 شهور فقط [195، 199]. تكون مقاييس MELD المرتفعة و HRS النوع 1 مصحوب بإنذار ضعيف جداً. يبلغ متوسط البقاء على قيد الحياة لمرضى HRS غير المعالجين حوالي شهر واحد [200].

1.3. علاج المتلازمة الكبدية الكلوية

1.3.1. التدابير العامة

كافة التعليقات الواردة في هذه المبادئ التوجيهية بشأن العلاج تخص HRS النوع 1 ما لم يتم النص على خلاف ذلك. بمجرد أن يتم التشخيص، ينبغي بدء العلاج مبكراً لمنع تقدم الفشل الكلوي. تشمل التدابير الداعمة العامة المراقبة الدقيقة للعلامات الحيوية، والاختبارات المعيارية للكبد والكلية، والتقييم السريري المتكرر علاوة على علاج المضاعفات المصاحبة للتشمع. ينبغي تجنب الإفراط في شرب السوائل وذلك لمنع الحمل الزائد من السوائل وظهور/تقدم نقص صوديوم الدم التخفيفي. ينبغي عدم إعطاء مدرات البول مستبقية البوتاسيوم بسبب خطر فرط بوتاسيوم الدم الشديد.

التوصيات المراقبة: ينبغي مراقبة مرضى HRS

النوع 1 بعناية. تشمل المعاملات التي ينبغي مراقبتها خرج البول، وتوازن السوائل، والضغط الشرياني، وكذا العلامات الحيوية المعيارية. ومثالياً، ينبغي مراقبة الضغط الوريدي المركزي للمساعدة مع علاج توازن السوائل ومنع الحمل الزائد للحجم. ويتم علاج المرضى بشكل أفضل عموماً في وحدة رعاية مركزة أو رعاية متوسطة (المستوى A1).

فحص الإنتان: ينبغي تحديد العدوى البكتيرية مبكراً بواسطة مزارع الدم والبول والسائل الاستسقياني، وأن تُعالج بالمضادات الحيوية. ينبغي أن يواصل المرضى الذين لا تظهر عليهم علامات عدوى أخذ مضادات حيوية اتقانية، إذا سبق وصفها. لا تتوفر بيانات عن استخدام المضادات الحيوية كعلاج تجريبي للعدوى غير المؤكدة بمرض HRS النوع 1 (المستوى C1).

استخدام محصرات البيتا (BB) (beta blockers): لا توجد بيانات بشأن ما إذا كان الأفضل إيقاف أم الاستمرار على BB لمرضى HRS النوع 1 الذين يأخذون هذه العقاقير للتوقية من النزف دوالي المنشأ (المستوى C1).

الاستعانة بالبزل: توجد القليل من البيانات عن استخدام البزل مع مرضى HRS النوع 1. ومع هذا، إذا عانى المرضى من استسقاء متوتر، يكون البزل كبير الحجم مع الألبومين مفيداً في التخفيف من تعب المرضى (المستوى B1).

استخدام مدرات البول: ينبغي إيقاف كل مدرات البول للمرضى عند التقييم الأولي وتشخيص HRS. ولا توجد بيانات تدعم استخدام فوروسيميد لمرضى HRS النوع 1 المستمر. ومع هذا، قد يكون فوروسيميد مفيداً للحفاظ على خرج البول وعلاج الحمل الزائد للحجم المركزي، إن وُجد. سيبرونولاكتون ممنوع بسبب فرط بوتاسيوم الدم الذي له خطر عالي مهدد للحياة (المستوى A1).

يوجد نوعان من HRS النوع 1 هو فشل كلوي حاد سريع التقدم عادة ما يظهر في علاقة مؤقتة مع عامل مؤثر لتدهور وظائف الكبد مع تدهور وظائف أعضاء أخرى. ويشيع حدوثه في التهاب الكبد الكحولي الحاد أو لدى مرضى تشمع المرحلة النهائية بعد أذى (إنثاني) عدوي مثل SBP، بالرغم من أنه يمكن أن يحدث لبعض المرضى في غياب أي أثر مسبب يمكن تحديده. تقليدياً، يتم تشخيص HRS النوع 1 فقط عندما يزيد كرياتينين المصل أكثر من 100% من خط الأساس إلى مستوى نهائي أكبر من 5.2 مجم/ديسيلتر (221 مليمول/لتر). يحدث HRS النوع 2 لمرضى الاستسقاء المقاوم للعلاج ووجود درجة ثابتة لكنها متوسطة من الفشل الكلوي الوظيفي، غالباً بدون احتباس صوديوم. وفي نهاية المطاف، قد تظهر على مرضى HRS النوع 2 HRS النوع 1 سواء عفويًا أو بعد عامل مؤثر مثل SBP [56]. أعاد المجتمع الكلوي مؤخرًا تسمية الفشل الكلوي الحاد بـ 'إصابة الكلية الحادة' (AKI) [193]. ومع هذا، يتطلب التطبيق والاستفادة من تصنيف AKI لدى مرضى التشمع تقييماً كاملاً في دراسات استباقية.

التوصيات: من المهم تشخيص HRS أو تحديد الأسباب الأخرى المعروفة للفشل الكلوي في التشمع مبكراً قدر المستطاع. تشمل أسباب الفشل الكلوي في التشمع التي ينبغي استبعادها قبل تشخيص HRS: نقص حجم الدم، والصدمة، والأمراض الكلوية المتنبية، والاستخدام المصاحب لعقاقير لها سمية كلوية. ينبغي الاشتباه في الأمراض الكلوية المتنبية إذا وُجدت نسبة بروتينات بولية أو ميكروهيماوريا معبرة، أو إذا أظهرت الموجات فوق الصوتية تغيرات غير طبيعية في حجم الكلية. تُعد الخزعة الكلوية هامة لهؤلاء المرضى للمساعدة على التخطيط للمزيد من العلاج، بما في ذلك الحاجة المحتملة لزراعة مشتركة للكبد والكلية (المستوى B1).

ينبغي تشخيص HRS بإظهار زيادة كبيرة في كرياتينين المصل واستبعاد الأسباب الأخرى المعروفة للفشل الكلوي. وللأغراض العلاجية، يتم عادةً تشخيص HRS فقط عندما يزيد كرياتينين المصل إلى أكبر من 133 مليمول/لتر (5.1 مجم/ديسيلتر). ويُعد القياس المتكرر لكرياتينين المصل بمرور الوقت، تحديداً للمرضى المحجوزين في المستشفى، مفيداً في التحديد المبكر لـ HRS (المستوى B1).

HRS مصنف إلى نوعين: HRS النوع 1 يتميز بضعف سريع ومتقدم في الوظائف الكلوية (زيادة في كرياتينين المصل تساوي أو أكبر من 100% مقارنةً بخط الأساس إلى مستوى أعلى من 5.2 مجم/ديسيلتر في أقل من أسبوعين)، و HRS النوع 2 يتميز بضعف مستقر أو أقل تقدماً في الوظائف الكلوية (المستوى A1).

1.1. الفيزيولوجيا المرضية للمتلازمة الكبدية الكلوية

توجد أربعة عوامل متورطة في الأمراض بـ HRS. وهي (1) ظهور توسع وعائي حشوي يسبب انخفاضاً في حجم الدم الشرياني الفاعل وانخفاضاً في متوسط الضغط الشرياني. (2) تنشيط الجهاز العصبي السمبثاوي ونظام الرينين أنجيوتنسين-الدوستيرون وهو ما يسبب تضيق أوعية كلوي وتحول في منحنى الانتظام الذاتي الكلوي [194]، وهو ما يجعل الدم الكلوي يتدفق بطريقة أكثر حساسية للتغيرات في متوسط الضغط الشرياني. (3) ضعف الوظائف القلبية بسبب ظهور اعتلال عضلة قلب تشمعي، وهو ما يؤدي إلى ضعف نسبي في الزيادة التعويضية في الخرج القلبي ثانوي للتوسع الوعائي. (4) تصنيع زائد للعديد من الوسائط الفعالة في الأوعية والذي قد يؤثر على تدفق الدم الكلوي أو ديناميكا دم الأوعية الدقيقة الكبيبية مثل الليكوترينات السيستينية، وثروميوكسان A2، و F₂-إيزوبروستين، وإندوثيلين-1، بالرغم من أن دور هذه العوامل في الأمراض HRS بـ

[218]. ولسوء الحظ فإن عدد المرضى الذين عولجوا بنورأدرينالين صغير أيضاً ولم يتم عمل دراسات مقارنة معشاة مع مجموعة ضابطة من المرضى الذين لا يحصلون على علاج مضيق للأوعية وذلك لتقييم فعاليته.

تم إجراء القليل من الدراسات عن الوقاية من HRS. أظهر علاج قصير المدى (4 أسابيع) بينتوكسيفيلين (400 مجم ثلاث مرات في اليوم) في دراسة مزدوجة التعمية معشاة أنه بقي من ظهور HRS بالنسبة لمرضى التهاب الكبد الكحولي الشديد [219]. وفي دراسة أحدث، لم يكن العلاج طويل المدى بينتوكسيفيلين مصحوباً بمعدل بقاء على قيد الحياة أحسن وإنما بمعدل أقل لبعض مضاعفات التشمع، بما في ذلك الفشل الكلوي، بالرغم من أن هذه لم تكن هي نقطة النهاية الرئيسة للدراسة [220]. توجد حاجة لمزيد من الدراسات لتقييم فائدة بينتوكسيفيلين في الوقاية من HRS لمرضى التشمع. أخيراً، كما سبق الذكر، أظهرت دراسة مزدوجة التعمية معشاة أن نورفلوكساسين (400 ملجم/اليوم) قلل من حدوث HRS في التشمع المتقدم [156].

1.3.2.2. التحويلات البابية المجموعية داخل الكبد. تم الإبلاغ عن أن التحويلات البابية المجموعية داخل الكبد (TIPS) تحسن الوظائف الكلوية لمرضى HRS النوع 1 [221، 77]. ومع هذا فإن قابلية تطبيق TIPS في هذه الحالة محدودة جداً لأن لدى العديد من المرضى موانع لاستخدام TIPS. توجد حاجة لمزيد من الدراسات لتقييم استخدام TIPS لمرضى HRS النوع 1. أظهرت TIPS أنها تحسن أيضاً الوظائف الكلوية والسيطرة على الاستسقاء لدى مرضى HRS النوع 2 [90]. ومع هذا، لم تتم مقارنة TIPS على وجه التحديد بالعلاج الطبي المعياري على هؤلاء المرضى الآخرين.

1.3.2.3. علاج الاستبدال الكلوي. تم استخدام كلاً من الديال الدموي أو ترشيح الدم الوريدي المستمر لعلاج مرضى HRS النوع 1 [222، 223]. ومع هذا فإن المعلومات المنشورة شحيحة جداً ولم يتم في أغلب الدراسات تفريق مرضى HRS النوع 1 عن مرضى الفشل الكلوي لأسباب أخرى. علاوة على هذا، لم يتم الإبلاغ عن دراسات مقارنة بين علاج الاستبدال الكلوي وطرق العلاج الأخرى، مثل العقاقير مضيقية الأوعية. الظروف التي تستدعي علاجاً فورياً بالاستبدال الكلوي، مثل فرط بوتاسيوم الدم الشديد والحمض الأيضي وزيادة حمل حجم الدم، غير شائعة بين مرضى HRS النوع 1، وتحديدًا في المراحل المبكرة. توجد تقارير متفرقة ودراسة معشاة صغيرة تقترح أن ما يسمى بـ 'نظم دعم الكبد الصناعية'، سواء نظام إعادة تدوير الممتزات الجزيئية (MARS) أو بروميثيوس، قد تكون لها تأثيرات مفيدة لمرضى HRS النوع 1 [224، 225]. ومع هذا، ينبغي أن يستمر النظر إلى هذه الطرق باعتبارها بحثية إلى أن تتوفر مزيد من البيانات.

1.3.2.4. زراعة الكبد. زراعة الكبد هي العلاج المختار لكلاً من HRS النوع 1 والنوع 2، وذلك بمعدلات بقاء على قيد الحياة تبلغ حوالي 65% في مرضى HRS النوع 1 [226]. يرجع معدل البقاء الأقل مقارنةً بمرضى التشمع بدون HRS إلى حقيقة أن الفشل الكلوي هو مؤشر رئيسي للنتائج الضعيفة بعد الزراعة. علاوة على هذا، لمرضى HRS النوع 1 معدل وفيات عالي أثناء التواجد في قائمة الانتظار وينبغي مثاليًا إعطاؤهم أولوية للزراعة. يبدو أنه لا توجد ميزة لاستخدام الزراعة المشتركة للكبد والكلية مقابل زراعة الكبد منفردًا بالنسبة لمرضى HRS، مع الاستثناء المحتمل لأولئك المرضى الذين ظلوا تحت علاج دعم كلوي مطول (أكثر من 12 أسبوع) [227، 228].

1.3.2.1. العلاجات المحددة

1.3.2.1. العلاج بالعقاقير. الطريقة الأكثر فعالية المتاحة حاليًا هي أخذ العقاقير مضيقية الأوعية. ومن بين مضيقيات الأوعية المستخدمة، التي تم بحثها بشكل مكثف أكثر، نظائر فازوبريسين وتحديدًا تيرليبريسين [195، 201-209]. والمبرر لاستخدام نظائر فازوبريسين لعلاج HRS هو تحسين وظائف الدورة الدموية المضغفة بشكل ملحوظ عن طريق إحداث تضيق أوعية للطبقة الوعائية الحشوية المتوسعة بشدة وزيادة الضغط الشرياني [210، 211]. أظهر عدد كبير من الدراسات، المعشاة وغير المعشاة، أن تيرليبريسين يحسن الوظائف الكلوية لدى مرضى HRS النوع 1. والعلاج فعال في 40-50% من المرضى، تقريبًا (مراجع في [195، 210]). لا يوجد جدول جرعات معياري لأخذ تيرليبريسين بسبب نقص دراسات تحديد الجرعة. يبدأ تيرليبريسين عموماً بجرعة تبلغ 1 مجم/4-6 ساعات وتزيد إلى حد أقصى يبلغ 2 مجم/4-6 ساعات إذا لم يحدث انخفاض في كرياتينين المصل بمقدار 25% على الأقل مقارنةً بقيمة خط الأساس في اليوم 3 من العلاج. يستمر العلاج إلى أن ينخفض كرياتينين المصل لأقل من 5.1 مجم/ديسيلتر (133 مليمول/لتر)، وعادةً حوالي 1-1.2 مجم/ديسيلتر (88-106 مليمول/لتر). عموماً ما تتميز الاستجابة للعلاج بانخفاض تقدمي بطيء في كرياتينين المصل (إلى أقل من 5.1 مجم/ديسيلتر - 133 مليمول/لتر)، وزيادة في الضغط الشرياني، وحجم البول، وتركيز صوديوم المصل. متوسط الوقت للاستجابة 14 يوم وعادةً ما يعتمد على كرياتينين المصل قبل العلاج، فيكون الوقت أقصر بالنسبة لمرضى كرياتينين مصل خط الأساس الأقل [212]. يكون بيليروبين المصل الأقل من 10 مجم/ديسيلتر قبل العلاج وزيادة متوسط الضغط الشرياني الأكبر من 5 ملم زئبق في اليوم 3 من العلاج مصحوبًا باحتمالية عالية للاستجابة للعلاج [212]. الانتكاس بعد سحب العلاج غير شائع كما أن العلاج بتيرليبريسين فعال عموماً. الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً للعلاج هي المضاعفات القلبية الوعائية أو الإقفارية، وهي التي تم الإبلاغ عنها لدى متوسط 12% من المرضى المعالجين [195، 210]. ومن المهم التأكيد على أن أغلب الدراسات استبعدت المرضى الذين لديهم حالات قلبية وعائية أو إقفارية شديدة معروفة. في أغلب الدراسات، تم إعطاء تيرليبريسين في توليفة مع ألومين (1 جرام/كجم في اليوم 1 متبوع بـ 40 جرام/اليوم) لتحسين فعالية العلاج على وظائف الدورة الدموية [213].

أظهر العلاج بتيرليبريسين أنه يحسن معدل البقاء على قيد الحياة في بعض الدراسات دون غيرها. أظهرت مراجعة منهجية حديثة لدراسات معشاة تستخدم تيرليبريسين إضافة إلى مضيقيات أوعية أخرى أن العلاج بتيرليبريسين يحسنه معدل أحسن للبقاء على قيد الحياة قصير المدى [214]. استبعدت أغلب التجارب السريرية على استخدام تيرليبريسين مرضى الإنتان المستمر. وفعالية تيرليبريسين في علاج HRS مع إنتان مصاحب غير معروفة. أخيراً، يكون العلاج بتيرليبريسين لمرضى HRS النوع 2 مصحوباً أيضاً بتحسين الوظائف الكلوية [209، 215]. ومع هذا، لا تزال المعلومات محدودة بشأن استخدام تيرليبريسين لهؤلاء المرضى.

تشمل مضيقيات الأوعية غير نظائر فازوبريسين التي تم استخدامها في علاج HRS النوع 1 نورأدرينالين وميدودرين زائد اوكتريوتيد، وكلاهما في توليفة مع ألومين. يتم إعطاء ميدودرين فموياً بجرعات تبدأ من 5.2 إلى 75 مجم/8 ساعات و اوكتريوتيد 100 مجم/8 ساعات بالحقن تحت الجلد، مع

الزيادة إلى 5.12 مجم/8 ساعات و 200 مجم/8 ساعات، على التوالي، إذا لم يظهر تحسن في الوظائف الكلوية. بالرغم من أن هذه الطريقة أثبتت أنها تحسن الوظائف الكلوية إلا أن عدد المرضى الذين تم الإبلاغ عن استخدامهم لهذا العلاج صغير جداً [216، 217]. يتم أخذ نورأدرينالين (3-5.0 مجم/الساعة) حقن وريدي مستمر ويتم زيادة الجرعة للحصول على زيادة في الضغط الشرياني وكذا تحسين الوظائف الكلوية لمرضى HRS النوع 1

المبادئ التوجيهية للممارسة السريرية

الوعائي بزراعة الكبد وحده. مرضى HRS الذين لا يستجيبون للعلاج رافع الضغط الوعائي، والذين يحتاجون دعم كلوي، ينبغي أن يتم علاجهم عمومًا بزراعة الكبد وحده، حيث ستحقق الأغلبية شفاءً لوظائف الكلية بعد زراعة الكبد. توجد مجموعة فرعية من المرضى يحتاجون دعم كلوي مطول (أكثر من 12 أسبوع)، وهذه هي المجموعة التي ينبغي التفكير لها في زراعة الكبد والكلية (المستوى 2ب).

الوقاية من المتلازمة الكبدية الكلوية

ينبغي علاج مرضى SBP بالبومين وريدي حيث أنه ثبتت قدرته على خفض معدل الإصابة بـ HRS وتحسين معدل البقاء على قيد الحياة (المستوى A1).

توجد بعض البيانات التي تقترح أن العلاج ببنتوكسيفيلين يقلل من الإصابة بـ HRS لمرضى التهاب الكبد الكحولي الشديد والتشمع المتقدم، وأن العلاج بنورفلوكساسين يقلل من الإصابة بـ HRS في التشمع المتقدم، على التوالي. وتوجد حاجة لمزيد من الدراسات (المستوى 2ب).

شكر

يود الكتاب أن يشكروا نيكي فان بيركل على عملها الرائع في تحضير المخطوطة.

إفصاح: حصل كيفن مورر على منحة/دعم بحث من أوتسوكا. وقد عمل كمستشار للشركة وتم الدفع له مقابل خدمات استشارته.

المراجع

- 1] Ginès P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:122-128.
- 2] Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:481-488.
- 3] Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-1157.
- 4] Møller S, Henriksen JH. The systemic circulation in cirrhosis. In: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier RW, editors. *Ascites and renal dysfunction in liver disease*. Malden: Blackwell; 2005. p. 139-155.
- 5] Henriksen JH, Møller S. Alterations of hepatic and splanchnic microvascular exchange in cirrhosis: local factors in the formation of ascites. In: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier RW, editors. *Ascites and renal dysfunction in liver disease*. Malden: Blackwell; 2005. p. 174-185.
- 6] Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:26-42.
- 7] Guevara M, Cárdenas A, Uriz J, Ginès P. Prognosis in patients with cirrhosis and ascites. In: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier RW, editors. *Ascites and renal dysfunction in liver disease: pathogenesis, diagnosis and treatment*. Malden: Blackwell; 2005. p. 260-270.
- 8] Runyon BAPractice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 2004;39:841-855.
- 9] Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, et al. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992;117:215-220.
- 10] Rimola A, Gracia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *International Ascites Club. J Hepatol* 2000;32:142-153.
- 11] Moore KP, Wong F, Ginès P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38:258-266.
- 12] Llach J, Ginès P, Arroyo V, et al. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology* 1988;94:482-487.

بالرغم من أنه لم يخضع للدراسة إلا أن العلاج الاستباقي لـ HRS قبل الزراعة (أي بمضيق الأوعية) يمكن أن يحسن النتائج بعد الزراعة [229]. ينبغي لخفض مستويات كرياتينين المصل بعد العلاج والانخفاض المرتبط به في مقياس MELD أن لا يغير قرار عمل زراعة الكبد حيث أن الإندار بعد التعافي من HRS النوع 1 يظل ضعيفًا. **التوصيات: علاج المتلازمة الكبدية الكلوية من النوع 1**

ينبغي التفكير في العلاج بالعقاقير للمتلازمة الكبدية الكلوية وذلك بتيرليبريسين (1 مجم/4-6 ساعات بلعة وريدية) في توليفة مع البومين باعتباره العامل العلاجي كخط أول لـ HRS النوع 1. وهدف العلاج هو تحسين وظائف الكلى بما يكفي لخفض كرياتينين المصل إلى أقل من 133 مليمول/لتر (5.1 مجم/ديسيلتر) (استجابة كاملة). إذا لم ينخفض كرياتينين المصل (25% على الأقل بعد 3 أيام، ينبغي زيادة جرعة تيرليبريسين بطريقة تدريجية إلى حد أقصى يبلغ 2 مجم/4 ساعات. بالنسبة للمرضى ذوي الاستجابة الجزئية (لا ينخفض كرياتينين المصل أقل من 133 مليمول/لتر) أو المرضى الذين ليس لديهم انخفاض في كرياتينين المصل، ينبغي إيقاف العلاج خلال 14 يوم (المستوى A1).

تشمل موانع استخدام العلاج تيرليبريسين الأمراض القلبية الوعائية الإقفارية. ينبغي أن يراقب بعناية المرضى الذين يحصلون على تيرليبريسين لتوقي ظهور اضطرابات نظم قلبي أو علامات إقفار حشوي أو إصبعي، وزيادة حمل السوائل، وأن يتم تعديل أو إيقاف العلاج وفقًا لذلك. انتكاس HRS النوع 1 بعد إيقاف العلاج تيرليبريسين غير شائع نسبيًا. ينبغي تكرار العلاج بتيرليبريسين وكثيرًا ما يكون ناجحًا (المستوى A1).

تشمل علاجات تيرليبريسين البديلة المحتملة نورابيفرين أو ميدودرين زاند اوكتريوتيد، وكلاهما بمصاحبة البومين، لكن المعلومات المتعلقة باستخدام هذه العقاقير لمرضى HRS النوع 1 محدودة للغاية (المستوى B1).

العلاج غير الدوائي لمتلازمة الاعتلال الكبدية الكلوي من النوع 1: بالرغم من أن إدخال TIPS قد يحسن وظائف الكلى لبعض المرضى، لا تتوفر بيانات كافية تدعم استخدام TIPS كعلاج لمرضى HRS النوع 1.

قد يكون علاج استبدال الكلية مفيدًا للمرضى الذين لا يستجيبون للعلاج مضيق الأوعية، والذين يستوفون معايير الدعم الكلوي. تتوفر بيانات محدودة للغاية عن نظم دعم الكبد الصناعية، وتوجد حاجة لمزيد من الدراسات قبل التوصية باستخدامها في الممارسة السريرية (المستوى B1).

علاج المتلازمة الكبدية الكلوية من النوع 2

يُعد تيرليبريسين زاند ألبومين فعالاً في 60%-70% من مرضى HRS النوع 2. وتوجد بيانات غير كافية عن تأثير هذا العلاج على النتائج السريرية (المستوى B1).

زراعة الكبد

زراعة الكبد هي العلاج الأفضل لكلاً من HRS النوع 1 والنوع 2. ينبغي علاج HRS قبل زراعة الكبد، حيث أن هذا قد يحسن النتائج التالية لزراعة الكبد (المستوى A1).

ينبغي معالجة مرضى HRS الذين يستجيبون للعلاج رافع الضغط

- [13] Caregario L, Menon F, Angeli P, et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med* 1994;154:201–205.
- [14] Heuman DM, Abou-assi SG, Habib A, et al. Persistent ascites and low sodium identify patients with cirrhosis and low MELD score who are at high risk for early death. *Hepatology* 2004;40:802–810.
- [15] Ring-Larsen H, Henriksen JH, Wilken C, et al. Diuretic treatment in decompensated cirrhosis and congestive heart failure: effect of posture. *Br Med J* 1986;292:1351–1353.
- [16] Gatta A, Angeli P, Caregario L, Menon F, Sacerdoti D, Merkel C. A pathophysiological interpretation of unresponsiveness to spironolactone in a stepped-care approach to the diuretic treatment of ascites in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1991;14:231–236.
- [17] Bernardi M, Laffi G, Salvagnini M, et al. Efficacy and safety of the stepped care medical treatment of ascites in liver cirrhosis: a randomized controlled clinical trial comparing two diets with different sodium content. *Liver* 1993;13:156–162.
- [18] Gauthier A, Levy VG, Quinton A. Salt or not salt in the treatment of cirrhotic ascites: a randomized study. *Gut* 1986;27:705–709.
- [19] Angeli P, Gatta A, Caregario L, et al. Tubular site of renal sodium retention in ascitic liver cirrhosis evaluated by lithium clearance. *Eur J Clin Invest* 1990;20:111–117.
- [20] Angeli P, De Bei E, Dalla Pria M, et al. Effects of amiloride on renal lithium handling in nonazotemic ascitic cirrhotic patients with avid sodium retention. *Hepatology* 1992;15:651–654.
- [21] Bernardi M, Servadei D, Trevisani F, et al. Importance of plasma aldosterone concentration on natriuretic effect of spironolactone in patients with liver cirrhosis and ascites. *Digestion* 1985;31:189–193.
- [22] Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, et al. Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1984;84:961–968.
- [23] Angeli P, Dalla Pria M, De Bei E, et al. Randomized clinical study of the efficacy of amiloride and potassium canrenoate in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1994;19:72–79.
- [24] Angeli P, Fasolato S, Mazza E, et al. Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in nonazotemic patients with cirrhosis: results of an open randomized clinical trial. *Gut* 2010;59:98–104.
- [25] Santos J, Planas R, Pardo A, et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. *J Hepatol* 2003;39:187–192.
- [26] Bernardi M. Optimum use of diuretics in managing ascites in patients with cirrhosis. *Gut* 2010;59:10–11.
- [27] Shear LS, Ching S, Gabuzda GJ. Compartmentalization of ascites and edema in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1970;282:1391–1395.
- [28] Marchesini G, Bianchi GP, Amodio P, et al. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2001;120:170–178.
- [29] Angeli P, Albino G, Carraro P, et al. Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a causal relationship. *Hepatology* 1996;23:264–273.
- [30] Ginès P, Arroyo V, Quintero E, et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1987;92:234–241.
- [31] Ginès P, Tito LV, Arroyo V, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;94:1493–1502.
- [32] Salerno F, Badalamenti S, Incerti P, et al. Repeated paracentesis and i.v. albumin infusion to treat “tense ascites” in cirrhotic patients: a safe alternative therapy. *J Hepatol* 1987;5:102–108.
- [33] Fassio E, Terg R, Landeira G, Abecasis R, Salemne M, Podesta A, et al. Paracentesis with dextran 70 vs. paracentesis with albumin in cirrhosis with tense ascites. Results of a randomized study. *J Hepatol* 1992;14:310–316.
- [34] Acharya SK, Balwinder S, Padhee AK, et al. Large-volume paracentesis and intravenous dextran to treat tense ascites. *J Clin Gastroenterol* 1992;14:31–35.
- [35] Solà R, Vila MC, Andreu M, et al. Total paracentesis with dextran 40 vs. diuretics in the treatment of ascites in cirrhosis: a randomized controlled study. *J Hepatol* 1994;20:282–288.
- [36] Ginès A, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A, et al. Randomized controlled trial comparing albumin, dextran-70 and polygelin in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996;111:1002–1010.
- [37] Pache I, Bilodeau M. Severe hemorrhage following abdominal paracentesis for ascites in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:525–529.
- [38] Pozzi M, Osculati G, Boari G, et al. Time course of circulatory and humoral effects of rapid total paracentesis in cirrhotic patients with tense, refractory ascites. *Gastroenterology* 1994;106:709–719.
- [39] Ruiz del Arbol L, Monescillo A, Jimenez W, et al. Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:579–586.
- [40] Sola-Vera J, Miñana J, Ricart E, et al. Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 2003;37:1147–1153.
- [41] Moreau R, Valla DC, Durand-Zaleski I, et al. Comparison of outcome in patients with cirrhosis and ascites following treatment with albumin or a synthetic colloid: a randomised controlled pilot trial. *Liver Int* 2006;26:46–54.
- [42] Panos MZ, Moore K, Vlavianos P, Chambers JB, Anderson JV, et al. Single, total paracentesis for tense ascites: sequential hemodynamic changes and right atrial size. *Hepatology* 1990;11:662–667.
- [43] Brunkhorst FM, Angel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125–139.
- [44] Christidis C, Mal F, Ramos J, et al. Worsening of hepatic dysfunction as a consequence of repeated hydroxyethylstarch infusions. *J Hepatol* 2001;35:726–732.
- [45] Fernández-Esparrach G, Guevara M, Sort P, et al. Diuretic requirements after therapeutic paracentesis in non-azotemic patients with cirrhosis. A randomized double-blind trial of spironolactone versus placebo. *J Hepatol* 1997;26:614–620.
- [46] Lin CH, Shih FY, Ma MH, Chiang WC, Yang CW, Ko PC. Should bleeding tendency deter abdominal paracentesis? *Dig Liver Dis* 2005;37:946–951.
- [47] Boyer TD, Reynolds TB. Effect of indomethacin and prostaglandin A1 on renal function and plasma renin activity in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1979;77:215–222.
- [48] Clària J, Kent JD, Lopez-Parra M, et al. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in nonazotemic patients with cirrhosis and ascites. *Hepatology* 2005;41:579–587.
- [49] Pariente EA, Bataille C, Bercoff E, Lebrec D. Acute effects of captopril on systemic and renal hemodynamics and on renal function in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 1985;88:1255–1259.
- [50] Gentilini P, Romanelli RG, La Villa G, et al. Effects of low-dose captopril on renal haemodynamics and function in patients with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1993;104:588–594.
- [51] Albillos A, Lledo JL, Rossi I, et al. Continuous prazosin administration in cirrhotic patients: effects on portal hemodynamics and on liver and renal function. *Gastroenterology* 1995;109:1257–1265.
- [52] Llach J, Ginès P, Arroyo V, et al. Effect of dipyrindamole on kidney function in cirrhosis. *Hepatology* 1993;17:59–64.
- [53] Cabrera J, Arroyo V, Ballesta AM, et al. Aminoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis. Value of urinary beta 2-microglobulin to discriminate functional renal failure from acute tubular damage. *Gastroenterology* 1982;82:97–105.
- [54] Haupel H, Bynum GD, Zamora E, El-Serag HB. Risk factors for the development of renal dysfunction in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2206–2210.
- [55] Guevara M, Fernández-Esparrach G, Alessandria C, et al. Effects of contrast media on renal function in patients with cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2004;40:646–651.
- [56] Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:164–176.
- [57] Salerno F, Borroni G, Moser P, Badalamenti S, Cassara L, Maggi A, et al. Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. *Am J Gastroenterol* 1993;88:514–519.
- [58] Guardiola J, Baliellas C, Xiol X, Fernandez EG, Ginès P, Ventura P, et al. External validation of a prognostic model for predicting survival of cirrhotic patients with refractory ascites. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2374–2378.
- [59] Moreau R, Deleuge P, Pessione F, Hillaire S, Durand F, Lebrec D, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Int* 2004;24:457–464.
- [60] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464–470.
- [61] Durand F, Valla D. Assessment of prognosis in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:110–122.
- [62] Silberhumer GR, Hetz H, Rasoul-Rockenschaub S, et al. Is MELD score sufficient to predict not only death on waiting list, but also post-transplant survival? *Transpl Int* 2006;19:275–281.
- [63] O’Leary JG, Lepe R, Davis GL. Indications for liver transplantation. *Gastroenterology* 2008;134:1764–1766.

Clinical Practice Guidelines

- [64] Kim WR, Biggins SW, Krmers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008;359:1018–1026.
- [65] Luca A, Angermayr B, Bertolini G, et al. An integrated MELD model including serum sodium and age improves the prediction of early mortality in patients with cirrhosis. *Liver Transpl* 2007;13:1174–1180.
- [66] Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut* 2006;55:vi1–vi12.
- [67] Boyer TD, Haskal ZJ. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. *Hepatology* 2005;41:386–400.
- [68] Ochs A, Rossle M, Haag K, Hauenstein KH, Deibert P, Siegerstetter V, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. *N Engl J Med* 1995;332:1192–1197.
- [69] Wong F, Sniderman K, Liu P, Allidina Y, Sherman M, Blendis L. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: effects on hemodynamics and sodium homeostasis in cirrhosis and refractory ascites. *Ann Intern Med* 1995;122:816–822.
- [70] Sanyal AJ, Freedman AM, Luketic VA, Purdum PP, Shiffman ML, Demeo J, et al. The natural history of portal hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Gastroenterology* 1997;112:889–898.
- [71] Quiroga J, Sangro B, Nunez M, Bilbao I, Longo J, Garcia-Villarreal L, et al. Transjugular intrahepatic portal-systemic shunt in the treatment of refractory ascites: effect on clinical, renal, humoral, and hemodynamic parameters. *Hepatology* 1995;21:986–994.
- [72] Colombato IA, Spahr L, Martinet JP, Dufresne MP, Lafortune M, Fenyves D, et al. Haemodynamic adaptation two months after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in cirrhotic patients. *Gut* 1996;39:600–604.
- [73] Huonker M, Schumacher YO, Ochs A, Sorichter S, Keul J, Rössle M. Cardiac function and haemodynamics in alcoholic cirrhosis and effects of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt. *Gut* 1999;44:743–748.
- [74] Merli M, Valeriano V, Funaro S, Attili AF, Masini A, Efrati C, et al. Modifications of cardiac function in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Am J Gastroenterol* 2002;97:142–148.
- [75] Lotterer E, Wengert A, Fleig WE. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: short-term and long-term effects on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1999;29:632–639.
- [76] Wong F, Sniderman K, Liu P, Blendis L. The mechanism of the initial natriuresis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gastroenterology* 1997;112:899–907.
- [77] Guevara M, Ginès P, Bandi JC, Gilibert R, Sort P, Jimenez W, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998;28:416–422.
- [78] Gerbes AL, Gulberg V, Waggershauser T, Holl J, Reiser M. Renal effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhosis: comparison of patients with ascites, with refractory ascites, or without ascites. *Hepatology* 1998;28:683–688.
- [79] Rössle M, Ochs A, Gulberg V, Siegerstetter V, Holl J, Deibert P, et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000;342:1701–1707.
- [80] Gülberg V, Liss I, Bilzer M, Waggershauser T, Reiser M, Gerbes AL. Improved quality of life in patients with refractory or recidivant ascites after insertion of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Digestion* 2002;66:127–130.
- [81] Plauth M, Schutz T, Buckendahl DP, et al. Weight gain after transjugular intrahepatic portosystemic shunt is associated with improvement in body composition in malnourished patients with cirrhosis and hypermetabolism. *J Hepatol* 2004;40:228–233.
- [82] Campbell MS, Brensinger CM, Sanyal AJ, et al. Quality of life in refractory ascites: transjugular intrahepatic portal-systemic shunting versus medical therapy. *Hepatology* 2005;42:635–640.
- [83] Gur C, Ilan Y, Shibolet O. Hepatic hydrothorax: pathophysiology, diagnosis and treatment – review of the literature. *Liver Int* 2004;24:281–284.
- [84] Gordon FD, Anastopoulos HT, Crenshaw W, et al. The successful treatment of symptomatic, refractory hepatic hydrothorax with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Hepatology* 1997;25:1366–1369.
- [85] Siegerstetter V, Deibert P, Ochs A, Olschewski M, Blum HE, Rossle M. Treatment of refractory hepatic hydrothorax with transjugular intrahepatic portosystemic shunt: long-term results in 40 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:529–534.
- [86] Wilputte JY, Goffette P, Zech F, Godoy-Gepert A, Geubel A. The outcome after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for hepatic hydrothorax is closely related to liver dysfunction: a long-term study in 28 patients. *Acta Gastroenterol Belg* 2007;70:6–10.
- [87] Riggio O, Angeloni S, Saluatori FM, De Santis A, Cerini F, Farcomeni A, et al. Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2738–2746.
- [88] Casado M, Bosch J, Garcia-Pagan JC, Bru C, Bañares R, Bandi JC, et al. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology* 1998;114:1296–1303.
- [89] Lebrec D, Giuili N, Hadengue A, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. *J Hepatol* 1996;25:135–144.
- [90] Ginès P, Uriz J, Calahorra B, Garcia-Tsao G, AL ET. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002;123:1839–1847.
- [91] Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, et al. The North American study for the treatment of refractory ascites. *Gastroenterology* 2003;124:634–641.
- [92] Salerno F, Merli M, Riggio O, et al. Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatology* 2004;40:629–635.
- [93] Albillos A, Bañares R, Gonzalez M, Catalina MV, Molinero LM. A meta-analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis for refractory ascites. *J Hepatol* 2005;43:990–996.
- [94] Deltenre P, Mathurin P, Dharancy S, Moreau R, Bulois P, Henrion J, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in refractory ascites: a meta-analysis. *Liver Int* 2005;25:349–356.
- [95] D'Amico G, Luca A, Morabito A, Miraglia R, D'Amico M. Uncovered transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2005;129:1282–1293.
- [96] Saab S, Nieto JM, Lewis SK, Runyon BA. TIPS versus paracentesis for cirrhotic patients with refractory ascites. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004889.
- [97] Salerno F, Camma C, Enea M, Rossle M, Wong F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2007;133:825–834.
- [98] Singh V, Dheerendra PC, Singh B, et al. Midodrine versus albumin in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotics: a randomized pilot study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1399–1405.
- [99] Angeli P, Volpin R, Piovano D, et al. Acute effects of the oral administration of midodrine, an alpha-adrenergic agonist, on renal hemodynamics and renal function in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1998;28:937–943.
- [100] Krag A, Møller S, Henriksen JH, Holstein-Rathlou NH, Larsen FS, Bendtsen F. Terlipressin improves renal function in patients with cirrhosis and ascites without hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2007;46:1863–1871.
- [101] Ginès P, Wong F, Watson M, Ruiz-Del-Arbol L, Bilic A, Dobru D. Effects of satavaptan, a selective vasopressin V2 receptor antagonist, on ascites and serum sodium in cirrhosis with hyponatremia. *Hepatology* 2008;48:204–213.
- [102] Ginès P, Wong F, Watson H, Terg R, Bruha R, Zarski P, et al. Clinical trial: short term effects of combination of satavaptan, a selective vasopressin V2 receptor antagonist, and diuretics on ascites in patients with cirrhosis without hyponatremia – a randomized, double blind, placebo controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:834–845.
- [103] Wong F, Ginès P, Watson H, Horsmans Y, Angeli P, Gow P, et al. Effects of a selective vasopressin V2 receptor antagonist, satavaptan, on ascites recurrence after paracentesis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:283–290.
- [104] Wong F, Bernardi M, Horsmans Y, Cabrijan Z, Watson H, Ginès P. Effects of satavaptan, an oral vasopressin V2 receptor antagonist, on management of ascites and morbidity in liver cirrhosis in a long-term, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2009;50:S42–S43.
- [105] Cally WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993;18:353–358.
- [106] Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35:140–148.
- [107] Wong F, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G, et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut* 2005;54:718–725.
- [108] Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2001;120:726–748.
- [109] Noursbaum JB, Cadranel JF, Nahon P, Nguyen Khac E, Moreau R, Thévenot T, et al. Diagnostic accuracy of the Multistix 8 SG® reagent strip in diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2007;45:1275–1281.

- [110] Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology* 2003;37:897–901.
- [111] Plessier A, Denninger MA, Consigny Y, Pessione F, Francoz C, Durand F, et al. Coagulation disorders in patients with cirrhosis and severe sepsis. *Liver Int* 2003;23:440–448.
- [112] Guarner C, Soriano G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Semin Liver Dis* 1997;17:203–217.
- [113] Angeloni S, Nicolini G, Merli M, Nicolao F, Pinto G, Aronne T, et al. Validation of automated blood cell counter for the determination of polymorphonuclear cell count in the ascitic fluid of cirrhotic patients with or without spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1844–1848.
- [114] Nguyen Khac E, Cadranet JF, Thévenot T, Nousbaum JB. Review article: utility of reagent strips in diagnosis of infected ascites in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:282–288.
- [115] Runyon BA, Hoefs JC. Culture-negative neutrocytic ascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1984;4:1209–1211.
- [116] Terg R, Levi D, Lopez P, Rafaelli C, Rojter S, Abecasis R, et al. Analysis of clinical course and prognosis of culture-positive spontaneous bacterial peritonitis and neutrocytic ascites. Evidence of the same disease. *Dig Dis Sci* 1992;37:1499–1504.
- [117] Xiol X, Castellví JM, Guardiola J, Sesé E, Castellote J, Perelló A, et al. Spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients: a prospective study. *Hepatology* 1996;23:719–723.
- [118] Felisart J, Rimola A, Arroyo V, Pérez-Ayuso RM, Quintero E, Ginès P, et al. Cefotaxime is more effective than is ampicillin–tobramycin in cirrhotics with severe infections. *Hepatology* 1985;5:457–462.
- [119] Rimola A, Salmerón JM, Clemente G, Rodrigo L, Obrador A, Miranda ML, et al. Two different dosages of cefotaxime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: results of a prospective, randomized, multicenter study. *Hepatology* 1995;21:674–679.
- [120] Navasa M, Follo A, Llovet JM, Clemente G, Vargas V, Rimola A, et al. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1996;111:1011–1017.
- [121] Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz del Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403–409.
- [122] Ricart E, Soriano G, Novella MT, Ortiz J, Sàbat M, Kolle L, et al. Amoxicillin–clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2000;32:596–602.
- [123] Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, Akriviadis EA, Montano AA. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology* 1991;100:1737–1742.
- [124] Terg R, Cobas S, Fassio E, Landeira G, Ríos B, Vasen W, et al. Oral ciprofloxacin after a short course of intravenous ciprofloxacin in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis: results of a multicenter, randomized study. *J Hepatol* 2000;33:564–569.
- [125] Angeli P, Guarda S, Fasolato S, Miola E, Craighero R, Piccolo F, et al. Switch therapy with ciprofloxacin vs. intravenous ceftazidime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: similar efficacy at lower cost. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:75–84.
- [126] Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Fornis X, Francitorra A, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994;20:1495–1501.
- [127] Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, Maresio G, Zola E, Mazza E, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology* 2007;45:223–229.
- [128] Navasa M, Follo A, Filella X, Jiménez W, Francitorra A, Planas R, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology* 1998;27:1227–1232.
- [129] Sigal SH, Stanca CM, Fernandez J, Arroyo V, Navasa M. Restricted use of albumin for spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 2007;56:597–599.
- [130] Terg R, Gadano A, Cartier M, Casciato P, Lucero R, Muñoz A, et al. Serum creatinine and bilirubin predict renal failure and mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis: a retrospective study. *Liver Int* 2009;29:415–419.
- [131] Fernández J, Monteagudo J, Bargallo X, Jiménez W, Bosch J, Arroyo V, et al. A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2005;42:627–634.
- [132] Rimola A, Bory F, Teres J, Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Rodés J. Oral, nonabsorbable antibiotics prevent infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1985;5:463–467.
- [133] Bleichner G, Boulanger R, Squara P, Sollet JP, Parent A. Frequency of infections in cirrhotic patients presenting with acute gastrointestinal haemorrhage. *Br J Surg* 1986;73:724–726.
- [134] Soriano G, Guarner C, Tomas A, Villanueva C, Torras X, González D, et al. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1992;103:1267–1272.
- [135] Blaise M, Pateron D, Trinchet JC, Levacher S, Beaugrand M, Porriat JL. Systemic antibiotic therapy prevents bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1994;20:34–38.
- [136] Bernard B, Cadranet JF, Valla D, Escolano S, Jarlier V, Opolon P. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. *Gastroenterology* 1995;108:1828–1834.
- [137] Pauwels A, Mostefa-Kara N, Debenes B, Degoutte E, Levy VG. Systemic antibiotic prophylaxis after gastrointestinal hemorrhage in cirrhotic patients with a high risk of infection. *Hepatology* 1996;24:802–806.
- [138] Deschenes M, Villeneuve JP. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2193–2197.
- [139] Bernard B, Grange JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999;29:1655–1661.
- [140] Hsieh WJ, Lin HC, Hwang SJ, Hou MC, Lee FY, Chang FY, et al. The effect of ciprofloxacin in the prevention of bacterial infection in patients with cirrhosis after upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1998;93:962–966.
- [141] Hou MC, Lin HC, Liu TT, Kuo BI, Lee FY, Chang FY, et al. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:746–753.
- [142] Goulis J, Armonis A, Patch D, Sabin C, Greenslade L, Burroughs AK. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 2007;27:1207–1212.
- [143] Vivas S, Rodríguez M, Palacio MA, Linares A, Alonso JL, Rodrigo L. Presence of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients is independently associated with early mortality and failure to control bleeding. *Dig Dis Sci* 2001;46:2752–2757.
- [144] Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD002907.
- [145] Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Lévy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004;40:652–659.
- [146] Dupeyron C, Mangeny N, Sedrati L, Campillo B, Fouet P, Leluan G. Rapid emergence of quinolone resistance in cirrhotic patients treated with norfloxacin to prevent spontaneous bacterial peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:340–344.
- [147] Aparicio JR, Such J, Pascual S, Arroyo A, Plazas J, Girona E, et al. Development of quinolone-resistant strains of *Escherichia coli* in stools of patients with cirrhosis undergoing norfloxacin prophylaxis: clinical consequences. *J Hepatol* 1999;31:277–283.
- [148] Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006;131:1049–1056.
- [149] Runyon BA. Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1986;91:1343–1346.
- [150] Andreu M, Solá R, Sitges-Serra A, Alia C, Gallen M, Vila MC, et al. Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1993;104:1133–1138.
- [151] Llach J, Rimola A, Navasa M, Ginès P, Salmerón JM, Ginès A, et al. Incidence and predictive factors of first episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis with ascites: relevance of ascitic fluid protein concentration. *Hepatology* 1992;16:724–727.
- [152] Guarner C, Solà R, Soriano G, Andreu M, Novella MT, Vila C, et al. Risk of a first community-acquired spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics with low ascitic fluid protein levels. *Gastroenterology* 1999;117:414–419.
- [153] Soriano G, Guarner C, Teixidó M, Such J, Barrios J, Enríquez J, et al. Selective intestinal decontamination prevents spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1991;100:477–481.

Clinical Practice Guidelines

- [154] Novella M, Solà R, Soriano G, Andreu M, Gana J, Ortiz J, et al. Continuous versus inpatient prophylaxis of the first episode of spontaneous bacterial peritonitis with norfloxacin. *Hepatology* 1997;25:532–536.
- [155] Grange JD, Roulot D, Pelletier G, Pariente EA, Denis J, Ink O, et al. Norfloxacin primary prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic patients with ascites: a double-blind randomized trial. *J Hepatol* 1998;29:430–436.
- [156] Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:818–824.
- [157] Terg R, Fassio E, Guevara M, Cartier M, Longo C, Lucero R, et al. Ciprofloxacin in primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a randomized, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2008;48:774–779.
- [158] Ginès P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990;12:716–724.
- [159] Bauer TM, Follo A, Navasa M, Vila J, Planas R, Clemente G, et al. Daily norfloxacin is more effective than weekly rifloxacin in prevention of spontaneous bacterial peritonitis recurrence. *Dig Dis Sci* 2002;47:1356–1361.
- [160] Rolachon A, Cordier L, Bacq Y, Nusbbaum JB, Franza A, Paris JC, et al. Ciprofloxacin and long-term prevention of spontaneous bacterial peritonitis: results of a prospective controlled trial. *Hepatology* 1995;22:1171–1174.
- [161] Singh N, Gayowski T, Yu VL, Wagener MM. Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 1995;122:595–598.
- [162] Campillo B, Dupeyron C, Richardet JP, Mangeney N, Leluan G. Epidemiology of severe hospital acquired infections in patients with liver cirrhosis: effect of long-term administration of norfloxacin. *Clin Infect Dis* 1998;26:1066–1070.
- [163] Ginès P, Berl T, Bernardi M, et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology* 1998;28:851–864.
- [164] Arroyo V, Clària J, Saló J, Jiménez W. Antidiuretic hormone and the pathogenesis of water retention in cirrhosis with ascites. *Semin Liver Dis* 1986;6:353–369.
- [165] Ginès P, Cardenas A, Schrier RW. Liver disease and the kidney. In: Schrier Robert W, editor. *Diseases of the kidney & urinary tract*. 8th ed., vol. III. Lippincott Williams & Wilkins; p. 2179–2205.
- [166] Angeli P, Wong F, Watson H, Gines P. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey. *Hepatology* 2006;44:1535–1542.
- [167] Hyponatremia treatment guidelines 2007. Expert panel recommendations. *Am J Med* 2007;120:S1–S21.
- [168] Arroyo V, Rodés J, Gutiérrez-Lizárraga MA, Revert L. Prognostic value of spontaneous hyponatremia in cirrhosis with ascites. *Am J Dig Dis* 1976;21:249–256.
- [169] Cosby RL, Yee B, Schrier RW. New classification with prognostic value in cirrhotic patients. *Miner Electrolyte Metab* 1989;15:261–266.
- [170] Porcel A, Diaz F, Rendón P, Macias M, Martín-Herrera L, Girón-González JA. Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. *Arch Intern Med* 2002;162:323–328.
- [171] Biggins S, Rodríguez HJ, Bachetti P, Bass NM, Robert JP, Terrault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:32–39.
- [172] Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl* 2005;11:336–343.
- [173] Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology* 2006;130:1652–1660.
- [174] Londoño MC, Cardenas A, Guevara M, et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut* 2007;56:1283–1290.
- [175] Londoño MC, Guevara M, Rimola A, et al. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology* 2006;130:1135–1143.
- [176] Dawas MF, Lewsey JD, Neuberger J, et al. The impact of serum sodium concentration on mortality after liver transplantation: a cohort multicenter study. *Liver Transpl* 2007;13:1115–1124.
- [177] Yun BC, Kim WR, Benson JT, Biggins SW, Therneau TM, Kremers WK, et al. Impact of pretransplant hyponatremia on outcome following liver transplantation. *Hepatology* 2009;49:1610–1615.
- [178] McCormick PA, Mistry P, Kaye G, Burroughs AK, McIntyre N. Intravenous albumin infusion is an effective therapy for hyponatraemia in cirrhotic patients with ascites. *Gut* 1990;31:204–207.
- [179] Jagan R, Mookerjee R, Cheshire L, Williams R, et al. Albumin infusion for severe hyponatremia in patients with refractory ascites: a randomized clinical trial. *J Hepatol* 2007;46:232A, [Abstract].
- [180] Troyer A, Pilloy W, Broeckaert I, Demanet JC. Demeclocycline treatment of water retention in cirrhosis. *Ann Intern Med* 1976;85:336–337.
- [181] Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Camps J, Jiménez W, Rodamilans M, Rimola A, et al. Effect of demeclocycline on renal function and urinary prostaglandin E2 and kallikrein in hyponatremic cirrhotics. *Nephron* 1984;36:30–37.
- [182] Carrilho F, Bosch J, Arroyo V, Mas A, Viver J, Rodés J. Renal failure associated with demeclocycline in cirrhosis. *Ann Intern Med* 1977;87:195–197.
- [183] Gadano A, Moreau R, Pessione F, Trombino C, Giuily N, Sinnassamy P, et al. Aquaretic effects of niravoline, a kappa-opioid agonist, in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2000;32:38–42.
- [184] Quittnat F, Gross P. Vaptans and the treatment of water-retaining disorders. *Semin Nephrol* 2006;26:234–243.
- [185] Ginès P. The vaptans: a promising therapy in the management of advanced cirrhosis. *J Hepatol* 2007;46:1150–1152.
- [186] Decaux G, Soupart A, Vassart G. Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans. *Lancet* 2008;371:1624–1632.
- [187] Schrier RW, Gross P, Gheorghiadu M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355:2099–2112.
- [188] Afđhal N, Cardenas A, Ginès P, et al. Randomized, placebo-controlled trial of tolvaptan, a novel V2-receptor antagonist, in hyponatremia: results of the SALT 2 trial with emphasis on efficacy and safety in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:LB19A, [Abstract].
- [189] O'Leary JG, Favis G. Conivaptan increases serum sodium in hyponatremic patients with end stage liver disease. *Liver Transpl* 2009;15:1325–1329.
- [190] Gerbes A, Gülberg V, Ginès P, et al. The VPA Study Group. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. *Gastroenterology* 2003;124:933–939.
- [191] Wong F, Blei AT, Blendis LM, Thuluvath PJ. A vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2003;37:182–191.
- [192] Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310–1318.
- [193] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group. *Crit Care* 2004;8:R204–R212.
- [194] Stadlbauer V, Wright GA, Banaji M, et al. Relationship between activation of the sympathetic nervous system and renal blood flow autoregulation in cirrhosis. *Gastroenterology* 2008;134:111–119.
- [195] Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009;361:1279–1290.
- [196] Dagher L, Moore K. The hepatorenal syndrome. *Gut* 2001;19:729–737.
- [197] Thabut D, Massard J, Gangloff A, Carbonell N, Francoz C, Nguyen-Khac E, et al. Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. *Hepatology* 2007;46:1872–1882.
- [198] Terra C, Guevara M, Torre A, Gilabert R, Fernández J, Martín-Llahí M, et al. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. *Gastroenterology* 2005;129:1944–1953.
- [199] Ginès A, Escorsell A, Ginès P, Saló J, Jiménez W, Inglada L, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993;105:229–236.
- [200] Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, Restuccia T, Jiménez W, Arroyo V, et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1282–1289.
- [201] Kew MC, Varma RR, Sampson DJ, Sherlock S. The effect of octapressin on renal and intrarenal blood flow in cirrhosis of the liver. *Gut* 1972;13:293–296.
- [202] Lenz K, Hörtnagl H, Druml W, Reither H, Schmid R, Schneeweiss B, et al. Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis. Effects on renal hemodynamics and atrial natriuretic factor. *Gastroenterology* 1991;101:1060–1067.
- [203] Guevara M, Ginès P, Fernández-Esparrach G, et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 1998;27:35–41.
- [204] Gülberg V, Bilzer M, Gerbes AL. Long term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine. *Hepatology* 1999;30:870–875.

- [205] Moreau R, Durand F, Poynard T, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002;122:923–930.
- [206] Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Metaanalysis: terlipressin therapy for hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:935–944.
- [207] Gluud LL, Kjaer MS, Christensen E. Terlipressin for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD005162.
- [208] Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, et al. A randomized prospective double blind, placebo controlled study of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008;134:1360–1368.
- [209] Martin L, Lahi M, Pepin MN, Guevara M, et al. Terlipressin and albumina vs albumina in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008;134:1352–1359.
- [210] Moreau R, Lebrec D. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type 1 HRS and beyond. *Hepatology* 2006;43:385–394.
- [211] Ginès P, Guevara M. Therapy with vasoconstrictor drugs in cirrhosis: the time has arrived. *Hepatology* 2007;46:1685–1687.
- [212] Nazar A, Pereira GH, Guevara M, Martin-Llahí M, Pepin MN, et al. Predictors of response to therapy to terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010;51:219–226.
- [213] Ortega R, Ginès P, Uriz J, et al. Terlipressin therapy with and without albumina for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002;36:941–948.
- [214] Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010;51:576–584.
- [215] Alessandria C, Venon WD, Marzano A, Barletti C, Fadda M, Rizzetto M. Renal failure in cirrhotic patients: role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;47:401–404.
- [216] Angeli P, Volpin R, Gerunda G, Craighero R, Roner P, Merenda R, et al. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999;29:1690–1697.
- [217] Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004;40:55–64.
- [218] Duvoux C, Zanditenas D, Hézode C, Chauvat A, Monin JL, Roudot-Thoraval F, et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type 1 hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology* 2002;36:374–380.
- [219] Akriviadis E, Bortla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:1637–1648.
- [220] Lebrec D, Thabut D, Oberti F, Perarnau JM, Condat B, Barraud H, et al. Pentoxifylline does not decrease short term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2010;138:1755–1762.
- [221] Breising KA, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk H, et al. Long-term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic-stent shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorena syndrome: a phase II study. *Gut* 2000;47:288–295.
- [222] Keller F, Heinze H, Jochimson F, Passfall J, Schuppan D, Büttner P. Risk factors and outcome of 107 patients with decompensated liver disease and acute renal failure (including 26 patients with hepatorenal syndrome): the role of hemodialysis. *Ren Fail* 1995;17:135–146.
- [223] Capling RK, Bastani B. The clinical course of patients with type 1 hepatorenal syndrome maintained on hemodialysis. *Ren Fail* 2004;26:563–568.
- [224] Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Rislis T, Erley CM, Bader BD, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000;6:287–289.
- [225] Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P, Elst IV, Seegers M, Zaman Z, et al. *Crit Care* 2006;10:R108.
- [226] Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, Husberg BS, Klintmalm GB. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome – experience in 300 patients. *Transplantation* 1991;51:428–430.
- [227] Jeyarajah DR, Gonwa TA, McBride M, et al. Hepatorenal syndrome: combined liver kidney transplants versus isolated liver transplant. *Transplantation* 1997;64:1760–1765.
- [228] Charlton MR, Wall WJ, Ojo AO, Ginès P, Textor S, Shihab FS, et al. International liver transplantation expert panel. Report of the first international liver transplantation society expert panel consensus conference on renal insufficiency in liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15:S1–S34.
- [229] Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Ginès P, Alessandria C, Ozdogan O, et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. *J Hepatol* 2004;40:140–146.