EASL EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER | JOURNAL OF HEPATOLOGY

الاعتلال الدماغي الكبدي في المرض الكبدي الحاد: إرشادات الممارسة لعام 2014 الصادرة من الجمعية الأوروبية لدراسة أمراض الكبد والجمعية الأمريكية لدراسة أمراض الكبد

الجمعية الأمريكية لدراسة أمراض الكبد*†
الجمعية الأوروبية لدراسة أمراض الكبد *†

تمهيد

تقدم هذه التوصيات طريقة مدعومة بالبيانات، حيث تعتمد هذه التوصيات على ما يلي: (1) التحليل والاستعراض الرسمي للمؤلفات العالمية المنشورة حديثا في هذا الموضوع، و (2) السياسات الإرشادية التي تقوم بتغطيتها سياسة الجمعية الأمريكية لدراسة أمراض الكبد/ الجمعية الأوروربية لدراسة أمراض الكبد حول التطوير المشترك واستخدام إرشادات الممارسة؛ و (3) خبرة المؤلفين في الموضوع محل الدراسة.

وتقترح هذه التوصيات، التي تم إعدادها ليستخدمها الأطباء، إلى الطرق المفضلة في الجوانب الوقائية والعلاجية والتشخيصية في الرعاية. وقد تم إعداد هذه التوصيات لتكون مرنة، وهذا على النقيض من معايير الرعاية التي تكون عبارة عن سياسات غير مرنة يتم اتباعها في كل حالة.

تم الاستلام بتاريخ 28 مايو 2014، تم القبول بتاريخ 28 مايو 2014
* للمراسلة: مكتب الجمعية الأوروبية لدراسة أمراض الكبد، 7 رو دوبين، سي إتش 1203، جنيف، سويسرا، تليفون: 0360 807 22 41 +، فاكس: 0724 328 22 41 +
عنوان البريد الإليكتروني: easloffice@easloffice.eu
المشاركون: هيندريك فيلستروب (HendrikVilstrup)، **أعضاء إرشادات الممارسة الإكلينيكية:** بييروأموديو PieroAmodio ، جاسموهان باجاج Jasmohan Bajaj ، جوان كوردوبا Juan Cordoba (متوفى)، بيتر فيرينسي Peter Ferenci ، كيفين دي مولين Kevin D. Mullen، كارين ويسينبورن Karin Weissenborn ، فيليب ونج Philip Wong. **اللجنة الفرعية لإرشادات الممارسة المنبثقة عن الجمعية الأمريكية لدراسة أمراض الكبد/ الجمعية الأوروبية لدراسة أمراض الكبد حول الاعتلال الدماغي الكبدي:** جايانت إيه تولوكار Jayant A. Talwalkar (رئيس الجمعية الأمريكية لدراسة أمراض الكبد)، هاري إس كونجيفارام Hari S. Conjeevaram ، ميشيل بورايكو Michael Porayko ، رافائيل بي ميريمان Raphael B. Merriman ، بيتر إل إم جانسين Peter L.M. Jansen ، فابينزوليم FabienZoulim.
تم اعتماد هذا الدليل الإرشادي من الجمعية الأمريكية لدراسة أمراض الكبد والجمعية الأوروبية لدراسة أمراض الكبد وتمثل موقف كلا الجمعيتين.
قامت الجمعية الأمريكية لدراسة أمراض الكبد والجمعية الأوروبية لدراسة أمراض الكبد بإعداد هذه الإرشادات وتم نشرها بشكل فوري معا في مجلة أمراض الكبد (الجزء رقم 60، العدد رقم 2) وصحيفة أمراض الكبد (الجزء رقم 61، العدد رقم 3).

الاختصارات:AASLD: الجمعية الأمريكية لدراسة أمراض الكبد، ACLF: الفشل الكبدي الحاد – إلى – مزمن، ALD: المرض الكبدي الكحولي، ALF: فشل كبدي حاد، BCAAs: الأحماض الأمينية متفرعة السلسلة، CFF: تكرار الترجرج الحرج، CHE: الاعتلال الدماغي الكبدي الخفي، CLD: مرض كبدي مزمن، CRT: مدة التفاعل المستمر، CT: التصوير المقطعي المحوسب، DM: السكري، EASL: الجمعية الأوروبية لدراسة أمراض الكبد، EEG: تخطيط كهربية الدماغ، GI: معدي معوي، GRADE: تحديد درجة تطوير وتنمية تقييم التوصيات، GCS: مقياس غيبوبة جلاسكو، GPB: غلسريل فينيل بوتيرات HCV: فيروس الكبد الوبائي سي، HE: الاعتلال الدماغي الكبدي، HM: اعتلال نخاعي كبدي، ICT: اختبار الضبط التثبيطي، ISHEN: الجمعية الدولية للاعتلالات الدماغية الكبدية وأيض النيتروجين، IV: داخل الوريد، LOLA: أورنيثين – إل أسبارتات - إل، LT: زراعة الكبد، MHE: الاعتلال الدماغي الكبدي الأدنى، MR: الرنين المغناطيسي، OHE: اعتلال دماغي كبدي صريح، PH: فرط ضغط دم بابي، PHES: نتيجة اعتلال دماغي كبدي قياسي نفسي، PP: ضغط بابي، PSE: اعتلال دماغي بابي مجموعي، PSS: تحويلة بابية جهازيةRCT: تجربة مضبوطة بشكل عشوائي، TIPS: تحويلة بابية مجموعية داخل الكبد عبر وداجية VB: نزيف دوالي المنشأ، WHC: معايير ويست هيفن، WM: ذاكرة العمل.

وتكون التوصيات المحددة معتمدة على البيانات والمعلومات المنشورة ذات الصلة.
ولوصف الأدلة المتاحة التي تقوم بدعم التوصيات بشكل أكثر، تبنت اللجنة الفرعية لإرشادات الممارسة في الجمعية الأمريكية لدراسة أمراض الكبد/ الجمعية الأوروبية لدراسة أمراض الكبد التصنيف الذي تستخدمه مجموعة عمل تحديد درجة تطوير وتنمية تقييم التوصيات مع القليل من التعديلات (الجدول رقم 1)، وتكون التصنيفات والتوصيات معتمدة على ثلاث فئات وهي: مصدر الدليل في المستويات من 1 إلى 3 وجودة الدليل المصمم من الترتيب مرتفع الجودة (أ) أو متوسط الجودة (ب) أو منخفض الجودة (ت) وقوة التوصيات المصنفة باعتبار أنها قوية (1) أو ضعيفة (2).

تحليل واستعراض المؤلفات في هذا المجال

نذكر أدناه قواعد بيانات المؤلفات في هذا المجال واستراتيجيات البحث، وكانت قاعدة بيانات المؤلفات الناتجة متاحة لكافة أعضاء المجموعة القائمة بالكتابة (أي المؤلفين)، فقد اختاروا المراجع التي تتعلق بمجال خبرتهم وممارستهم وقاموا بتصنيف وترتيب المراجع طبقا لنظام تحديد درجة تطوير وتنمية تقييم التوصيات (1)، وكان اختيار المراجع للإرشادات معتمدا على صحة ملائمة تصميم الدراسة للغرض المبين وعدد مرضى مناسب خاضع للدراسة والثقة في المراكز المشاركة والمؤلفين المشاركين، وتم تفضيل المراجع على البيانات الأصلية وتم استبعاد تلك المراجع التي تم اكتشاف أنها غير مرضية في أي من هذه الجوانب، فقد يكون هناك نواحي قصور في هذه الطريقة عندما تكون التوصيات مطلوبة بناءا على مشكلات نادرة أو مشكلات يتوفر بناءا عليها بيانات أصلية ناقصة. وفي تلك الحالات، قد يكون من الضروري الاعتماد على مراجع أقل تأهيلا بدرجة وترتيب منخفض. ونتيجة للتغييرات الهامة في علاج مضاعفات التشمع (الفشل الكبدي، حالات العدوى والنزيف دوالي المنشأ (VB))، لم يتم أخذ الدراسات التي تم إجراؤها منذ أكثر من 30 عام مضت بوجه عام بعين الاعتبار في هذه الإرشادات.

المقدمة

يعتبر الاعتلال الدماغي الكبدي (HE) من المضاعفات المتكررة ويعتبر أحد مظاهر المرض الكبدي المسببة للإضعاف الأكثر والتي تؤثر بقوة على حياة المرضى ومقدمي الرعاية لهم. وعلاوة على ذلك، يؤدي الاختلال الإدراكي المرتبط بالتشمع إلى الاستفادة من مصادر رعاية صحية عند البالغين أكثر من استفادة مظاهر أخرى في المرض الكبدي من هذه المصادر (2).

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.

إرشادات الممارسات السريرية

الجدول رقم 1: نظام تحديد درجة تطوير وتنمية تقييم التوصيات للدليل

الدرجة	الدليل
1	تجارب مضبوطة عشوائية
1 -2	تجارب مضبوطة بدون عشوائية
2-2	دراسات تحليلية على مجموعات أو مضبوطة الحالة
3-2	تجارب عديدة غير مضبوطة مفاجئة في سلسلة زمنية
3	آراء هيئات محترمة، الأوبئة الوصفية

الدليل (جودة)	الوصف	
عالي الجودة	من غير المحتمل أن تقوم المزيد من الأبحاث بتغيير ثقتنا في تقدير الأثر.	أ
متوسط الجودة	ربما يكون لمزيد من الأبحاث تأثير هام على ثقتنا في تقدير الأثر وقد تعمل على تغيير التقدير.	ب
منخفض الجودة	من المحتمل بشكل كبير أن المزيد من الأبحاث سيكون لها أثر هام على ثقتنا بتقدير الأثر وقد تعمل الأبحاث على تغيير التقدير، ويكون أي تغيير في التقدير غير أكيد.	ت

التوصية		
قوية	ضمت العوامل التي تؤثر على قوة التوصية جودة الدليل والنتائج المفترضة الهامة للمريض والتكلفة	1
ضعيفة	قابلية التغير في الأولويات والقيم أو المزيد من عدم التأكد. توصية يتم تقديمها بتأكد أقل أو تكلفة أعلى أو استهلاك في الموارد.	2

وقد أدت الأمراض المعقدة التي لم يتم دراستها بشكل جيد إلى إعاقة التقدم في هذا المجال. وبعيدا عن تلك العوامل البيولوجية، لا يزال هناك العائق الأكبر وهو أنه لا يوجد معايير مقبولة بشكل عام لتعريف أو تشخيص أو تصنيف أو علاج الاعتلال الدماغي الكبدي وكان هذا في الأغلب نتيجة الدراسات الإكلينيكية غير الكافية والتعريفات موحدة المقاييس. ويميل العلاج الإكلينيكي إلى الاعتماد على المعايير المحلية ووجهات النظر الشخصية، ويعتبر هذا موقف غير إيجابي للمرضى ويتعارض مع خطورة الحالة والمستوى العالي من وضع المقاييس في مضاعفات أخرى للتشمع. وتعمل حالة عدم الاتساق في المصطلحات والمعايير العامة على جعل المقارنات بين الدراسات وفئات المرضى عملية صعبة كما أنها تمثل انحيازا وتعمل على إعاقة التقدم في البحث الإكلينيكي للاعتلال الدماغي الكبدي. وقد تم نشر المحاولات الأخيرة لتوحيد معايير ومقاييس المصطلحات في العام 2002 مع اقتراحات لتصميم تجارب اعتلال دماغي كبدي في عام 2011. ولأن هناك حاجة لم يتم تحقيقها للتوصيات بشأن العلاج الإكلينيكي للاعتلال الدماغي الكبدي، اتفقت الجمعية الأوروبية لدراسة أمراض الكبد والجمعية الأمريكية لدراسة أمراض الكبد سويا على وضع هذه الإرشادات للممارسة، ولا يقع في إطار هذه الإرشادات عملية توضيح نظريات مرض الاعتلال الدماغي الكبدي (HE) بالإضافة إلى علاج الاعتلال الدماغي الناتج عن الفشل الكبدي الحاد (ALF) والتي قد تم نشرها حديثا كإرشادات. فبدلا من ذلك، تهدف الإرشادات إلى عرض مصطلحات وتوصيات ذات مقياس موحد لكافة العاملين في الرعاية الصحية الذين يتعاملوا مع مرضى مصابين باعتلال دماغي كبدي بغض النظر عن النظام الطبي الذي ينطبق عليهم والتركيز على المرضى البالغين المصابين بمرض كبدي مزمن (CLD) يمثل إلى حد كبير السيناريو الأكثر تكرارا.

وعند إعداد هذه الإرشادات المتعلقة بالاعتلال الدماغي الكبدي (HE)، وجد المؤلفون كمية محدودة من الأدلة عالية الجودة التي استخرجوها من المؤلفات الحالية في هذا الموضوع. وهناك العديد من الأسباب لهذا، ومن بين هذه الأسباب الخاصية المحيرة للاعتلال الدماغي الكبدي (HE) بالإضافة إلى عدم وجود مصطلحات يتم قبولها والاستفادة منها بوجه عام لوصف وتصنيف الاعتلال الدماغي الكبدي (HE)، وهذا يجعل أي ممارسة تمثل خط إرشاد لكافة ما هو أكثر إلحاحا من أجل التحسين المستقبلي للدراسات الإكلينيكية وبالتالي جودة علاج المرضى المصابين باعتلال دماغي كبدي. ومع وجود هذا الدليل الحالي، نجد أن هذه الإرشادات تشمل أفضل الآراء المعتبرة بعناية من المؤلفين. وعلى الرغم من أن كافة القراء قد لا يتفقوا بالضرورة مع كافة جوانب الإرشادات، إلا أن إعداد هذه الإرشادات والالتزام بها هو أفضل طريقة للتقدم للأمام مع إجراء تعديلات مستقبلية عندما يظهر دليل جديد.

تعريف المرض/ الحالة

نظرة عامة

يكون للمرض الكبدي المتقدم والتحويلات البابية الجهازية (PSS)، بعيدا عن كونهما اضطراب منفصل في الكبد، نتائج معروفة جيدا على الجسم وعلى وظائف المخ بشكل خاص. وقد تم الإشارة للتغيرات في وظائف المخ، التي من الممكن أن تنتج آثار حركية وإدراكية وسلوكية، بمصطلح الاعتلال الدماغي البابي المجموعي (PSE) (3) وتم مؤخرا إدراجها في مصطلح الاعتلال الدماغي الكبدي (HE) (4).

إذا لم يتم معالجة المرض الكبدي الأساسي بشكل ناجح، يكون الاعتلال الدماغي الكبدي (HE) مرتبط بانخفاض معدل البقاء على قيد الحياة وارتفاع خطورة تكرار المرض (5، 6). وحتى في ألطف أشكاله، يعمل الاعتلال الدماغي الكبدي (HE) على تقليل جودة الحياة المتعلقة بالصحة كما يعتبر عامل خطر لنوبات اعتلال دماغي كبدي (HE) خطيرة (7 - 9).

تعريف الاعتلال الدماغي الكبدي (HE)

> **الاعتلال الدماغي الكبدي** هو خلل في وظائف المخ يحدث بسبب عدم كفاية الكبد و/ أو التحويلة البابية الجهازية (PSS)، ويظهر على هيئة سلسلة واسعة من الاضطرابات العصبية أو النفسية تتراوح من تغيرات ما قبل اكلينيكية إلى غيبوبة عميقة.

يعتمد هذا التعريف، الذي يتماشى مع النسخ السابقة (10، 11)، على مفهوم أن الاعتلالات الدماغية تكون عبارة عن "اضطرابات منتشرة في وظائف المخ" (5) وأن الصفة "كبدي" تتضمن علاقة سببية بعدم كفاية الكبد و/أو التحويلة الوعائي الدموي المحيطة بالكبد (6).

الوبائيات

يرتبط ظهور وانتشار الاعتلال الدماغي الكبدي (HE) بقوة عدم الكفاية الكبدية الأساسية والتحويلة البابية الجهازية (12 - 15). وفي حالة المرضى المصابين بتشمع، يكون الاعتلال الدماغي الكبدي الصريح العرضي بشكل كامل (OHE) هو حالة تحدد مرحلة اللاتعويض من المرض مثل التي بها نزيف دوالي المنشأ (VB) أو استسقاء (7).

يرجى إدراج هذا المقال في المجلة على النحو التالي: اعتلال الدماغ الكبدي في أمراض الكبد المزمنة: ممارسة المبادئ التوجيهية عام 2014 من قبل كلّ من الجمعية الأوروبية لدراسة الكبد والجمعية الأمريكية لدراسة أمراض الكبد، مجلة علم الكبد (عام 2014) http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042

وقد تم أيضا ذكر ظهور اعتلال دماغي كبدي صريح في الأشخاص الخاضعين للدراسة وغير مصابين بتشمع لكن مصابين بتحويلة بابية جهازية (PSS) شاملة (8، 9).

قد لا يكون مظهر الاعتلال الدماغي الكبدي (HE) نتيجة إكلينيكية واضحة ويوجد العديد من الأدوات التي يتم استخدامها للكشف عن الاعتلال الدماغي الكبدي، وهذه الأدوات تؤثر على الاختلاف في معدلات حدوث وانتشار المرض التي تم الإبلاغ عنها.

ينتشر الاعتلال الدماغي الكبدي الصريح عند زمن تشخيص التشمع بمعدل 10 % - 14 % بشكل عام (16 - 18) وبمعدل 16 % - 21 % عند هؤلاء المصابين بتشمع لا معاوض (7، 19) و 10 % - 50 % عند المرضى المصابين بتحويلة بابية جهازية داخل الكبد عبر وداجية (TIPS) (20، 21)، وتشير الأرقام المتراكمة إلى أن الاعتلال الدماغي الكبدي الصريح سوف يظهر عند 30 % - 40 % من هؤلاء المرضى المصابين بالتشمع في بعض الوقت أثناء سير علاجهم الاكلينيكي وعند المتبقين على قيد الحياة في معظم الحالات بشكل متكرر (22)، ويحدث الاعتلال الدماغي الكبدي الأدنى (MHE) أو الاعتلال الدماغي الكبدي الصريح (CHE) عند 20 % إلى 80 % من المرضى المصابين بالتشمع (23 – 27، 81)، ولم يتم تحديد انتشار الاعتلال الدماغي الكبدي في حالة فرط ضغط الدم البابي غير التشمعي قبل كبدي بشكل جيد.

تصل نسبة خطر الإصابة بأول نوبة من الاعتلال الدماغي الكبدي الصريح (OHE) إلى 5 % - 25 % خلال 5 سنوات بعد تشخيص التشمع، ويكون هذا اعتمادا على عوامل خطورة مثل وجود مضاعفات أخرى للتشمع (الاعتلال الدماغي الكبدي الأدنى (MHE) أو الاعتلال الدماغي الكبدي الخفي (CHE) أو حالات العدوى أو نزيف دوالي المنشأ (VB) أو الاستسقاء) وربما داء البول السكري وفيروس الكبد الوبائي سي (28 - 32). وتم اكتشاف أن الأفراد الخاضعين للدراسة المصابين بنوبة سابقة من الاعتلال الدماغي الكبدي الصريح (OHE) مصابين بمعدل خطورة تراكمي 40 % من تكرار الاعتلال الدماغي الكبدي الصريح (OHE) في عام 1 (33) وأن المرضى المصابين باعتلال دماغي كبدي صريح متكرر يكونوا مصابين بمعدل خطورة تراكمي 40 % من تكرار المرض مرة أخرى خلال 6 شهور على الرغم من العلاج باللاكتيلوز. وحتى الأفراد المصابين بتشمع وخلل وظيفي إدراكي معتدل فقط أو بطء معتدل في تخطيط كهربية الدماغ (EEG) يتطور لديها تقريبا نوبة واحدة من الاعتلال الدماغي الكبدي (HE) لكل ثلاث سنوات على قيد الحياة (34، 35).

وبعد التحويلة البابية الجهازية داخل الكبد العبر وداجية (TIPS)، يكون متوسط حدوث الاعتلال الدماغي الكبدي الصريح التراكمي في عام واحد 10 % - 50 % (36، 37) ويتأثر بشكل كبير بالمعايير التي يتم تطبيقها عند اختيار المريض (38)، وقم تم الحصول على بيانات قابلة للمقارنة من جراحة تحويلة بابية جهازية (PSS) (39).

وما يقدم فكرة عن مواجهة المرضى المصابين باعتلال دماغي كبدي بشكل متكرر لنظام الرعاية الصحية أن هؤلاء المرضى هم السبب في 110000 حالة دخول للمستشفى تقريبا سنويا (2005 - 2009) (40) في الولايات المتحدة. وعلى الرغم من عدم توفر الأرقام في الاتحاد الأوروبي بسهولة، إلا أنه من المتوقع أن هذه التنبؤات تكون مشابهة. وعلاوة على ذلك فإن عبء المرض الكبدي المزمن (CLD) والتشمع يزداد بشكل سريع (41، 42) وربما سوف يتم مواجهة المزيد من الحالات ليقوموا أيضا بتعريف وبائية الاعتلال الدماغي الكبدي.

العرض الإكلينيكي

ينتج عن الاعتلال الدماغي الكبدي مجموعة واسعة من المظاهر (10) العصبية والنفسية غير المحددة، حيث يعمل الاعتلال الدماغي الكبدي في أدنى صيغة له (43، 44) فقط على تغيير اختبارات القياس النفسية التي تركز على الانتباه وذاكرة العمل (WM) والسرعة الحركية النفسية والقدرة الإبصارية الفراغية بالإضافة إلى القياسات الفسيولوجية الكهربية وقياسات المخ الوظيفية الأخرى (45، 46).

ومع تقدم الاعتلال الدماغي الكبدي (HE)، تتغير الشخصية حيث قد يخبر أقارب المريض (47) عن ظهور فتور في الشعور وحدة في الطبع "توتر" وعدم كبت وتظهر تغيرات واضحة في درجة الوعي والوظيفة الحركية. وتكون اضطرابات في "دائرة النوم – الاستيقاظ" مع فرط النوم النهاريشيء متكرر (48) حيث يتم ملاحظة الانعكاس الكامل لدائرة "النوم – الاستيقاظ" بشكل أقل تماسكا (49، 50). وقد يتطور لدى المرضى توهان تقدمي بالنسبة للزمان والمكان وسلوك غير مناسب وحالة ارتباكية حادة مصحوبة بهياج أو نعاس وغيبوبة وأخيرا غيبوبة عميقة (51). وفي الإجماع الحديث للجمعية الدولية للاعتلالات الدماعية الكبدية وأيض النيتروجين، (ISHEN) يتم استخدام بداية التوهان أو الارتعاش الخافق كبداية للاعتلال الدماغي الكبدي (65).

وبالنسبة للمرضى المصابين باعتلال دماغي كبدي وغير مصابين بغيبوبة، من الممكن ملاحظة اضطرابات في الجهاز الحركي مثل فرط التوتر وفرط ردود الافعال ومؤشر بابينسكي إيجابي. وعلى النقيض من ذلك، قد تقل انعكاسات الوتر العميقة حتى أنها تختفي في حالة الغيبوبة العميقة (52) على الرغم من إمكانية استمرار ملاحظة المؤشرات الهرمية. ونادرا ما يمكن أن يحدث (53) عيوب عصبية بؤرية عابرة، ونادرا جدا ما يتم الإبلاغ عن نوبات مرضية في حالة الاعتلال الدماغي الكبدي (54 - 56).

يمثل الخلل الوظيفي خارج السبيل الهرمي، مثل نقص التوتر العضلي والصلابة العضلية وبطء الحركة ونقص الحركة والتوتر الأحادي وبطء الكلام والرجفة المشابهة للباركينسونية وخلل الحركة المصحوب بحركات إرادية قليلة النتائج العامة. وعلى النقيض من ذلك، نادرا ما يحدث ظهور لحركات غير إرادية مشابهة لتقلصات الوجه أو الرقص (52، 57).

غالبا ما تكون اللاثباتية أو "الارتعاش الخافق" ظاهرا في المراحل المبكرة إلى المراحل المتوسطة من الاعتلال الدماغي الكبدي الذي يسبق الغيبوبة أو الغيبوبة العميقة وهو ليس بالفعل ارتجاف لكنه رمع عضلي سلبي يتكون من فقدان النشاط الوضعي، ويكون من السهل استنباطه من الأعمال التي تتطلب نشاط وضعي مثل فرط تمديد المعاصم ذات الأصابع المنفصلة أو العصر الإيقاعي لأصابع الفاحص. ومع هذا، من الممكن ملاحظة الارتعاش الخافق في مناطق أخرى مثل القدم والسيقان والأذرع واللسان وجفون العين حيث أن الارتعاش الخافق ليس واصما للاعتلال الدماغي الكبدي لأنه من الممكن ملاحظته في أمراض أخرى (57) (مثل اليوريميا).

ومن الملحوظ أنه قد لا يتم التعبير عن المؤشرات الحركية والعقلية (سواء كانت إدراكية أو سلوكية) للاعتلال الدماغي الكبدي أو أنها لا تتطور بالتوازي في حالة كل فرد مما يؤدي لذلك إلى إحداث صعوبات في تحديد مراحل صعوبة وخطورة الاعتلال الدماغي الكبدي.

يعتبر الاعتلال النخاعي الكبدي (HM) (58) نمط خاص من الاعتلال الدماغي الكبدي الذي من الممكن أن يكون مرتبطا بتحويل بابي جهازي طويل الأجل واضح يتسم بوجود اضطرابات حركية قوية تفوق الخلل الوظيفي العقلي. وتم الإبلاغ عن حالات شلل سفلي مصحوبة بتشنج (فرط توتر تشنجي) تقدمي وضعف في الأطراف السفلية وفرط ردود الافعال وتغيرات عقلية خفيفة متكررة أو مستمرة، ولا تستجيب هذه الحالات للعلاج القياسي بما في ذلك حالات انخفاض الأمونيا لكنها قد تنعكس مع زراعة الكبد (LT) (59).

قد يظهر الاعتلال الدماغي الكبدي المستمر مع ظهور علامات بارزة هرمية و/أو خارج السبيل الهرمي وتتداخل بشكل جزئي مع الاعتلال النخاعي الكبدي الذي يكشف فيه فحص المخ بعد الوفاة عن وجود ضمور في المخ (60). وقد تم تسمية هذه الحالة سابقا بالتنكس المكتسب الكبدي المخي العدسي، وهو مصطلح تم الغاؤه في الوقت الحالي. ومع هذا، يكون مرض الباركينسونيزم المرتبط بالتشمع غير مستجيب للعلاج بتخفيض الأمونيا وقد يكون أكثر انتشارا مما هو متوقع بشكل أساسي عند المرضى المصابين بمرض كبدي متقدم يظهر في 4 % تقريبا من الحالات (61).

وبعيدا عن هذه المظاهر الأقل اعتيادا في مظاهر الاعتلال الدماغي الكبدي (HE)، من المقبول بشكل واسع في الممارسة الإكلينيكية أن كافة أشكال الاعتلال الدماغي الكبدي ومظاهرها تكون قابلة للانعكاس بشكل كامل ولا يزال هذا الافتراض أساس عملي قائم بشكل جيد لاستراتيجيات العلاج. ومع هذا فإن البحث الذي تم إجراؤه على مرضى اعتلال دماغي كبدي تم زراعة كبد لهم وعلى مرضى بعد علاج نوبات متكررة من الاعتلال الدماغي الكبدي الصريح يلقي شكوكا حول قابلية الانعكاس الكامل. وقد تستمر بعض العيوب العقلية، بعيدا عن تلك العيوب التي يمكن إرجاعها إلى أسباب أخرى مرتبطة بزراعة الكبد، ويتم ذكرها مؤخرا طبقا لزراعة الكبد (135). وبطريقة مماثلة، قد تكون سلاسل الاعتلال الدماغي الكبدي الصريح مرتبطة بالعيوب التراكمية المستمرة في ذاكرة العمل (WM) والتعلم (14).

التصنيف

يجب تصنيف الاعتلال الدماغي الكبدي طبقا لكافة المعايير الأربعة التالية (10).

يرجى إدراج هذا المقال في المجلة على النحو التالي: اعتلال الدماغ الكبدي في أمراض الكبد المزمنة: ممارسة المبادئ التوجيهية عام 2014 من قبل كلّ من الجمعية الأوروبية لدراسة الكبد والجمعية الأمريكية لدراسة أمراض الكبد، مجلة علم الكبد (عام 2014) http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042

إرشادات الممارسات السريرية

الجدول رقم 2: معايير ويست هيفن (WHC) والوصف الإكلينيكي

معايير ويست هيفن (WHC) التي تشمل اعتلال دماغي كبدي أدنى	الجمعية الدولية للاعتلالات الدماعية الكبدية وأيض النيتروجين (ISHEN)	الوصف	المعايير الفعالة المقترحة	التعليق
لم يتم إفسادها		عدم حدوث اعتلال دماغي على الأطلاق، لا يوجد تاريخ من الإصابة باعتلال دماغي كبدي	تم الاختبار وثبت أنه طبيعي	
أدنى	**خفي**	تغيرات قياسية نفسية أو تغيرات نفسية عصبية في الاختبارات التي تستكشف السرعة الحركية النفسية/ الوظائف التنفيذية أو تغيرات فسيولوجية عصبية بدون دليل إكلينيكي على التغير العقلي	نتائج غير طبيعية لاختبارات نفسية عصبية أو اختبارات قياس نفسي بدون مظاهر إكلينيكية	لا يوجد معايير شاملة للتشخيص، ويشترط وجود معايير محلية وخبرة محلية
درجة 1		• النقص العادي للإدراك. • شعور بالنشاط أو القلق. • قصر امتداد الانتباه. • ضعف الجمع أو الطرح. • تبدل إيقاع النوم	على الرغم من الاستبصار (عدم التوهان) في الوقت والمكان (انظر أدناه)، يبدوا أن المريض يكون مصاب ببعض الفساد السلوكي/ الإدراكي فيما يتعلق بمعيارها/ معياره على الفحص الإكلينيكي أو بالنسبة لمقدمي الرعاية	عادة ما تكون النتائج الإكلينيكية غير قابلة لإعادة الإنتاج
الدرجة رقم 2	**صريح**	• النعاس أو فتور الشعور • عدم الاهتمام بالزمن • تغير واضح في الشخصية. • سلوك غير مناسب. • خلل في الأداء • ارتعاش خافق	فاقد الحس بالنسبة للزمان (ثلاث أشياء على الأقل مما يلي تكون خاطئة: اليوم في الشهر، يوم الأسبوع، الشهر، الفصل أو العام) ± الأعراض الأخرى المذكورة	تكون النتائج الإكلينيكية متغيرة لكن قابلة لإعادة الإنتاج نوعا ما
الدرجة رقم 3		• نعاس إلى شبه غيبوبة. • الاستجابة للمنبهات. • ارتباك. • فقدان الحس بشكل إجمالي. • سلوك غريب	فقدان الشعور بالمكان أيضا (ثلاثة على الأقل من هذه الأشياء يتم الإبلاغ عنه بشكل خاطئ: الدولة، الولاية (أو المنطقة)، المدينة أو المكان) ±الأعراض الأخرى المذكورة	تكون النتائج الإكلينيكية قابلة لإعادة الإنتاج نوعا ما
الدرجة رقم 4		غيبوبة عميقة	عدم الاستجابة حتى لمثيرات الألم	عادة ما تكون حالة السباتية (المتعلقة بالغيبوبة) قابلة لإعادة التكرار.

من المشترط ان تكون كافة الحالات مرتبطة بعدمة كفاية الكبد و/أو تحويلة بابية جهازية (PSS).

(1) **طبقا للمرض الأساسي، يتم تقسيم الاعتلال الدماغي الكبدي** إلى أنواع فرعية وهي:
- النوع رقم "أ" الناتج من فشل كبدي حاد (ALF)
- النوع رقم "ب" الذي ينتج بشكل سائد من التحويلة البابية الجهازية.
- النوع رقم "ت" الناتج من التشمع.

وتكون المظاهر الإكلينيكية للنوع "ب" و "ت" متشابهة بينما يكون للنوع "أ" خصائص مميزة وقد تكون مرتبطة بشكل ملحوظ بزيادة الضغط داخل الجمجمة وخطر الفتق الدماغي، وقد تم وصف علاج النوع "أ" من الاعتلال الدماغي الكبدي في الإرشادات الحديثة المتعلقة بالفشل الكبدي الحاد (ALF) (62، 63) ولم يتم إدراجها في هذا المستند.

(2) **طبقا لشدة مظاهر المرض.** فقد تم تقسيمه بشكل فرعي على نحو تحكمي. ومن أجل الأغراض البحثية والإكلينيكية، تم تقديم خطة لذلك التصنيف إلى درجات (الجدول رقم 2). وتهدف التصنيفات الفعالة التي تشير إلى حالات الضعف الوظيفية إلى زيادة الموثوقية بين ومن خلال القائمين بالتقدير ويجب استخدامه حيثما يكون ممكنا.

(3) **طبقا لسياقه الزمني:** يتم تقسيم الاعتلال الدماغي الكبدي إلى فئات فرعية إلى:
- **اعتلال دماغي كبدي (HE) عرضي.**
- **اعتلا دماغي كبدي متكرر** يدل على نوبات اعتلال دماغي كبدي تحدث في معدل فاصل زمني 6 أشهر أو أقل.
- **اعتلال دماغي كبدي مستمر** يدل على نمط تغيرات سلوكية تكون دائما حاضرة و مرتبطة بانتكاسات اعتلال دماغي كبدي صريح.

الجدول رقم 3: العوامل المسببة لاعتلال دماغي كبدي صريح (OHE) عن طريق تقليل التكرار.

عرضي	متكرر
حالات عدوى *	اضطراب كهارل
نزيف معدي معوي (GI)	حالات عدوى
جرعة زائدة من مدر بول	غير محددة
اضطراب املاح الدم	إمساك
إمساك	جرعة زائدة من مدر بول
غير محدد	نزيف معدي معوي (GI)

معدل من ستراوس إي دا كوستا إم إف، أهمية حالات العدوى البكتيرية كعوام لمسببة للاعتلال الدماغي الكبدي المزمن في حالة التشمع، طب الجهاز الهضمي الكبدي 1998، 45: 900 – 904
* تؤكد المزيد من سلاسل الحالات الحديثة غير المنشورة على الدور الغالب لحالات العدوى.

(4) **طبقا لوجود عوامل مسببة، يتم تقسيم الاعتلال الدماغي الكبدي (HE)** بشكل فرعي إلى:
- **غير مسبب،** أو
- **مسبب** ويجب تحديد العوامل المسببة، ومن الممكن تحديد العوامل المسببةفي كافة نوبات الاعتلال الدماغي الكبدي العرضي (النوع "ت") تقريبا ويجب البحث عنها بنشاط ومعالجتها عند اكتشافها (الجدول رقم 3)

تم حديثا اقتراح تصنيف خامس، طبقا لما إذا كان المريض مصاب بفشل كبدي حاد – إلى – مزمن (ACLF) أم لا (64). وعلى الرغم من اختلاف كيفيةالعلاج وآلية حدوث المرضو مؤشر توقعات سيرالمرضلهذا التصنيف، إلا أن هذا التصنيف لا يزال مجال من مجالات البحث.

يرجى إدراج هذا المقال في المجلة على النحو التالي: اعتلال الدماغ الكبدي في أمراض الكبد المزمنة: ممارسة المبادئ التوجيهية عام 2014 من قبل كلّ من الجمعية الأوروبية لدراسة الكبد والجمعية الأمريكية لدراسة أمراض الكبد، مجلة علم الكبد (عام 2014) http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042

الجدول رقم 4: التشخيص التفريقي للاعتلال الدماغي الكبدي

اعتلال دماغي كبدي صريح أو حالة حادة من التشوش اوالارتباك	
داء البول السكري	(نقص سكر الدم، حماض كيتوني، فرط الاسمولية، حماض لاكتيت)
الكحول	(تسمم، اعراض انسحاب، تشنجات عصبية)
العقاقير	(بنزوديازيبينات(دواء مهدئ ومضاد للاكتئاب)، مضادات الذهان، الأفيونات)
حالات العدوى في الجهاز العصبي	
اضطرابات املاح الدم	(نقص صوديوم الدم وفرط كالسيوم الدم)
صرع غير تشنجي	
اضطرابات نفسية	
نزيف داخل المخ وسكتة دماغية	
إجهاد طبي شديد	(فشل العضو والالتهاب)
مظاهر أخرى	
خرف	(أولي وثانوي)
امراض في الدماغ "المخ"	(اصابة، أورام، استسقاء دماغيبدون ارتفاع ضغط المخ"الدماغ")
انقطاع النفس الانسدادي اثناء النوم	

من الممكن أن ينتج عن نقص صوديوم الدم و تسمم الدممعا اعتلال دماغي بذاته ويرسب اعتلال دماغي كبدي عن طريق تفاعلات مع الآليات الفسيولوجية المرضية. وفي المرض الكبدي في المرحلة الأخيرة، قد يحدث تراكب بين الاعتلال الدماغي اليوريمي والاعتلال الدماغي الكبدي.

الجدول رقم 5: وصف الاعتلال الدماغي الكبدي والمثل الإكلينيكي

النوع	الدرجة		السياق الزمني	فوري أم مُسبب
A	خفي	**MHE**	عرضي	فوري
		1		
B	صريح	**2**	متكرر بشكل دوري	
		3		مُسبب (مع التحديد)
C		**4**	دائم	

يجب وصف مريض الاعتلال الدماغي الكبدي بمكون واحد من كل عمود من الأعمدة الأربعة، ومثال الوصف الموصى به لمريض مصاب باعتلال دماغي كبدي: "مريض مصاب باعتلال دماغي كبدي من النوع "ت"، الدرجة 3، متكرر و مُسبب(بواسطة عدوى في القناة البولية)"، ومن الممكن تكميل الوصف من خلال تصنيفات فعالة (على سبيل المثال نتيجة الغيبوبة العميقة جلاسكو (GCS) أو أداء القياس النفسي).

التشخيص التفريقي

يتطلب التشخيص كشف العلامات التي تشير إلى وجود اعتلال دماغي كبدي (HE) عند المريض المصاب بعدم كفاية كبدية شديدة و/أو تحويلة بابية جهازية (PSS) الذي ليس لديه أسباب بديلة واضحة للخلل الوظيفي في المخ، ويعمل إدراك العوامل المُسببة للاعتلال الدماغي الكبدي (مثل العدوى والنزيف والإمساك) على دعم تشخيص الاعتلال الدماغي الكبدي، ويجب أن يدرس التشخيص التفريقي الاضطرابات العامة التي تعمل على تغيير مستوى الوعي. (الجدول رقم 4)

التوصيات

1. يجب تصنيف الاعتلال الدماغي الكبدي طبقا لنوع المرض الأساسي وشدة المظاهر والسياق الزمني والعوامل المُسببة **(الدرجة رقم 3، أ، 1)**
2. يشترط عمل إجراءات تشخيصية تقوم بدراسة اضطرابات أخرى من الممكن أن تعمل على تغيير وظيفة المخ وتشبه الاعتلال الدماغي الكبدي **(الدرجة رقم 2 – 2، أ، 1)**

يجب وصف وتصنيف كل حالة ونوبة من حالات ونوبات الاعتلال الدماغي الكبدي طبقا لجميع العوامل الأربعة ويجب تكرار هذا على فواصل زمنية مناسبة للحالة الإكلينيكية، وقد تم تلخيص التوصيات في الجدول رقم 5.

التشخيص والاختبار

التقييم الإكلينيكي

يتم فهم الحكم على وقياس شدة الاعتلال الدماغي الكبدي ككمية متصلة (65)، وتتراوح استراتيجيات الاختبار المناسبة من مقاييس إكلينيكية بسيطة إلى أدوات فسيولوجية عصبية وقياسية نفسية معقدة (11، 66). ومع هذا، لا يكون أي من الاختبارات الحالية صحيحا وساريا على كمية متصلة كاملة. وتختلف خيارات الاختبار المناسبة والخيارات التشخيصية طبقا لحدة العرض ودرجة الخلل (67).

تشخيص واختبار الاعتلال الدماغي الكبدي الصريح

يعتمد تشخيص الاعتلال الدماغي الكبدي الصريح على الفحص والقرار الإكلينيكي، ويتم استخدام المقاييس الإكلينيكية لتحليل خطورة وشدة الاعتلال، ولا يكون هناك احتياج إلا لاختبارات كمية محددة في بيئات الدراسة، والمعيار الذهبي هو معايير ويست هيفن (معايير ويست هيفن (WHC)، الجدول رقم 2، الذي يشمل الوصف الإكلينيكي). ومع هذا، فإن هذه الأدوات هي أدوات ذاتية تكون ذات معدل موثوقية محدود لا سيما في حالة الاعتلال الدماغي الكبدي لأنه يمكن التغاضي عن نقص الحركة الخفيف والبطء الحركي النفسي ونقص التركيز والاهتمام بسهولة في الفحص الإكلينيكي. وعلى النقيض من ذلك، فإن الكشف عن حدوث توهان وارتعاش خافق له معدل موثوقية عالية بين القائمين بالتقدير وبالتالي يتم اختياره كأعراض واسمة للاعتلال الدماغي الكبدي الصريح (OHE) (67)، وقد تم استخدام الاستبصار أو المقاييس المختلطة لتمييز شدة الاعتلال الدماغي الكبدي (68، 69). وبالنسبة للمرضى المصابين بتعديل شعوري بشكل كبير، يتم استخدام مقياس الغيبوبة العميقة جلاسكو (GCS الجدول رقم 6) بشكل واسع وتقدم وصف قوي وفعال. ولا تكون عملية تشخيص الخلل الوظيفي الإدراكي صعبة، ومن الممكن إجراؤها من خلال الملاحظة الإكلينيكية بالإضافة إلى الاختبارات النفسية العصبية أو الاختبارات الفسيولوجية العصبية، وتكمن الصعوبة في إرجاعها للاعتلال الدماغي الكبدي. ولهذا السبب، لا يزال الاعتلال الدماغي الصريح (OHE) هو عبارة عن تشخيص الاستبعاد في هذه الفئة من المرضى التي غالبا ما تكون عرضة للاشتباه بإصابتها باضطرابات حالة عقلية ناتجة من الأدوية وتعاطي الكحول وتناول العقاقير وآثار نقص الصوديوم في الدم والمرض النفسي (الجدول رقم 4).

يرجى إدراج هذا المقال في المجلة على النحو التالي: اعتلال الدماغ الكبدي في أمراض الكبد المزمنة: ممارسة المبادئ التوجيهية عام 2014 من قبل كلّ من الجمعية الأوروبية لدراسة الكبد والجمعية الأمريكية لدراسة أمراض الكبد، مجلة علم الكبد (عام 2014) http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042

إرشادات الممارسات السريرية

الجدول رقم 5 مقياس غيبوبة جلاسكو (GCS) (169)

	مقياس غيبوبة جلاسكو(GCS)				
	1	2	3	4	5	6
العيون	عدم فتح الأعين	فتح الأعين استجابة للمثيرات المؤلمة	فتح الأعين استجابة للصوت	فتح الأعين بشكل فوري	غير قابل للتطبيق	غير قابل للتطبيق
اللفظي	لا يقوم بإصدار أصوات	أصوات لا يمكن إدراكها	ينطق كلمات غير مناسبة	مرتبك، مع حالة توهان	استبصار ويتحدث بشكل طبيعي	غير قابل للتطبيق
الحركي	لا يقوم بعمل أي حركات	امتداد لمثيرات مؤلمة (عدم التفكير)	انثناء غير طبيعي للمثيرات المؤلمة (استجابة منزوعة القشرة)	انثناء/ انسحاب للمثيرات المؤلمة	تمركز للمثيرات المؤلمة	إطاعة الأوامر

يشتمل المقياس على ثلاث اختبارات: استجابات الأعين والاستجابات اللفظية والاستجابات الحركية، ويتم دراسة القيم الثلاثة بشكل منفصل بالإضافة إلى مجموع القيم الثلاثة. وتكون أقل قيمة ممكنة لمقياس غيبوبة جلاسكو (المجموع) هي 3 (غيبوبة عميقة أو وفاة) بينما تكون أعلى قيمة هي 15 (شخص مدرك تماما)، الاختصار a.n غير قابل للتطبيق.

ولذلك فإن استبعاد أسباب أخرى للمرض من خلال التقييم عن طريق التصويرالإشعاعي والتقييم المعملي، حسبما تم الإشارة إليه إكلينيكيا، لمريض مصاب بتعديل حالة عقلية يكون مضمونا.

اختبار الكشف عن الاعتلال الدماغي الكبدي الأدنى (MHE) والاعتلال الدماغي الكبدي الخفي (CHE)

يتم تعريف الاعتلال الدماغي الكبدي الأدنى (MHE) والاعتلال الدماغي الكبدي الخفي (CHE) بأنه وجود مؤشرات إكلينيكية أو مؤشرات معتمدة على الاختبار لخلل وظيفي في المخ لمرضى مصابين بمرض كبدي مزمن (CLD) لم يحدث لهم توهان أو يظهر عليهم ارتعاش خافق، وينقل المصطلح "الأدنى" أنه لا يوجد مؤشر إكلينيكي إدراكي أو خلافه على حدوث اعتلال دماغي كبدي. ويشمل مصطلح "خفي" المرحلة الأدنى والمرحلة رقم 1 من الاعتلال الدماغي الكبدي. ومن الممكن تقسيم استراتيجيات الاختبار إلى نوعين رئيسيين: استراتيجية القياس النفسي والاستراتيجية الفسيولوجية العصبية (70، 71). ولأن الحالة تؤثر على العديد من مكونات التوظيف الإدراكي، التي قد لا تكون تالفة بذات الدرجة، نجد أن الجمعية الدولية للاعتلالات الدماغية الكبدية وأيض النيتروجين (ISHEN) تشير إلى استخدام اختبارين على الأقل بناءا على قواعد وتوفر الفئة المحلية والمفضلة من أحد الاختبارات التي تم قبولها بشكل أكثر اتساعا للعمل كأدوات مقارنة. ويكون اختبار الكشف عن الاعتلال الدماغي الكبدي الخفي (CHE) والاعتلال الدماغي الكبدي الأدنى (MHE) هام لأنه يستطيع التكهن بتطور الاعتلال الدماغي الكبدي الصريح (OHE) والإشارة إلى سوء جودة الحياة وانخفاض الإمكانية الاقتصادية الاجتماعية والمساعدة في تقديم الاستشارة للمرضى ومقدمي الرعاية الطبية حول المرض. ويبدوأن حدوث اعتلال دماغي كبدي أدنى (MHE) واعتلال دماغي كبدي خفي (CHE) عند المرضى المصابين بمرض كبدي مزمن مرتفعا بنسبة 50 % (72)، ولذلك فإنه من النموذجي إجراء اختبار لكل مريض في مرحلة الخطورة. ومع هذا، فإن هذه الاستراتيجية قد تكون مكلفة (73) وتكون نتائج إجراء الفحص غير واضحة دائما ولا يتم التوصية بالعلاج. وقد تكون الطريقة الفعالة هي إجراء اختبار للمرضى الذين لديهم مشكلات في جودة حياتهم أو الذين يصدر بسببهم شكاوى من المرضى ومن أقاربهم (74)، وسوف تساعد الاختبارات ذات النتائج الإيجابية بالنسبة للاعتلال الدماغي الكبدي الأدنى (MHE) أو الاعتلال الدماغي الكبدي الخفي (CHE)، قبل توقف علاج الاعتلال الدماغي الكبدي بالعقاقير، على تحديد المرضى المعرضين لخطر تكرار اعتلال دماغي كبدي (33، 75). وعلاوة على ذلك، لا يوجد أي اختبار من الاختبارات المتوفرة مخصص للحالة (76) ومن الهام ألا نقوم بإجراء اختبارات إلا للمرضى غير المصابين بعوامل مربكة مثل الاضطرابات النفسية العصبية أو العلاج النشط النفسي أو التناول الحالي للكحول.

يجب إجراء الاختبار بواسطة فاحص مدرب ملتزم بالضوابط المصاحبة لأدوات الاختبار. فإذا كانت نتيجة الاختبار طبيعية (أي سلبية بالنسبة للاعتلال الدماغي الكبدي الأدنى (MHE) أو الاعتلال الدماغي الكبدي الخفي (CHE))، يوصى بتكرار الاختبار خلال 6 أشهر (77). ولا يعني تشخيص الاعتلال الدماغي الكبدي الأدنى (MHE)أو الاعتلال الدماغي الكبدي الخفي (CHE)بالضرورة أن الشخص المتأثر هو سائق خطير (78) حيث لا يتم تدريب مقدمي الخدمات الطبية ليقوموا بشكل رسمي بتقييم مدى الملائمة للقيادة كما أنهم ليسوا مندوبين قانونيين. ولذلك، فإن مقدمي الخدمات يجب أن يعملوا من أجل المصالح العليا لكل من المريض والمجتمع مع تطبيق القوانين المحلية واجبة التطبيق (78).

ومع هذا، فإن الأطباء لا يستطيعوا التهرب من مسئولية تقديم الاستشارة للمرضى الذين تم تشخيصهم بأنهم مصابين باعتلال دماغي كبدي (HE) بناءا على نتائج خطيرة ممكنة لقيادتهم وغالبا ما تكون الوسيلة الأكثر أمانا هي التوقف عن القيادة حتى تكون جهات القيادة المسئولة قد قامت بشكل رسمي بالتصريح للمريض من أجل القيادة الآمنة. وفي الحالات الصعبة، يجب أن يتشاور الطبيب مع الجهات التي لها خبرة في اختبار القدرة على القيادة وجهة سحب الترخيص.

يوجد أدناه قائمة باستراتيجيات الاختبار التي تم إعدادها على أفضل شكل، وتختلف التوصية بالاختبار بناءا على اللوجيستيات وتوفر التكاليف والقواعد والقوانين المحلية والتكلفة (65، 66، 71).

(1) *اختبار متلازمة الاعتلال الدماغي البابي الجهازي (PSE):* تتكون مجموعة الاختبار هذه من خمس اختبارات ورقة – قلم رصاص تقوم بتقييم سرعة المعالجة الحركية النفسية والإدراكية والتنسيق الإبصاري الحركي، وهذه الاختبارات سهلة نسبيا في إجراؤها ولها شرعية وسريان خارجي جيد، وغالبا ما يشار إلى الاختبار بنتيجة الاعتلال الدماغي الكبدي الحركي النفسي (PHES) حيث تكون النتيجة الأخيرة هي إجمالي المجموع من كافة الاختبارات الفرعية في مجموعة الاختبارات. ومن الممكن الحصول على الاختبار من كلية هانوفر الطبية (هانوفر، ألمانيا) التي تحمل حقوق النشر (Weissenborn. karin@mh-hannover.de)، وقد تم إعداد الاختبار في ألمانيا وتم ترجمته ليتم استخدامه في العديد من الدول الأخرى. وبالنسبة للمرضى الأميين، تم استخدام اختبار ترابط الصور كاختبار فرعي بدلا من اختبار ترابط الأرقام.

(2) يعتبر اختبار تكرار الترجرج الحرج (CFF) وسيلة نفسية فسيولوجية يتم تحديدها عندما يكون التكرار الذي يبدو فيه الضوء المنتشر (يظهر من 60 هرتز لأسفل) مترجرجا بالنسبة للملاحظ، وقد بينت الدراسات انخفاضه مع زيادة سوء الإدراك والتحسن بعد العلاج. ويتطلب اختبار تكرار الترجرج الحرج (CFF) العديد من المحاولات والرؤية السليمة ثنائية العينين وغياب العمى الأحمر – الأخضر والأدوات المتخصصة (80، 81).

(3) اختبار مدة التفاعل المستمر (CRT) يعتمد اختبار مدة التفاعل المستمر على تكرار تسجيل مدة التفاعل الحركي (الضغط على زر) للمثيرات السمعية (من خلال سماعات الأذن)، وتعتبر نتيجة الاختبار الأكثر أهمية هي مؤشر مدة التفاعل المستمر الذي يقوم بقياس ثبات أزمنة التفاعل، ومن الممكن أن تميز نتيجة الاختبار بين تلف المخ الأيضي والعضوي ولا يتأثر الاختبار بسن أو نوع المريض وليس للاختبار أثر تعلم أو أثر متعب، ويشترط وجود برامج عقل إليكتروني ومكونات مادية حاسوبية بسيطة.

(4) اختبار الضبط التثبيطي (ICT) عبارة عن اختبار يتم إجراؤه بالحاسب الآلي لتثبيط الاستجابة وذاكرة العمل (83) ويكون قابل للتحميل مجانا من على الموقع www.hecme.tv. وقد تم الحكم بأن اختبار الضبط التثبيطي له فعالية جيدة لكنه يتطلب مرضى عمليين بشكل عالي، كما يجب تفصيل قواعد الاختبار من خلال المراكز القليلة التي قامت باستخدامه.

يرجى إدراج هذا المقال في المجلة على النحو التالي: اعتلال الدماغ الكبدي في أمراض الكبد المزمنة: ممارسة المبادئ التوجيهية عام 2014 من قبل كلّ من الجمعية الأوروبية لدراسة الكبد والجمعية الأمريكية لدراسة أمراض الكبد، مجلة علم الكبد (عام 2014) http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042

(5) يقوم اختبار ستروب بتقييم السرعة الحركية النفسية والمرونة الإدراكية عن طريق التداخل بين زمن تفاعل الإدراك لمجال ملون واسم ملون مكتوب. وقد تبين حديثا أن برامج التطبيق المتحركة ("تطبيقات" للهاتف الذكي أو الحاسب اللوحي) المعتمدة على الاختبار تقوم بتحديد الخلل الإدراكي في حالة التشمع مقارنة باختبارات الورقة – القلم الرصاص (84)، ويوجد المزيد من الدراسات التي يتم إجراؤها لتقييم إمكانية أن تقوم بفحص الاعتلال الدماغي الكبدي الأدنى (MHE) والاعتلال الدماغي الكبدي الخفي (CHE).

(6) اختبار الفحص والدراسة والتحليل والإخطار (SCAN) هو اختبار يتم إجراؤه بالحاسب الآلي يقوم بقياس سرعة ودقة إجراء مهمة ذاكرة إدراك رقم ذات تعقيد متزايد، وقد تبين أن اختبار SCAN ذو قيمة مبشرة (85).

(7) من الممكن أن يقوم فحص تخطيط كهربية الدماغ بكشف التغيرات في النشاط المخي القشري عبر سلسلة من الاعتلال الدماغي الكبدي (HE) بدون تعاون من المريض أو التعرض لخطر أثر التعلم (70). ومع هذا، فإن هذا الفحص يكون غير محدد وقد يتأثر بمصاحبة اضطرابات أيضية مثل نقص الصوديوم في الدم بالإضافة إلى العقاقير. ومن الممكن أن الموثوقية في تحليل تخطيط كهربية الدماغ (EEG) من الممكن أن يزداد مع التحليل الكمي، ويجب أن يشمل هذا بشكل محدد تكرار الخلفية مع متوسط التكرار المنتشر أو تحليل الشريط الطيفي (60). ويتطلب تخطيط كهربية الدماغ (EEG) في معظم الأحيان أيضا إعداد مؤسسي وخبرة عصبية في التقييم، كما أن التكلفة تختلف بين المستشفيات.

على الرغم من أن الاختبارات الموصوفة أعلاه قد تم استخدامها لاختبار حدوث اعتلال دماغي كبدي أدنى (MHE) أو اعتلال دماغي كبدي خفي (CHE)، إلا أن هناك في الغالب علاقة ضعيفة بينها وذلك لأن الاعتلال الدماغي الكبدي عبارة عن خلل وظيفي متعدد الأبعاد (86). وغالبا ما يتم ملاحظة أثر التعلم مع إجراء اختبارات القياس النفسي ويكون من غير الواضح ما إذا كان العلاج الحالي للاعتلال الدماغي الكبدي (HE) يلعب دورا في أداء الاختبار أم لا. لذلك فإن تفسير هذه الاختبارات ودراسة النتائج للعلاج الإضافي يحتاج فهم لتاريخ المريض والعلاج الحالي وأثر النشاطات اليومية التي يقوم بها المريض في حالة اكتشاف علامات للإصابة باعتلال دماغي كبدي (HE). وبالنسبة للدراسات متعددة المراكز، يجب أن يستفيد تشخيص الاعتلال الدماغي الكبدي الأدنى (MHE) أو الاعتلال الدماغي الكبدي الخفي (CHE) بالإجماع من استراتيجيتين على الأقل من استراتيجيات الاختبار الفعالة الحالية: الورقة – القلم الرصاص (نتيجة اعتلال دماغي كبدي قياسي نفسي PHES) وأحد الاختبارات التالية (ستروب أو SCAN أو اختبار الضبط التثبيطي (ICT) أو مدة التفاعل المستمر (CRT)) التي تتم بالحاسب الآلي أو (اختبار تكرار الترجرج الحرج (CFF) أو تخطيط كهربية الدماغ (EEG)) (66) الفسيولوجي العصبي. وفي البرامج الروتينية الاكلينيكيةأو الدراسات التي تتم في مراكز مفردة، قد يقوم الفاحصون باستخدام اختبارات لتقييم خطورة الاعتلال الدماغي الكبدي الذي يعرفونه جيدا بشرط أن تتوفر بيانات الإشارة المعيارية واعتماد استخدام الاختبارات في هذه الفئة من المرضى (66).

الاختبارات المعملية

لا تعمل مستويات الأمونيا العالية في الدم بمفردها على إضافة أي قيمة تشخيصية أو إنذارية أو مرحلية لمرضى الاعتلال الدماغي الكبدي (HE) المصابين بمرض كبدي مزمن (CLD) (87). ومع هذا فإنه في حالة فحص مستوى الأمونيا لمريض مصاب باعتلال دماغي كبدي صريح (OHE) واكتشاف أنها في المستوى الطبيعي، يكون تشخيص الاعتلال الدماغي الكبدي (HE) محل سؤال. وبالنسبة للعقاقير التي تعمل على تخفيض الأمونيا، قد تكون القياسات المتكررة للأمونيا مفيدة لاختبار الفعالية. وقد يكون هناك تحديات لوجيستية لقياس الأمونيا في الدم بشكل دقيق وهو أمر يجب أخذه في الاعتبار. وتمت الإشارة إلى وجود الأمونيا إما في الأوردة أو في الدم الشرياني أو أمونيا البلازما لذلك يجب استخدام المستوى الطبيعي المناسب.

وتتوفر العديد من الطرق للقياس لكن لا يجب استخدام القياسات إلا عندما تسمح معايير ومقاييس المعمل بتحليلات موثوقة.

فحوصات المخ

لا يساهم التصوير المقطعي المحوسب (CT) أو الرنين المغناطيسي (MR) أو الفحوصات الأخرى لشكل الصورة في إظهار معلومات وبيانات تشخيصية أو بيانات تحديد مراحل. ومع هذا، فإن خطر النزيف داخل المخ يزداد 5 مرات على الأقل في هذه المجموعة من المرضى وقد تكون الأعراض غير قابلة للتمييز لذلك فإن فحص المخ عادة ما يكون جزء من الإجراء التشخيصي للاعتلال الدماغي الكبدي للمرة الأولى وبناءا على اشتباه إكلينيكي في أمراض أخرى

التوصيات

3. يجب معالجة الاعتلال الدماغي الكبدي (HE) بكافة اشكالهبدءً من خلل بالوظيفة الإدراكية ليس بها خلل بالوعي إلى غيبوبة عميقة.
(الدرجة 3، أ، 1)

4. يكون تشخيص الاعتلال الدماغي الكبدي (HE) من خلال استبعاد أسباب أخرى للخلل الوظيفي في المخ.
(الدرجة 2 – 2، أ، 1)

5. يجب تقسيم الاعتلال الدماغي الكبدي (HE) إلى مراحل عديدة من الخطورة تعكس درجة الكفاية الذاتية والحاجة للرعاية.
(الدرجة 3، ب، 1)

6. يتم تشخيص الاعتلال الدماغي الكبدي الصريح (OHE) من خلال معايير إكلينيكية ومن الممكن تصنيفه لدرجات طبقا لمعايير ويست هيفن (WHC) ومقياس غيبوبة جلاسكو (GCS).
(الدرجة 2 – 2، ب، 1)

7. من الممكن إجراء تشخيص وتحديد درجات الاعتلال الدماغي الكبدي الأدنى (MHE) والاعتلال الدماغي الكبدي الصريح (CHE) عن طريق استخدام العديد من اختبارات القياس النفسي والاختبارات الفسيولوجية العصبية التي يجب أن يقوم بها فاحصون ذوو خبرة.
(الدرجة 2 – 2، ب، 1)

8. يمكن استخدام اختبار الكشف عن الاعتلال الدماغي الكبدي الأدنى (MHE) والاعتلال الدماغي الكبدي الخفي (CHE) للمرضى الذين قد يستفيدوا بشكل أكثر من الاختبار مثل هؤلاء الذين يعانوا من جودة حياة سيئة أو الذين يعانوا من متضمنات في العمل أو متضمنات متعلقة بالأمن العام.
(الدرجة 3، ب، 2)

9. لا تعمل زيادة الأمونيا في الدم على إضافة أي قيمة تشخيصية أو نذيرية أو قيمة متعلقة بتحديد المراحل بالنسبة للاعتلال الدماغي الكبدي (HE) للمرضى المصابين بمرض كبدي مزمن، وتتطلب أي قيمة طبيعية إعادة تقييم تشخيصي.
(الدرجة 3-2، أ، 1)

العلاج

المبادئ العامة

في هذا الوقت، يتم معالجة الاعتلال الدماغي الكبدي الصريح (OHE) بشكل روتيني فقط (10) حيث لا يكون الاعتلال الدماغي الكبدي الأدنى (MHE) والاعتلال الدماغي الكبدي الخفي (CHE) (حسبما يتضمن عنوانها) واضحا في الفحص الإكلينيكي الروتيني وعادة ما يتم تشخيصه باستخدام تقنيات موضحة في الفصل السابق.

يرجى إدراج هذا المقال في المجلة على النحو التالي: اعتلال الدماغ الكبدي في أمراض الكبد المزمنة: ممارسة المبادئ التوجيهية عام 2014 من قبل كلّ من الجمعية الأوروبية لدراسة الكبد والجمعية الأمريكية لدراسة أمراض الكبد، مجلة علم الكبد (عام 2014) http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042

إرشادات الممارسات السريرية

وعلى الرغم من طبيعته الدقيقة، إلا أنه من الممكن أن يكون للاعتلال الدماغي الكبدي الأدنى (MHE) والاعتلال الدماغي الكبدي الخفي (CHE) أثر كبير على الحياة اليومية للمريض، ومن الممكن أن تنتشر ظروف خاصة حيثما قد يكون هناك إشارة لعلاج ذلك المريض (على سبيل المثال ضعف في مهارات القيادة أو الأداء في العمل أو جودة الحياة أو المشاكل الإدراكية)، ويتم ذكر زراعة الكبد طبقا لتوصيات علاجية.

التوصيات

تتضمن توصيات عامة لعلاج إعتلال الدماغ الكبدي الصريح العرضي من النوع (ج) ما يلي:

10. ينبغي علاج نوبة الاعتلال الدماغي الكبدي (سواء التلقائية منها أو المستحثة) بصورة فعالة **(الدرجة II-2، أ، 1).**

11. لا يتطلب الأمر الوقاية الثانوية لمنع نوبات اعتلال الدماغ الكبدي الصريح، إلا في حالة المرضى الذين يعانون من التليف الكبدي المعرضين بدرجة كبيرة للإصابة باعتلال الدماغ الكبدي.
(الدرجة II-3، ج، 2).

13. يعتبر اعتلال الدماغ الكبدي الصريح التفاعلي المتكرر، بجانب الفشل الكبدي، مؤشرًا لاحتياج الحالة إلى زرع كبد.
(الدرجة !)

النهج العلاجي الخاص بعلاج اعتلال الدماغ الكبدي الصريح

يوصى بإتباع نهج علاجي رباعي المحاور لعلاج إعتلال الدماغ الكبدي
(الدرجة II-2، أ، 1):

14. بدء رعاية المرضى ذوي الوعي المتغير.

15. ينبغي أخذ الأسباب البديلة للحالة الذهنية المتغيرة في الحسبان وعلاجها.

16. تحديد العوامل المُسببة وتصحيحها.

17. البدء في العلاج التجريبي لإعتلال الدماغ الكبدي.

تعليقات على الاستراتيجية العلاجية

يحتاج المرضى الذين يعانون من الدرجات العليا من الاعتلال الدماغي الكبدي الغير قادرين على حماية مسالكهم الهوائية أو معرضين لهذا الخطر. إلى المزيد من المراقبة المركزة، وتعتبر الصورة النموذجية لعلاجهم في العلاج في وضع العناية المركزة. وتعتبر الأسباب البديلة لإعتلال الدماغ متكررة في حالة المرضى ذوي التليف الكبدي المتقدم. ومن الناحية الفنية، في حال وجود أسباب أخرى لإعتلال الدماغ، فإن نوبة إعتلال الدماغ قد لا تسمى باعتلال الدماغ الكبدي. ومن الناحية الإكلينيكية، فإن ما يتم هو علاج كلًا من الاعتلال الدماغي الكبدي وغير الكبدي.
ويعتبر التحكم في العوامل المُسببة من الأهمية بمكان في علاج اعتلال الدماغ الكبدي الصريح، وذلك لأن ما يقرب من 90% من المرضى يمكن علاجهم بمجرد تصحيح العوامل المُسببة (89). ولا يزال أخذ هذا الأمر في الحسبان بعناية هو حجر الزاوية في علاج اعتلال الدماغ.

وبالإضافة إلى العوامل الأخرى للنهج العلاجي رباعي المحاور الخاص بعلاج اعتلال الدماغ الكبدي، فإن العلاج بالعقاقير المتخصصة يعتبر جزءً من العلاج. ولم تُختبر غالبية العقاقير من قبل دراسات دقيقة عشوائية مُتحكم فيها، بل تم استعمالها بناءً على ملاحظات ظرفية. وتتضمن هذه العوامل السكريات الثنائية غير القابلة للامتصاص مثل اللاكتولوز، والمضادات الحيوية مثل ريفاكسيمين. كما تستعمل أيضًا علاجات أخرى مثل الأحماض الأمينية متفرعة السلسلة الشفوية، الأورنيثين اليميني والأسبرتات اليميني الوريدي، والمكملات الغذائية والمضادات الحيوية الأخرى. وفي المستشفى، يمكن استعمال أنبوب أنفي معدي لتناول الأدوية الشفوية في حالة المرضى غير القادرين على البلع أو معرضين لخطر ما متعلق بالتنفس.

السكريات الثنائية غير القابلة للامتصاص

يستعمل اللاكتولوز عمومًا كعلاج إبتدائي لعلاج إعتلال الدماغ الكبدي الصريح. إلا أن أن ثمة تحليلًا بعديًا كبيرًا على البيانات التجريبية لم يدعم بصورة كاملة استعمال اللاكتولوز كأحد العوامل العلاجية لعلاج إعتلال الدماغ الكبدي الصريح، ولكنه، ولأسباب فنية، لم يتضمن أكبر التجارب، ويستمر استعمال هذه العوامل على نطاق واسع (90). وينبغي أن يعمل النقص الحادث في تأثير اللاكتولوز على تشجيع الجهود البحثية الإكلينيكية المتعلقة بالعوامل المُسببة غير المعروفة والأسباب المتنافسة لإعتلال الدماغ. وعلى الرغم من الفرضية القائلة بأن التأثيرات الحيوية المبدأية (العقاقير التي تكون في صورة مواد غير قابلة للهضم وتعمل على تشجيع نمو الكائنات الحية الدقيقة النافعة في الأمعاء) والطبيعة الحامضية للاكتولوز لها فائدة إضافية عن التأثير الملين، ولم تستبعد الدراسات المستقلة غير المعتمدة على المزارع هذا الأمر (75 – 91). بالإضافة إلى ذلك، فإن غالبية التجارب التي تمت حديثًا على اللاكتولوز تكون ذات طبيعة مفتوحة التعليم. كما أن الاعتبارات المتعلقة بالتكاليف تضيف وحدها المزيد من الدعم للاكتولوز (92). وفي بعض المراكز، يفضل اللاكتيتول عن اللاكتولوز، وذلك بناءً على القليل من التحاليل البعدية أو حتى الأقل من التجارب (93، 94).
وفي المجتمعات التي ينتشر فيها عدم تحمل اللاكتولوز، أقترح استعمال اللاكتوز (95). غير أن التجربة الوحيدة لتوضيح أن الحقن الشرجية الحامضية (لاكتوز ولاكتولوز) قد كانت متفوقة على الحقن الشرجية المحتوية على ماء الصنبور قد أُضعفت (96). ومن جانب آخر، فإن استعمال تحضيرات البولي إيثيلين جليكول (97) يتطلب المزيد من التصديق.
وينبغي البدء في تناول جرعات اللاكتولوز (98) حينما تكتمل العناصر الثلاثة الأولى من النهج العلاجي رباعي المحاور ، وذلك باستعمال 25 مليلتر من شراب اللاكتولوز كل 12 ساعة حتى تكون إثنين على الأقل من تحركات الأماء اللينة أو الحرة كل يوم. ويلي ذلك معايرة الجرعة للحفاظ على إثنين إلى ثلاث تحركات في اليوم. وينبغي تخفيض الجرعة. وإنه لمن الخطأ أن يُعالج ضعف تأثير المقادير المنخفضة من اللاكتولوز باستعمال جرعات كبيرة. حيث أن ثمة خطرًا من الاستعمال المفرط للاكتولوز يمكن أن يؤدي إلى مضاعفات مثل مشاكل التنفس، والجفاف، وفرط صوديوم الدم، وتهيج الجلد بالمنطقة المحيطة بالشرج، بل وأن الاستعمال المفرط يمكنه أن يحث اعتلال الدماغ الكبدي (99).

ريفاكسيمين

لقد تم استعمال ريفاكسيمين كعلاج لاعتلال الدماغ الكبدي في عدد من التجارب (100) بالمقارنة بالعلاج الوهمي، وبغيره من المضادات الحيوية الأخرى، والسكريات الثنائية غير القابلة للامتصاص، وكذلك في الدراسات التي تتناول مدى من الجرعات. ولقد أوضحت هذه التجارب تأثير ريفاكسيمين المكافئ للعوامل محل المقارنة أو متفوقًا عليها مع قدرة جيدة على تحمله. ولقد تمت أيضًا دراسة العلاج الإكلينيكي باستعمال ريفاكسيمين على المدى البعيد على المرضى ذوي اعتلال الدماغ الكبدي الصريح وذلك في ثلاث تجارب (إثنين منهم بالمقارنة بالسكريات الثنائية غير القابلة للامتصاص وواحدة بالمقارنة بالنيومايسين)، وقد أبدت قدرًا متساويًا من التحسن الذهني والقدرة على خفض الأمونيا. وقد أوضحت دراسة متعددة الجنسيات (101) تمت على مرضى ذوي إثنين من نوبات اعتلال الدماغ الكبدي الصريح المبكرة للمحافظة على التخفيف الحادث تفوقًا لريفاكسيمين على العلاج الوهمي (في خلفية تتضمن استعمال 91% للاكتولوز). ولا توجد بيانات قوية تدعم استعمال ريفاكسيمين بمفرده.

يرجى إدراج هذا المقال في المجلة على النحو التالي: اعتلال الدماغ الكبدي في أمراض الكبد المزمنة: ممارسة المبادئ التوجيهية عام 2014 من قبل كلّ من الجمعية الأوروبية لدراسة الكبد والجمعية الأمريكية لدراسة أمراض الكبد، مجلة علم الكبد (عام 2014) http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042

علاجات أخرى

لقد استعملت العديد من العقاقير لعلاج اعتلال الدماغ الكبدي، ولكن البيانات التي تدعم استعمال هذه العقاقير محدودة، أو أولية أو ناقصة. غير أنه يمكن استعمال غالبية هذه العقاقير بأمان بالرغم من كفائتهم المثبتة إلى حد ما.

الأحماض الأمينية متفرعة السلسلة

لقد أشار تحليل بعدي حديث لثمانية من التجارب العشوائية المتحكم فيها أن الصياغات الغنية بالأحماض الأمينية متفرعة السلسلة تعمل على تحسين مظاهر اعتلال الدماغ الكبدي العرضي سواء الصريح منه أو الخفي (102، 130). ولا يوجد تأثير للمجموعة الرابعة من الأحماض الأمينية متفرعة السلسلة على النوبات العرضية لاعتلال الدماغ الكبدي (127).

مزيلات الأمونيا الأيضية

تعمل هذه العوامل، من خلال تمثيلها الغذائي، كبدائل لليوريا الموجودة بالبول. ولقد استعملت هذه العقاقير لعلاج الأخطاء الوراثية لدورة اليوريا للعديد من الأعوام. وتتوافر حاليًا أشكال مختلفة منها، والتي تقدم بدورها عوامل واعدة يمكن دراستها. ولقد تمت دراسة الأورنيثين فينيل أسيتات من حيث قدرته على علاج اعتلال الدماغ الكبدي، ولكننا في انتظار المزيد من التقارير الإكلينيكية المتعلقة بهذا الصدد (301). كما اختبر معدل الجليسريل فينيل بيوتيل في دراسة حديثة عشوائية متحكم فيها (401) على المرضى الذين تعرضوا لإثنين أو أكثر من نوبات اعتلال الدماغ الكبدي في الشهور الست الأخيرة والذين حافظوا على علاج نموذجي (لاكتوز ± ريفاكسيمين). حيث تعرض مرضى جانب الجليسريل فينيل بيوتيل لعدد أقل من نوبات اعتلال الدماغ الكبدي وكذلك عدد أقل من حالات الاستشفاء ووقت أطول قبل التعرض للحدث الأول. ويجري المزيد من الدراسات على نفس المبدأ، والتي إن تم تأكيدها سوف تؤدي الخروج بتوصيات إكلينيكية.

حمض الأورثنين والأسبارتيك (لولا LOLA)

أظهرت التجربة المنضبطة المعشاة على المرضى المصابين باعتلال دماغ كبدي(HE) دائم تحسنا من خلال استخدام.أربع جرعات من حمض الأورثنين والأسبارتيك في الاختبار النفسي وفي مستويات الأمونيا الوريدية بعد تناول الوجبات، ولكن تعد مكملات ذلك العقار التي تؤخذ عن طريق الفم غير فعالة.

البروبيوتيك

أظهرت دراسة مؤخرة بعلامة مكشوفة حول إعطاء اللاكتولوز أو البروبيوتك للمريض الذي يعاني من تليف في الكبد وقد تعافى من اعتلال الكبد الدماغي أن هناك نوائب قليلة من اعتلال الدماغ الكبدي في فرع العلاج باللاكتولوز أو البروبيوتك مقارنة بالعلاج الوهمي ولكن لم يكن هناك أي اختلافات بين أي تدخلات، كما أنه لا توجد هناك أي اختلافات في معدلات إعادة الإدخال في أي فرع من فروع الدراسة.

مثبطات إنزيم الجلوتاميناز

تقوم تحويلة الوريد البابي بتنظيم جينات إنزيم الجلوتاميناز المعوي ولذلك تكمن فائدة مثبطات ذلك الإنزيم المعوي في تقليل كميات الأمونيا التي تنتجها القناة الهضمية.
النيومايسين لا يزال لهذا المضاد الحيوي مؤيدون كما أنه كان يستخدم على نطاق واسع لعلاج اعتلال الدماغ الكبدي في الماضي، ويعرف بمثبط إنزيم الجلوتاميناز.

الميترونيدازول

يعد ذلك العقار نوع من أنواع العلاج قصير الأمد، كما أن هناك مؤيدين لاستخدامه، ولكن يعد كل من التسمم الأذني طويل الأمد والتسمم الكلوي والتسمم العصبي هي العوامل التي جعلت ذلك العقار غير مفضل للإستخدام باستمرار على المدى الطويل.

الفلومازينيل

لم يتم استخدام هذا العقار بشكل متكرر، فهو يحسن من الحالة العقلية على نحو عابر في اعتلال الدماغ الكبدي ولكن دون وجود أدنى تحسن من ناحية التعافي أو البقاء على قيد الحياة، وقد يكون لتأثير ذلك العقار أهمية في حالات هامشية لتجنب استخدام وسائل المساعدة على التنفس، وبالمثل، فقد يكون تأثير هذا العقار ذا فائدة في الحالات التشخيصية التفاضلية الصعبة عن طريق تأكيد الأثر العكسي (أي؛ عندما يفشل العلاج القياسي بشكل غير متوقع أو عندما يشتبه في وجود سمية البنزوديازيبين).

الملينات

لا تحتوي الملينات البسيطة وحدها على خصائص البيربيوتيك للسكريات الثنائية، كما لا توجد أي منشورات مرتقبة حول تلك المسألة.

الزلال

أوضحت التجارب المنضبطة المعشاة على المرضى الذين يعانون من اعتلال دماغي كبدي صريح (OHE) والذين يتعاطون عقار ريفاكسيمين بشكل يومي مع أربع جرعات من الزلال أو المحلول الملحي عدم وجود أي تأثير أو علامات حول تراجع المرض ولكنه يتعلق بنتائج أفضل للبقاء على قيد الحياة بعد الانصراف.

توصيات

18. تحديد ومعالجة العوامل المُسببة لاعتلال الدماغ الكبدي **(الدرجة رقم 2 – 2، أ، 1).**
19. يعد اللاكتولوز هو الخيار الأول لعلاج اعتلال الدماغ الكبدي العرضي **(الدرجة رقم 2 – 1، ب، 1).**
20. يعتبر الريفاكسيمين إضافة فعالة للاكتولوز لمنع تكرار اعتلال الدماغ الكبدي الصريح **(الدرجة رقم 1، أ، 1).**
21. يمكن استخدام المكملات الفموية التي تحتوي على أحماض أمينية ذات سلاسل متفرعة كعامل بديل أو إضافي لعلاج المرضى الذين لا يستجيبون للعلاج التقليدي **(الدرجة رقم 1، ب، 2).**
22. يمكن استخدام أربع جرعات من حمض الأورثينين والأسبارتيك كعامل بديل أو إضافي لعلاج المرضى الذين لا يستجيبون للعلاج التقليدي **(الدرجة رقم 1، ب، 2).**
23. يعد عقار النيومايسين خيار بديل لعلاج اعتلال الدماغ الكبدي الصريح **(الدرجة رقم 2 – 1، ب، 2).**
24. يعد عقار الميترونيدازول خيار بديل لعلاج اعتلال الدماغ الكبدي الصريح **(الدرجة رقم 2 - 3، ب، 2).**

الوقاية من اعتلال الدماغ الكبدي الصريح بعد ظهور نوائب من هذا المرض

لا توجد هناك أي تجارب معشاة وهمية الانضباط للاكتولوز للبقاء بعيدًا عن الإصابة باعتلال الدماغ الكبدي، على الرغم من أنه موصى بها وتمارس على نطاق واسع، وقد أظهرت تجربة اللاكتولوز ذات العلامة المكشوفة في أحد المراكز انخفاض معدلات تكرار الإصابة باعتلال الدماغ الكبدي في المرضى الذين يعانون من تليف الكبد، وقد دعمت تجارب مؤخرة عقار اللاكتولوز كوسيلة لمنع الإصابة باعتلال الدماغ الكبدي الناتج عن نزيف المنطقة العلوية من القناة المعدية المعوية.

يرجى إدراج هذا المقال في المجلة على النحو التالي: اعتلال الدماغ الكبدي في أمراض الكبد المزمنة: ممارسة المبادئ التوجيهية عام 2014 من قبل كلّ من الجمعية الأوروبية لدراسة الكبد والجمعية الأمريكية لدراسة أمراض الكبد، مجلة علم الكبد (عام 2014) http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042

إرشادات الممارسات السريرية

تعد إضافة الريفاكسيمين إلى اللاكتولوز عامل موثق جيد للحفاظ على عافية المرضى الذين عانوا مرة أو أكثر من نوبات اعتلال الدماغ الكبدي الصريح أثناء علاجهم باللاكتولوز بعد نوبة الاعتلال الأولى.

اعتلال الدماغ الكبدي بعد إجراء التحويلة البابية الجهازية داخل الكبد عبر الوريد الوداجي (TIPS)

حالما أنه كان من الشائع معالجة المضاعفات الناتجة عن الاستئصال الجزئي للكبد بإجراء تحويلة بابية جهازية داخل الكبد عبر الوريد الوداجي، فقد لوحظ ميلها إلى التسبب في ظهور اعتلال الدماغ الكبدي أو اعتلال الدماغ الكبدي الدائم المستعصي الأقل شيوعًا، وبمواجهة اعتلال الدماغ الكبدي الشديد كمضاعفات ناتجة عن إجراء التحويلة ظهر للأطباء معضلة كبيرة، ففي البداية كان من المعتاد استخدام علاج اعتلال الدماغ الكبدي القياسي لمنع اعتلال ما بعد إجراء تحويلة بابية جهازية داخل الكبد عبر الوريد الوداجي، ولكن مع ذلك أوضحت إحدى الدراسات أنه لم يعد بمقدور كل من الريفاكسيمين أو اللاكتولوز منع اعتلال ما بعد إجراء التحويلة بشكل أفضل من العلاج الوهمي، فقد قام الاختيار الدقيق للحالة بخفض معدلات الإصابة بالاعتلال الشديد الناتج عن إجراء التحويلة، وإن حدث ذلك فتقليل قطر التحويلة كفيل بمعالجة ذلك الاعتلال، ولكن مع ذلك يحتمل عودة ظهور السبب الأصلي في وضع تلك التحويلة.

ويمكن أن تظهر قضية هامة أخرى تتعلق بالضغط البابي المطلوب وذلك بعد وضع الدعامات، فقد يؤدي الضغط شديد الانخفاض الناتج عن كبر طول قطر الدعامة اعتلال كبدي دماغي مستعصي كما ذكر سابقًا، وهناك عدم توافق في الآراء بشأن ما إذا كانت تهدف لخفض الضغط البابي بنسبة 50% أو أقل من 12 ملم زئبق، ويرتبط هذا الأخير بظهور مزيد من نوبات الاعتلال الدماغي، ويستخدم على نطاق واسع في علاج اعتلال ما بعد إجراء التحويلة كما هو الحال في الحالات الأخرى من الاعتلال الكبد الدماغي المتكرر بما في ذلك الحالات التي لا يمكن أن تعالج عن طريق تقليل طول قطر التحويلة

اعتلال الدماغ الكبدي الثانوي الناتج عن التحويلات البابية الجهازية (PSSs)

قد تؤدي النوبات المتكررة من اعتلال الدماغ الكبدي الصريح للمرضى الذين لديهم كبد سليم باعتبار وظيفته إلى البحث عن تحويلات بابية جهازية تلقائية كبيرة، ومن الممكن أن تقوم أنواع تحويلات معينة مثل التحويلة الطحالية الكلوية بالانصمام بنجاح بالإضافة إلى التخلص السريع من ذلك الاعتلال السريع في جزء من المرضى الذين يتمتعون بوجود وظائف كبدية سليمة على الرغم من وجود خطر للإصابة بنزيف الدوالي لاحقًا.

توصيات

25. يوصى باستخدام عقار اللاكتولوز للوقاية من نوبات اعتلال الدماغ الكبدي المتكررة وذلك بعد حدوث النوبة الأولى
(الدرجة رقم 2- 1، أ، 1).

26. يوصى بالريفاكسيمين كإضافة إلى اللاكتولوز وذلك للوقاية من نوبات اعتلال الدماغ الكبدي المتكررة
(الدرجة رقم 1، أ، 1).

27. لا ينصح باستخدام العلاج الوقائي الروتيني (اللاكتولوز أو الريفاكسيمين) للوقاية من اعتلال ما بعد تركيب التحويلة
(الدرجة رقم 3، ب، 1)

إيقاف العلاج الوقائي

هناك سياسة موحدة لمواصلة العلاج إلى أجل غير مسمى بعد تحقق النجاح في عكس أثر نوبات الاعتلال الدماغ الكبدي الصريح، وقد يكون تفسير ذلك أنه حالما يتم الوصول إلى بداية الاعتلال الصريح يكون المريض عرضة لنوبات متكررة، ويبدوا أن تلك المخاطر تتفاقم مع تدهور وظائف الكبد، ولكن مع ذلك ما يحدث عادة هو نوبات متكررة من اعتلال الدماغ الكبدي الصريح من قائمة معروفة جيدًامن العوامل المسببة، إذا كان من الممكن التحكم في العوامل المسببة المتكررة كالالتهابات المتكررة أو نزيف الدوالي، فمن المحتمل أن يكون هناك خطر لتكرار الاعتلال ومن الممكن أن يتم إيقاف العلاج، ويعتبر التأثير الأكبر للخطر الناتج عن الإصابة بنوبات اعتلال الدماغ الكبدي الصريح هو التأثير على كافة وظائف الكبد وعلى بنية الجسد، وإذا استعاد الكبد قدرًا كبيرًا من وظائفه ومن الكتل العضلية من وقت الإصابة بنوبات الاعتلال فقد يكون قادرًا على إيقاف علاج الاعتلال القياسي، ويتوفر قدر قليل جدًا من المعلومات حول تلك المسألة، ولكن يمكن للنتيجة الإيجابية لاختبارات الاعتلال الدماغي الكبدي الأدنى (MHE) أو الخفي (CHE) التي ستجرى قبل إيقاف العلاج أن تتنبأ بما إذا كان المريض في خطر من تكرار الإصابة.

توصية

28. من الممكن إيقاف العلاج الوقائي في ظل الظروف التي تكون فيها العوامل المؤرثة منضبطة بشكل جيد (مثل الالتهابات ونزيف الدوالي) أو تكون وظائف الكبد أو الحالة الغذائية محسنة.
(الدرجة رقم 3، ج، 2)

علاج اعتلال الدماغ الكبدي الأدنى واعتلال الدماغ الكبدي الخفي

وعلى الرغم من عدم وجود معيار لتقديم علاج لكل من اعتلال الدماغ الكبدي الأدنى واعتلال الدماغ الكبدي الخفي، فقد أجريت دراسات تستخدم عدة طرق للعلاج، وقد استمرت الغالبية العظمى من الدراسات لمدة لا تقل عن (6) أشهر كما أنها لا تعكس المسار الشامل للحالة، وتغطي تلك التجارب سلسلة من التجارب ذات العلامة المكشوفة وحتى الدراسات المنضبطة المعشاة الكبيرة التي تستخدم أنواع مختلفة من العلاج يتفاوت بين البروبيوتيك واللاكتولوز والريفاكسيمين، وقد أظهرت معظم الدراسات تحسنًا في الحالة المعرفية الكامنة، ولكن يختلف وضع التشخيص بشكل كبير بين الدراسات،وهناك عدد قليل من الدراسات استخدمت نهايات ذات صلة إكلينيكية، وقد تبين في دراسة بعلامة مكشوفة أن اللاكتولوز يمكن أن يمنع تطور نوبات اعتلال الدماغ الكبدي الصريح، ولكن تحتاج تلك الدراسة إلى أن يتم تكرارها بشكل أكبر بطريقة عمياء قبل عمل التوصيات اللازمة، وقد أظهرت الدراسات التي تستخدم اللاكتولوز والريفاكسيمين تحسن في نوعية الحياة وفي القيام بمحاكاة القيادة، كما تم استخدام البروبيوتيك ولكن الطبيعة ذات العلامة المكشوفة وتنوع الكميات وأنواع الكائنات بالإضافة إلى النتائج المختلفة تجعل من الصعب أن يتم عمل توصيات كخيارات علاجية في ذلك الوقت.

ونظرًا لتعدد الأساليب المستخدمة في تحديد اعتلال الدماغ الكبدي الأدنى واعتلال الدماغ الكبدي الخفي، وتنوع النقاط النهائية، والتجارب العلاجية قصيرة الأمد والعوامل المختلفة المستخدمة في التجارب حتى الآن، فلا ينصح باستخدام علاج الاعتلال الأدنى الروتيني في تلك المرحلة، ويمكن أن تكون هناك استثناءات على أساس كل حالة تستخدم أنواع من العلاج الموافق عليه لعلاج الاعتلال الصريح، وخاصة للمرضى الذين يعانون من الاعتلال الخفي ومن اعتلال West Haven I Grade.

توصية

29. لا ينصح باستخدام العلاج الروتيني لكل من اعتلال الدماغ الكبدي الأدنى واعتلال الدماغ الكبدي الخفي باستثناء ما كان على أساس كل حالة على حدة
(الدرجة رقم 2 -2، ب، 1)

يرجى إدراج هذا المقال في المجلة على النحو التالي: اعتلال الدماغ الكبدي في أمراض الكبد المزمنة: ممارسة المبادئ التوجيهية عام 2014 من قبل كلّ من الجمعية الأوروبية لدراسة الكبد والجمعية الأمريكية لدراسة أمراض الكبد، مجلة علم الكبد (عام 2014) http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042

مجلة طب الكبد

التغذية

يعد التمثيل الغذائي للنيتروجين أمر حاسم لمعالجة جميع فئات اعتلال الدماغ الكبدي كما تعد الخيارات الغذائية مناسبة، وقد تم تحديد المبادئ التوجيهية المفصلة الأخيرة للمريض الذي يعاني من اعتلال الدماغ الكبدي في مكان آخر، وغالبًا ما يعتبر سوء التغذية ناقص التشخيص، كما يعاني 75% من المرضى تقريبا الذي يعانون من اعتلال الدماغ الكبدي من سوء تغذية في المواد البروتينية والمواد ذات السعرات الحرارية بنسبة متوسطة إلى نسبة عالية بالإضافة إلى فقدان في الكتل العضلية ومخازن الطاقة، فيعد التقييد المزمن لنسبة البروتين أمرًا ضارًا بالنسبة للمريض حيث تكون متطلباته للبروتين أكثر بشكل نسبي من الأشخاص الأصحاء كما أنه معرض لخطر زيادة معدلات الايض بعد فترات صيام، ويعد كل من سوء التغذية وفقدان الكتل العضلية عامل خطر لتطور اعتلال الدماغ الكبدي وغيره من مضاعفات تليف الكبد، وقد ثبت أن مرض ضمور انسجة العضلات يعد كمؤشر نذير سلبي هام في المريض الذي يعاني من تليف الكبد، فينبغي أن يخضع جميع المرضى الذين يعانون من ذلك الاعتلال لتقييم حالة التغذية عن طريق أخذ تاريخ الغذائي الجيد بالإضافة بيانات القياسات البشريةوقياس قوة العضلات كمقياس عملي مفيد للحالة الغذائية، ففي المريض المكشوف يتم صرف الانتباه على التركيب العضلي حول الكتفين والعضلات الألوية، و من المُفضل عدم الوقوع في خطأ بسبب احتباس الماء أو السمنة.

وعلى الرغم من كون مؤشر كتلة الجسم نادر الفائدة إلا أن نسبة ارتفاع الكرياتينين مفيد، بالإضافة إلى تقنية التحليل الطيفي، وتعد معظم التقنيات المتقدمة كمقياس امتصاص الأشعة السينية ثنائي البواعث / والأشعة المقطعية / التصوير بالرنين المغناطيسي نادرًا ما تكون مفيدة للأغراض الإكلينيكية، وينبغي أن يخضع المريض لتقييم غذائي منظم كما يفضل أن يكون من قبل اختصاصي التغذية أو غيرهم من الموظفين المدربين تدريبًا خاصًا، وتفي الغالبية العظمى من المرضى الذين يعانون من اعتلال الدماغ الكبدي معايير العلاج الغذائي، ويكمن العلاج في إعادة التغذية ولكن عن طريق فرط تغذية معتدلة كما سيوضح فيما بعد، فينبغي التشجيع على أن توزع وجبات صغيرة بالتساوي على مدار اليوم بالإضافة إلى وجبات خفيفة في أوقات متأخرة من الليل بالإضافة إلى تجنب الصيام، وقد يعد الجلوكوز كمصدر للسعرات الحرارية الأكثر توافرًا ولكن لا ينبغي أن يستخدم كمصدر غذائي وحيد، ويتم إعطاء المريض هذا النظام من الوجبات عن طريق الفم إذا كان ذلك المريض قادرًا على التعاون على ذلك أو عن طريق أنبوب معدي مع المرضى الذي لا يستطيعون أخذ الكمية المطلوبة، أو عن طريق الحقن وذلك مع نوع آخر من المرضى، وينبغي أن يتم بدأ العلاج الغذائي دون تأخر وأن يتم رصده خلال زيارات الرعاية، وينصح باستخدام الفيتامينات بشكل عام رغم عدم وجود معطيات مؤدة حول فوائد تلك الفيتامينات والمكملات المعدنية للمريض، وقد تعطى بدائل مغذيات دقيقة خاصة إذا تم التأكد من وجود فقدان في مقاييسها، كما تؤخذ مكملات الزنك في الاعتبار عند علاج اعتلال الدماغ الكبدي، وإذا كان يشتبه في وجود متلازمة فيرينك فمن الضروري أن يتم إعطاء المريض جرعات كبيرة من الثيامين عن طريق الحقن قبل إعطاء الجلوكوز، وينبغي أن يتم تعديل مقدار الكميات الكبيرة من السوائل غير المالحة التي تعطى للمريض لتجنب التحريض على نقص صوديوم الدم، وخاصة في المرضى الذين يعانون من تليف كبد متقدم، وإذا دعت الحاجة إلى تصحيح نقص صوديوم الدم الشديد فينبغي أن يتم ذلك بشكل بطيء.

وهناك إجماع على أنه من الواجب إجتناب التغذية ذات نسب البروتين المنخفضة للمرضى الذين يعانون من اعتلال الدماغ الكبدي، ولكن قد يكون تقييد نسبة البروتين أمرًا حتميًا في الأيام القليلة الأولى من علاج اعتلال الدماغ الصريح ومع ذلك فلا ينصح باستمرار ذلك لفترات طويلة، كما يفضل استبدال المكملات المعتمدة على الحليب أو البروتين النباتي بالأحماض الأمينية ذات السلاسل المتفرعة (BCAAs) وذلك للحد من استهلاك البروتين، ومن الممكن استخدام التركيبات الغذائية الغنية بتلك الأحماض الأمينية لعلاج اعتلال الدماغ الكبدي وتحسين الحالة الغذائية للمريض الذي يعاني من تليف الكبد بشكل عام، ولكن لا تمتلك تلك الأحماض الأمينية أي تأثير على مريض الدرجة الرابعة من اعتلال الدماغ الكبدي، وتعد الدراسات حول تأثير تلك الأحماض الأمينية الفموية مشجعة بشكل أكبر كما تم تأكيدها مؤخرًا من قبل التحليل التجميعي لأحدى عشرة (11) تجربة، وفي نهاية المطاف، وقد تتحول آثار تلك الأحماض الأمينية لكي تكون أكثر أهمية فتعمل على تعزيز رعاية كتلة الجسد النحيلة بشكل أكبر من تأثيرها على الاعتلال ذاته.

توصيات

30. ينبغي أن تصل كمية الطاقة المأخوذة يوميًا 35 – 40 كيلو كالوري / كجم من وزن الجسم المثالي
(الدرجة رقم 1، أ، 1).

31. وينبغي أن تصل كمية البروتين المأخوذة يوميًا إلى 1.2 – 1.5 جم / كجم / يوم
(الدرجة رقم 1، أ، 1).

32. ينبغي أن توزع وجبات صغيرة أو مكملات غذائية سائلة على مدار اليوم بالإضافة إلى أن يتم تقديم وجبات خفيفة في أوقات متأخرة من الليل
(الدرجة رقم 1، أ، 1).

33. وقد يسمح بتناول المكملات الفموية التي تحتوي على الأحماض الأمينية ذات السلاسل المتفرعة للحصول على نسبة النيتروجين الموصى بها وذلك مع المرضى الذين لا يتحملون تناول البروتينات الغذائية
(الدرجة رقم 2 -2، ب، 2).

زرع الكبد (LT)

لا تزال عملية زراعة الكبد هي الخيار العلاجي الوحيد لاعتلال الدماغ الكبدي في الحالات التي لا تتحسن بأي طريقة علاجية أخرى، ولكنها عملية لا تخلو من المخاطر، وقد نشرت الطرق المرشحة لعمليات الزرع المحتملة كما تم ممارستها في الولايات المتحدة في مكان آخر، كما يجري حاليًا إعداد المبادئ التوجيهية الأوروبية، فلا يعتبر اعتلال الدماغ الكبدي مؤشرا لعملية زرع الكبد ما لم يرتبط وجوده بضعف في وظائف الكبد، ومع ذلك فيتم القيام بتلك العملية في الحالات التي يعوق فيها ذلك الاعتلال حياة المريض كما أنه لا يتحسن رغم توفير أقصى إمكانية للعلاج الطبي، بالإضافة إلى أن تلك العملية قد ترشح في حالة الكبد الجيدة، فقد تتسبب التحويلات البابية الجهازية (PSSs) في اضطرابات عصبية واعتلال دماغي كبدي دائم حتى بعد إجراء عملية زراعة الكبد، ولذلك ينبغي أخذ تحديد وإصمام التحويلات في الاعتبار قبل أو أثناء عملية الزرع، كما ينبغي تصحيح نقص صوديوم الدم بشكل بطيء خلال إجراء فحوصات الزرع.

وسوف يتحسن اعتلال الدماغ الكبدي بعد إجراء عملية الزرع إلا أن الاضطرابات العصبية سوف تزداد سوءًا، ولذلك فمن الهام جدًا أن يتم تمييز اعتلال الدماغ الكبدي من غيرها من أسباب الضعف العقلي كأمراض الزهايمر وأمراض الأوعية الدموية الدماغية الدقيقة، كما ينبغي إجراء تصوير للدماغ بالرنين المغناطيسي والتحليل الطيفي، بالإضافة إلى إجراء تقييم للمريض من قبل خبير في علم النفس العصبي والأمراض العصبية التنكسية، كما ينبغي أن يكون كلٌ من المريض ومقدمي الرعاية والعاملين في مجال الصحة على علم بأن تلك العملية قد تؤدي إلى ضعف في وظائف الدماغ، ولذلك فلا يمكن علاج كل مظاهر الاعتلال بعملية الزرع.

وهناك مشكلة واحدة صعبة وغير مألوفة وهي تطور متلازمة محيرة تظهر في فترة ما بعد الجراحة، وغالبًا ما يصعب البحث عن السبب كما يحتمل أن تكون مشكلة ذات أصول متعددة، ويعتبر المرضى الذين يعانون من أمراض الكبد الكحولية وغيرهم من المرضى الذين يعانون من اعتلال دماغي كبدي متكرر قبل عملية الزرع هم أكثر عرضة لخطر الإصابة بتلك المتلازمة، كما تعد الآثار السمية لعقاقير كبت المناعة من الأسباب المتكررة التي ترتبط عادة بالشعور بالارتجاف ووجود مستويات مرتفعة في الدم، وقد يكون من الصعب تشخيص الآثار الدماغية السلبية الأخرى الناتجة عن تعاطي المخدرات، فالارتباك المصحوب بالحمى يتطلب بحث منظم دقيق عن أي أسباب بكتيرية أو فيروسية (مثل الفيروس المضخم للخلايا).

فتعدد العوامل المسببة ليست أمرًا غير عاديًا، ويجب متابعة مشكلة المريض من خلال مراجعة إكلينيكية واسعة.

يرجى إدراج هذا المقال في المجلة على النحو التالي: اعتلال الدماغ الكبدي في أمراض الكبد المزمنة: ممارسة المبادئ التوجيهية عام 2014 من قبل كلٌ من الجمعية الأوروبية لدراسة الكبد والجمعية الأمريكية لدراسة أمراض الكبد، مجلة علم الكبد (عام 2014) http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042

إرشادات الممارسات السريرية

الآثار الاقتصادية / المترتبة على التكلفة

على النحو المبين في علم الأوبئة، يتزايد عبء اعتلال الدماغ الكبدي بشكل سريع، وستتم مواجهة حالات أكثر تعاني من ذلك الاعتلال، مع وجود تكاليف كبيرة مباشرة تتعلق بالمستشفى لعلاج ذلك الاعتلال وتكاليف غير مباشرة، فيتحمل المرضى الذين يعانون من اعتلال الدماغ الكبدي في مستشفيات الولايات المتحدة تكاليف تصل إلى 1 بليون دولار أمريكي في عام 2003، كما أن استخدام الموارد لهذه الفئة من المرضى يتزايد نتيجة لطول فترة البقاء في المستشفى والجهود المعقدة والغالية التي تقدمها تلك المستشفى، بالإضافة إلى أن هناك نسبة 15% من الوفيات بين المرضى الداخليين، فلذلك لا توجد بيانات للتكلفة قابلة للمقارنة بشكل مباشر نشرت من قبل الاتحاد الأوروبي، ولكن وبواسطة الاستدلال بالبيانات الوبائية فينبغي أن يكون هناك توافق في معدلات الحدث تقريبًا وتكون التكاليف قابلة للمقارنة رغم اختلال تمويل المستشفيات بين الولايات المتحدة والاتحاد الأوروبي، وتعد تلك التكاليف أقل من الواقع حيث أنه لا يمكن تقدير الرعاية للمرضى الخارجيين، والعجز، وفقدان الانتاجية، بالإضافة إلى الأثر السلبي على أسرة المريض أو على شبكات الدعم.

وتعتبر تكلفة الأدوية متغيرة جدًا لإدراجها في التحليلات حيث أنها تختلف بشكل كبير من بلد لآخر، كما أنها عادة ما تحدد بما تعتقده شركات الأدوية من أن يتحمله السوق، أما بالنسبة للآثار المفيدة للريفاكسيمين، فيعتمد التحليل الفعال للتكلفة على أسعار الأدوية الحالية المفضلة للعلاج الذي يعتمد على وجود اللاكتولوز، وكذلك على تحليل الحوادث، الوفيات / والمرضى الذين يعانون من الاعتلال، وعلى أوقات الأجازات من العمل، وذلك للمرضى الذين يعانون من اعتلال دماغي كبدي أدنى واعتلال دماغي كبدي خفي، ولذلك وحتى إذا انخفضت تكاليف الأدوية الأخرى فلا يزال اللاكتولوز هو أقل نسبة في التكلفة وأكثر علاج فعال من حيث التكلفة.

الأسباب البديلة لتغير الحالة العقلية

الاضطرابات الواجب أخذها في الاعتبار

تعد المظاهر العصبية لاعتلال الدماغ الكبدي غير محددة، ولذلك فلابد أن تؤخذ الاضطرابات المصاحبة لها في الاعتبار كمصدر إضافي لخلل في الجهاز العصبي المركزي في أي مريض يعاني من مرض كبدي مزمن، وأهم تلك الاضطرابات الفشل الكلوي ونقص صوديوم الدم وداء السكري وتسمم الدم ونقص الثيامين (اعتلال دماغي في منطقة فيرينك) ويجدر بالذكر النزيف داخل الجمجمة (الورم الدموي تحت الجافية المزمن والنزيف المتني).

التفاعل بين الاضطرابات المصاحبة وأمراض الكبد من ناحية وظائف المخ

يعد نقص صوديوم الدم عامل خطر مستقل لتطور اعتلال الدماغ الكبدي في المرضى الذين يعانون من تليف الكبد، وتزيد نسبة الإصابة باعتلال الدماغ الكبدي وتقل معدلات الاستجابة للعلاج باللاكتولوز إذا تناقص معدل الصوديوم في الدم.

كما تم تحديد داء السكري كعامل خطر لتطور اعتلال الدماغ الكبدي وخاصة في المرضى الذين يعانون من تليف الكبد الناتج عن التهاب الكبد الفيروس سي (HCV)، ولكن مع مراعاة مسببات تليف الكبد الأخرى.

كما ظهر أن معدل خطر تطور اعتلال الدماغ الكبدي يزيد لدى المرضى الذين يعانون من تليف الكبد بالإضافة إلى ضعف الكلى بغض النظر عن شدة تليف الكبد.

وقد لوحظت الأعراض العصبية في نسبة 21% - 33% من المرضى الذين يعانون من تليف الكبد مع وجود تسمم في الدم، ونسبة 60% - 68% في المرضى الذين يعانون من الصدمة الناتجة عن تسمم الدم، فلا يختلف مرضى تليف الكبد عن مرضى بدون التليف بشأن تطور الخلل في وظائف المخ بالإضافة إلى تسمم الدم، على الرغم من أنه من المفترض أن تعمل الالتهابات وفرط معدلات أمونيا الدم بتآزر لتطور اعتلال الدماغ الكبدي.

كما يحدث نقص الثيامين في غالبية المرضى الذين يعانون من أمراض الكبد الكحولية ولكنه قد يحدث أيضًا نتيجة لسوء التغذية خلال المراحل النهائية من تليف الكبد، ولا يمكن التفريق بين أعراض الارتباك الدماغي وتحولات الوعي والترنح وعسر التلفظ كونها نتيجة لنقص الثيامين أو ارتفاع معدلات أمونيا الدم عن طريف الفحص الإكلينيكي، وفي حالة الشك، ينبغي إعطاء الثيامين لمريض الدرجة الرابعة قبل العلاج الذي يحتوي على الجلوكوز.

تأثير مسببات المرض الكبدي على وظائف المخ

تعد البيانات حول تأثير مرض كبدي أساسي على وظائف المخ قليلة باستثناء الكحولات والتهاب الكبد سي، ونادرًا ومن الصعب حدوث تلك الحالة نتيجة لمرض ويلسون.

وقد أظهر المرضى الذين يعانون من اضطرابات كحولية وليس هناك أي أمراض إكلينيكية عجز في الذاكرة العرضية والذاكرة العملية والوظائف التنفيذية، القدرات الإبصارية الانقباضية والمهارات الحركية للأطراف العلوية والسفلية، ويعد الخلل المعرفي هو الأمر الأكثر وضوحًا لدى هؤلاء المرضى الذين يعانون من الاضطرابات الناتجة عن تعاطي الكحولات والذين هم أكثر عرضة للإصابة باعتلال الدماغ في منطقة فيرينك نتيجة لسوء التغذية أو لظهور بوادر المشكلة، وبالتالي فلا يزال من غير الواضح ما إذا كان اضطراب وظائف المخ في المرضى الذين يعانون من أمراض الكبد الكحولية هو نتيجة لاعتلال الدماغ الكبدي أو سمية الكحولات أو نقص الثيامين. وهناك أدلة متزايدة على تواجد التهاب الكبد الفيروسي سيوتعدده داخل الدماغ، فيعاني ما يقرب من نصف مرضى التهاب الكبد الفيروسي إرهاق مزمن بغض النظر عن فئة المرض الكبدي، كما يُظهر المرضى الذين يعانون من مرض كبدي معتدل خلل معرفي يشمل التلعثم اللفظي والانتباه والوظائف التنفيذية والذاكرة، وبالمثل فقد يعاني مرضى تليف الكبد الصفراوي الأولي والتهاب القنوات الصفراوية المتصلبة الأولي من الإرهاق الشديد وضعف الانتباه والتركيز بالإضافة إلى ضعف الوظائف الحركية النفسية بغض النظر عن فئة المرض الكبدي.

المقاييس التشخيصية اللازمة للتفريق بين اعتلال الدماغ الكبدي والخلل الدماغي الناجمة عن أسباب أخرى

ونظرًا لأن أعراض اعتلال الدماغ الكبدي تشترك مع جميع الاضطرابات المصاحبة والأمراض الكامنة، فإنه من الصعب في هذه الحالة الفردية التفريق بين آثار اعتلال الدماغ الكبدي والآثار المترتبة على أسباب أخرى، وفي بعض الحالات، قد يكون المسار الزمني والاستجابة للعلاج هما أفضل دعم لذلك الاعتلال، فكما ذكر سابقًا ينبغي أخذ مستويات الأمونيا الطبيعية في الدم لدى المريض الذي يشتبه وجود اعتلال الدماغ الكبدي لديه في الاعتبار، ولم يتم تقييم أي من المقاييس التشخيصية المستخدمة في الوقت الحاضر بالنسبة لقدرتها على التفريق بين اعتلال الدماغ الكبدي وغيرها من أسباب الخلل الوظيفي في الدماغ، فلا يمكن أن يتغير رسم المخ عند وجود داء سكري أو اضطرابات كحولية ولكن قد تظهر بعض التغيرات المماثلة لتلك الموجودة في مرضى اعتلال الدماغ الكبدي الذي يعانون من الفشل الكلوي ونقص صوديوم الدم والتهاب الدماغ الناتج عن وجود تسمم، وتعد الاختبارات النفسية هي القادرة على كشف العجز الوظيفي، ولكنها لا تستطيع التفريق بين الأسباب المختلفة لذلك العجز، وقد تم تقييم بعض طرق تصوير الدماغ المستخدمة في تشخيص اعتلال الدماغ الكبدي إلا أن النتائج كانت مخيبة للآمال، ومع ذلك فلابد من خضوع المريض الذي يعاني من مرض كبدي مزمن بالإضافة إلى وجود تغير غير واضح لوظائف المخ للتصوير الدماغي وذلك لاستبعاد الآفات الهيكلية، وقد يكون العلاج بالفلومازينيل ذا فائدة في حالات نادرة.

يرجى إدراج هذا المقال في المجلة على النحو التالي: اعتلال الدماغ الكبدي في أمراض الكبد المزمنة: ممارسة المبادئ التوجيهية عام 2014 من قبل كلّ من الجمعية الأوروبية لدراسة الكبد والجمعية الأمريكية لدراسة أمراض الكبد، مجلة علم الكبد (عام 2014) http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042

متابعة

بعد دخول المستشفى بسبب اعتلال الدماغ الكبدي، ينبغي معالجة المسائل التالية.

الخروج من المستشفى

(1) يجب أن يؤكد الفريق الطبي الحالة العصبية قبل الخروج، والحكم إلى أي مدى عجز المريض العصبي يمكن أن يعزى إلى اعتلال الدماغ الكبدي، أو إلى تواكب مرضي عصبي آخر، للتخطيط للميعاد المناسب للخروج من المستشفى. يجب أن يبلغوا مقدمي الرعاية أن الحالة العصبية قد تتغير بمجرد استقرار المرض الحاد وأن الحاجة إلى علاج يمكن أن تتغير.

(2) يجب إقرار العوامل المسببةوالخطر لتطور اعتلال الدماغ الكبدي. ويجب التخطيط لإدارة إكلينيكية مستقبلية وفقا لـ (1) إمكانية تحسين وظائف الكبد (على سبيل المثال، التهاب الكبد الكحولي الحاد، والتهاب الكبد بالمناعه الذاتية، والتهاب الكبد بي)، (2) وجود تحويلات بابية جهازية كبيرة (والتي قد تكون مناسبة للإطباق)، و (3) خصائص العوامل المؤثرة (على سبيل المثال، الوقاية من العدوى، وتجنب النزيف المعدي المعوي المتكرر، مدرات البول، أو الإمساك).

(3) يجب التخطيط لمشاورات بعد خروج المريض لضبط العلاج ومنع ظهور العوامل المسببة. يجب أن يكون على اتصال وثيق مع عائلة المريض والممارس العام، وغيرهم من مقدمي الرعاية في الخدمات الصحية الأولية، بحيث تشارك جميع الأطراف في فهم كيفية تدبر اعتلال الدماغ الكبدي في المريض المعين ومنع الدخول المتكرر للمستشفى.

الرعاية الوقائية بعد الخروج

(1) تعليم المرضى وأقاربهم يجب أن يتضمن (1) آثار الأدوية (لاكتولوز، ريفاكسيمين، وهلم جرا)، والآثار الجانبية المحتملة (على سبيل المثال، الإسهال)، (2) أهمية الالتزام، (3) العلامات المبكرة المتكررة لاعتلال الدماغ الكبدي، و (4) الإجراءات الواجب اتخاذها في حالة التكرار (على سبيل المثال، تدابير مقاومة الإمساك التكرار المعتدل والإحالة إلى ممارسعام أو المستشفى إذا كان اعتلال الدماغ الكبدي مصاحب بالحمى).

(2) منع التكرار: أمراض الكبد قد تتطور مع مرور الوقت، والتغذية، أو تدابير محددة، ولكن عادةً المرضى الذين طوروا اعتلال الدماغ الكبدي الصريح لديهم فشل كبدي متقدم دون أمل كبير لإدخال تحسينات وظيفية وغالباً ما يكونوا مرشحين محتملين لزراعة الكبد. تدبر مضاعفات تليف الكبد (على سبيل المثال، التهاب البريتون الجرثومي العفوي والنزيف المعدي المعوي) يجب أن توضع وفقاً للمبادئ التوجيهية المتاحة. الوقاية الثانوية الدوائية مذكورة أعلاه.

(3) مراقبة المظاهر العصبية أمر ضروري في المرضى الذين يعانون من اعتلال الدماغ الكبدي المستديم لضبط العلاج وفي المرضى الذين يعانون من اعتلال الدماغ الكبدي السابق للتحقيق في وجود اعتلال الدماغ الكبدي الأدنى أو اعتلال الدماغ الكبدي الإكلينيكيأو بوادر اعتلال الدماغ الكبدي المتكرر. يعتمد التقييم الإدراكي على البيانات المعيارية والموارد المحلية المتاحة. يجب أن يتضمن تقييم الحركية تقييم العدو والمشي والنظر في خطر السقوط.

قد تكون الآثار الاقتصادية والاجتماعية لاعتلال الدماغ الكبدي المستديم أو اعتلال الدماغ الكبدي الأدنى أو اعتلال الدماغ الكبدي الإكلينيكيعميق جداً. وتشمل انخفاض في أداء العمل، وضعف في نوعية الحياة، وزيادة خطر وقوع حوادث.

وغالباً ما يتطلب هؤلاء المرضى الدعم الاقتصادي والرعاية المكثفة من نظام الدعم الاجتماعي العام وقد تشمل أقاربهم. ويجب إدراج كل هذه المسائل في خطة المتابعة.

(1) تعتمد النقاط الطرفية للعلاج على المراقبة المستخدمة وعيادة الاخصائي، ولكن على الأقل يجب عليهم تغطية جانبين: (1) الأداء الإدراكي (التحسن في اختبار مقبول واحد كحد أدنى) و (2) الحكم الذاتي للحياة (القدرات الأساسية والتشغيلية).

(2) الجوانب الغذائية: فقدان الوزن مع ضمور العضلات قد يفاقم اعتلال الدماغ الكبدي، وبناءاً عليه، فإن الأولوية الغذائية هي توفير ما يكفي من البروتين والطاقة لصالح توازن نيتروجين إيجابي وزيادة في كتلة العضلات، على النحو الموصى به أعلاه.

(3) تحويلة بابية جهازية: انسداد التحويلة المهيمنة قد يحسن اعتلال الدماغ الكبدي في المرضى الذين يعانون من اعتلال الدماغ الكبدي المتكرر وظيفة الكبد جيدة [114]. لأن التجربة الحالية محدودة، المخاطر والمنافع يجب أن توزن قبل استخدام هذه الاستراتيجية.

اقتراحات للأبحاث المستقبلية

يتعامل هذا القسم مع البحث في إدارة اعتلال الدماغ الكبدي. ومع ذلك، يجب دائماً أن أن يكون مثل هذا البحث مبني على البحث في الفيسيولوجيا المرضية لاعتلال الدماغ الكبدي. من الضروري لكسب مزيد من التبصر حول أي وظائف الكبد هي المسؤولة عن الحفاظ على وظائف المخ، أي التغيرات في وظيفة الأمعاء ومجهريات البقعة تجعل فشل وظائف الكبد هذه حرجة، أي وظائف المخ معرضة بشكل خاص إلى الآثار المجتمعة للأحداث المذكورة أعلاه، و أخيراً، العوامل التي هي خارج هذا المحور التي يؤدي إلى ظهور الاعتلال الدماغي الكبدي (على سبيل المثال، الالتهاب، وإعدادات الغدد الصماء، أو سوء التغذية). ولذلك، يجب أن تظل مجالات البحوث في الفيسيولوجيا المرضية والإدارة الإكلينيكية على اتصال وثيق. ويجب أن يسفر عن هذا التعاون وسائل علاج سببية وعرضية جديدة التي تحتاج إلى التجارب الإكلينيكية وتحفيزها.

هناك حاجة شديدة وغير مستوفاة للتجارب الإكلينيكية المسيطر عليها على آثار العلاج على جميع الأشكال المختلفة من اعتلال الدماغ الكبدي. الدراسات الإكلينيكية الحاسمة قليلة، على الرغم من أن عدد المرضى واستخدام مواردها عالية. لا توجد بيانات عن أي العوامل والمرضى تمثل ارتفاع التكاليف، وهناك حاجة إلى البحوث لدراسة تأثير مضاعفات محددة متعلقة بتليف الكبد. في الوقت الحاضر، هناك أساساً غير كافي لتخصيص الموارد ووضع السياسات ذات الأولوية المتعلقة بإدارة اعتلال الدماغ الكبدي. تمت دراسة العديد من الأدوية التي تم تقييمها لاعتلال الدماغ الكبدي قبل عدة عقود بعد مستوى الرعاية إنها في الوقت الحاضر، قديمة. يجب إعادة تقييم أو تكرار أي دراسة لعلاج اعتلال الدماغ الكبدي باستخدام المعيار الحالي للرعاية. من المهم وضع بروتوكولات لتحديد العوامل المسببةاو الفشل الكبدي الحاد على اساس مزمن. وصالح العقاقير التي تم تقييمها مؤخراً يتركز في الوقاية من التكرار، وهناك حاجة كبيرة للتجارب على اعتلال الدماغ الكبدي العرضي.

هناك أيضاً حاجة غير مستوفاة للبحث في طرق التشخيص التي هي ضرورية لتشكل أساساً للتجارب الإكلينيكة. تشخيص اعتلال الدماغ الكبدي الأدنى واعتلال الدماغ الكبدي الإكلينيكي قد تلقى اهتمام كبير، ولكن لا يزال من غير الممكن مقارنة النتائج بين الدراسات ويجب تحسين الدقة. قد يكون من المفيد تطوير، والتحقق من صحة،

يرجى إدراج هذا المقال في المجلة على النحو التالي: اعتلال الدماغ الكبدي في أمراض الكبد المزمنة: ممارسة المبادئ التوجيهية عام 2014 من قبل كلّ من الجمعية الأوروبية لدراسة الكبد والجمعية الأمريكية لدراسة أمراض الكبد، مجلة علم الكبد (عام 2014) http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042

إرشادات الممارسات السريرية

الجدول 7. مجالات البحوث المستقبلية المقترحة في اعتلال الدماغ الكبدي.

الجانب	الحاجة	الاقتراحات
التأثير على الفرد والمجتمع	إظهار آثار اعتلال الدماغ الكبدي على المرضى والمجتمع من أجل تشجيع التشخيص والعلاج	1. دراسات حول العبء الاقتصادي والاجتماعي بين المجتمعات المختلفة 2. دراسات على الجوانب الثقافية على العلاج والامتثال مع العلاج 3. دراسات التاريخ الطبيعي على المدى الطويل
تحسن التشخيص	تعزيز دقة التشخيص	1. دراسات على فحوصات شديدة الحساسية قابلة للتطبيق إكلينيكيا التي يمكن أن توجه أي من المرضى قد يستفيد من التجارب المخصصة 2. تطوير خوارزميات لتحديد موعد وكيفية تطبيق عملية التشخيص 3. دراسات على عوامل متنافسة (مثل التهاب الكبد الوبائي، والهذيان، والاكتئاب، واستخدام المخدرات على التشخيص) 4. دراسات على المؤشرات الحيوية لوجود وتطور الاعتلال العصبي
أهداف العلاج	تحسين الاستخدام الأمثل للأدوات العلاجية في سيناريوهات إكلينيكية مختلفة	1. الدراسات على اختيار من الذي سيستفيد من منع الحلقة الأولى لاعتلال الدماغ الكبدي الصريح 2. دراسات لـ > 6 أشهر لتقييم الامتثال والآثار المستمرة على تحسن الإدراكي 3. وضع بروتوكولات تركز على كيفية تشخيص وعلاج العوامل المؤرثة 4. تحديد ما يجب ان يكون البروتوكول القياسي للتحقيق في العلاجات الجديدة 5. تقرير أي علاجات قد درست بشكل كاف وليست ذات أولوية لدراسات إضافية

وتنفيذ موازين اعتلال الدماغ الكبدي التي تجمع بين درجة وظيفية فشل الكبد والتحويلات البابية الجهازية مع أكثر من طريقة للقياس النفسي.

ثمة مجال هام من عدم اليقين هو ما إذا كان مصطلح اعتلال الدماغ الكبدي الإكلينيكي، الذي قدم لتوسيع اعتلال الدماغ الكبدي الأدنى نحو الدرجة الأولى من المرضى الموجهين، هو غني بالمعلومات وقيم إكلينيكياً. هذا يحتاج إلى تقييم من قبل نهج قائم على المعلومات. وبالمثل، فإن التمييز بين الفشل الكبدي المعزول والفشل الكبدي الحاد على اساس مزمن المصاحب لاعتلال الدماغ الكبدي يجب تقييمه من قبل بيانات مستقلة.

وهناك حاجة إلى التعاون العلمي الوثيق بين علماء الكبد الإكلينيكيين وباحثي المخ المتخصصين، بما في ذلك خبراء التصوير الوظيفي للمخ. وبالمثل، هناك حاجة إلى علماء عصبية نفسية وأطباء نفسيين لتوضيح طيف واسع من الأعراض النفسية العصبية التي يمكن ملاحظتها في المرضى الذين يعانون من أمراض الكبد. تشخيص الحالات المرضية يجب أن تصنف على نحو أدق وتحويلها إلى كيانات يمكن تصنيفها على أساس الفسيولوجيا المرضية والاستجابة لمتطلبات ممارسة وبحوث الكبد الإكلينيكية.

الدراسات المستقبلية يجب أن تملأ فجوات معرفتنا. ويجب أن تركز على تقييم آثار اعتلال الدماغ الكبدي على الأفراد والمجتمع، وكيفية استخدام أدوات التشخيص على النحو الملائم، وتحديد الأهداف العلاجية في كل سيناريو إكلينيكي (الجدول 7).

توصيات بشأن البحوث المستقبلية في اعتلال الدماغ الكبدي

الأدبيات الموجودة تعاني من نقص في التوحيد، وهذا التباين يجعل تجميع البيانات صعب أو بلا معنى. وقد نشرت توصيات لتعزيز الاتساق في جميع أنحاء المجال من قبل أيشين [66]. فيما يلي ملخص للتوصيات.

تجارب في المرضى الذين يعانون من اعتلال الدماغ الكبدي العرضية الصريح

(1) المرضى الذين لا يتوقع بقائهم على قيد الحياة في المستشفى، الذين هم ميؤوس من شفائهم أو لديهم فشل كبدي حاد على أساس مزمن يجب استبعاد.
(2) يجب أن يتم الاتفاق على تفاصيل مستوى من الرعاية الخوارزمية مسبقاً ويجب أن إجراءها ورصدها بجدية طوال فترة التجارب.
(3) يجب أن لا يتم إدخال المرضى إلى التجارب حتى بعد تأسيس العلاج القياسي الأمثل للرعاية وفقط إذا ظل شذوذ حالتهم العقلية قائم.
(4) بشرط أن يتم إجراء والمحافظة على القياس الأمثل للرعاية، وتجربة العلاج يمكن أن تبدأ في وقت سابق إذا كانوا يتضمنوا مقارن العلاج الوهمي؛ هذا من شأنه أن يسمح بتقييم تجربة العلاج كمكمل علاجي للعلاج القياسي.
(5) تجارب العلاج ذات النطاق الواسع، ومتعددة المراكز يجب أن يتم تقييمها باستخدام نتائج إكلينيكية قوية، مثل البقاء على قيد الحياة داخل المستشفى وعن بعد، والوفيات المتعلقة بالكبد والإجمالي، واكتمال وسرعة التعافي من الاعتلال الدماغي الكبدي، وعدد الأيام في العناية المركزة، وإجمالي طول الإقامة في المستشفى، وقياسات نوعية الحياة، والتكاليف المرتبطة بها. واسمات اعتلال الدماغ الكبدي، مثل اختبار المقياس النفسي، يمكن استخدامها إذا كانت الأدوات الموحدة والمتحقق من صحتها متوفرة في جميع المراكز. يمكن للمراكز الفردية استخدام واسمات إضافية، يمكن الوصول إليها، متحقق من صحتها إذا اختاروا.
(6) تجارب إثبات صحة المفهوم سيتم رصدها بالإضافة إلى ذلك باستخدام أفضل الأدوات التي تتعلق بنقاط النهاية المحتملة أو المتوقعة؛ هذا قد ينطوي على استخدام التصوير العصبي أو قياس مؤشرات حيوية محددة.

يرجى إدراج هذا المقال في المجلة على النحو التالي: اعتلال الدماغ الكبدي في أمراض الكبد المزمنة: ممارسة المبادئ التوجيهية عام 2014 من قبل كلّ من الجمعية الأوروبية لدراسة الكبد والجمعية الأمريكية لدراسة أمراض الكبد، مجلة علم الكبد (عام 2014) http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042

تجارب في المرضى الذين يعانون من اعتلال الدماغ الكبدي الأدنى أو اعتلال الدماغ الكبدي الإكلينيكي

التجارب في هذه الفئة يجب أن تكون عشوائية والعلاج الوهمي مسيطر عليه.

المرضى الذين يتلقون العلاج من اعتلال الدماغ الكبدي الصريح أو أولئك الذين يعانون من حلقات سابقة من اعتلال الدماغ الكبدي الصريح يجب استبعادهم.

(1) في الدراسات ذات المركز الواحد أو إثبات صحة المفهوم، قد يستخدم المحققين اختبارات لتقييم شدة اعتلال الدماغ الكبدي التي هم على دراية بها، شريطة توفر البيانات المرجعية المعيارية وتم التحقق من صحة الاختبارات للاستخدام في فئة المريض هذه.

(2) هناك حاجة لمزيد من المعلومات عن الاستخدام التبادلي وتوحيد الاختبارات لتقييم شدة اعتلال الدماغ الكبدي للاستخدام في التجارب متعددة المراكز. باعتبارها مؤقتة أو اثنين أو أكثر من الاختبارات المتحقق من صحتها حالياً يجب استخدامها وتطبيقها بشكل موحد عبر المراكز.

تضارب المصالح

الدكتور ونج يتشاور وينصح، وحصل على منحة من جيلياد. إنه يتشاور وينصح روش. إنه ينصح وحصل على منحة من فيرتكس. الدكتور فيريسكي ينصح أوسيرا وساليكس. الدكتور باجاج يتشاور وحصل على منحة من أوتسوكا وجرفولز. إنه يتشاور لساليكس. الدكتور مولن في مكتب المتحدثين لساليكس وأبوت.

المراجع

[1] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alono-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:924–926.

[2] Rakoski MO, McCammon RJ, Piette JD, Iwashyna TJ, Marrero JA, Lok AS, et al. Burden of cirrhosis on older Americans and their families: analysis of the health and retirement study. Hepatology 2012;55:184–191.

[3] Sherlock S, Summerskill WHJ, White LP, Phear EA. Portal-systemic encephalopathy. Neurological complications of liver disease. Lancet 1954;264:453–457.

[4] Fazekas JE, Ticktin HE, Shea JG. Effects of L-arginine on hepatic encephalopathy. Am J Med Sci 1957;234:462–467.

[5] Kaplan PW, Rossetti AO. EEG patterns and imaging correlations in encephalopathy: encephalopathy part II. J Clin Neurophysiol 2011;28:233–251.

[6] Conn HO. Hepatic encephalopathy. In: Schiff L, Schiff ER, editors. Diseases of the liver. Philadelphia, PA: Lippincott; 1993. p. 1036–1060.

[7] D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. Dig Dis Sci 1986;31:468–475.

[8] Ding A, Lee A, Callender M, Loughrey M, Quah SP, Dinsmore WW. Hepatic encephalopathy as an unusual late complication of transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion for non-cirrhotic portal hypertension caused by nodular regenerative hyperplasia in an HIV-positive patient on highly active antiretroviral therapy. Int J STD AIDS 2010;21:71–72.

[9] Ito T, Ikeda N, Watanabe A, Sue K, Kakio T, Mimura H, et al. Obliteration of portal systemic shunts as therapy for hepatic encephalopathy in patients with non-cirrhotic portal hypertension. Gastroenterol Jpn 1992;27:759–764.

[10] Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy—definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. Hepatology 2002;35:716–721.

[11] Cordoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. J Hepatol 2011;54:1030–1040.

[12] Rikkers L, Jenko P, Rudman D, Freides D. Subclinical hepatic encephalopathy: detection, prevalence, and relationship to nitrogen metabolism. Gastroenterology 1978;75:462–469.

[13] Del Piccolo F, Sacerdoti D, Amodio P, Bombonato G, Bolognesi M, Mapelli D, et al. Central nervous system alterations in liver cirrhosis: the role of portal-systemic shunt and portal hypoperfusion. Metab Brain Dis 2002;17:347–358.

[14] Bajaj JS, Schubert CM, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Topaz A, et al. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. Gastroenterology 2010;138:2332–2340.

[15] Riggio O, Ridola L, Pasquale C, Nardelli S, Pentassuglio I, Moscucci F, et al. Evidence of persistent cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:181–183.

[16] Saunders JB, Walters JRF, Davies P, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. BMJ 1981;282:263–266.

[17] Romero-Gomez M, Boza F, Garcia-Valdecasas MS, et al. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. Am J Gastroenterol 2001;96:2718–2723.

[18] Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. The clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. Hepatology 2010;51:1675–1682.

[19] Coltorti M, Del Vecchio-Blanco C, Caporaso N, Gallo C, Castellano L. Liver cirrhosis in Italy. A multicentre study on presenting modalities and the impact on health care resources. National Project on Liver Cirrhosis Group. Ital J Gastroenterol 1991;23:42–48.

[20] Papatheodoridis GV, Goulis J, Leandro G, Patch D, Burroughs AK. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: a meta-analysis. Hepatology 1999;30:612–622.

[21] Nolte W, Wiltfang J, Schindler C, Münke H, Unterberg K, Zumhasch U, et al. Portosystemic hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis: clinical, laboratory, psychometric, and electroencephalographic investigations. Hepatology 1998;28:1215–1225.

[22] Amodio P, Del Piccolo F, Pettenò E, Mapelli D, Angeli P, Iemmolo R, et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. J Hepatol 2001;35:37–45.

[23] Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, Krabbe PF, Schalm SW. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. J Hepatol 2000;32:748–753.

[24] Saxena N, Bhatia M, Joshi YK, Garg PK, Tandon RK. Auditory P300 event-related potentials and number connection test for evaluation of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of the liver: a follow-up study. J Gastroenterol Hepatol 2001;16:322–327.

[25] Schomerus H, Hamster W. Quality of life in cirrhotics with minimal hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis 2001;16:37–41.

[26] Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Critical flicker frequency: diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. J Hepatol 2007;47:67–73.

[27] Bajaj JS. Management options for minimal hepatic encephalopathy. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2008;2:785–790.

[28] Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. J Hepatol 1999;30:890–895.

[29] Hartmann IJ, Groeneweg M, Quero JC, Beijeman SJ, de Man RA, Hop WC, et al. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. Am J Gastroenterol 2000;95:2029–2034.

[30] Gentilini P, Laffi G, La Villa G, Romanelli RG, Buzzelli G, Casini-Raggi V, et al. Long course and prognostic factors of virus-induced cirrhosis of the liver. Am J Gastroenterol 1997;92:66–72.

[31] Benvegnù L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. Gut 2004;53:744–749.

[32] Watson H, Jepsen P, Wong F, Gines P, Cordoba J, Vilstrup H. Satavaptan treatment for ascites in patients with cirrhosis: a meta-analysis of effect on hepatic encephalopathy development. Metab Brain Dis 2013;28:301–305.

[33] Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose *vs.* placebo. Gastroenterology 2009;137:885–891, [891.e1].

[34] Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, Sharma A, Agarwal R. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. Hepatology 2007;45:549–559.

[35] Amodio P, Pellegrini A, Ubiali E, Mathy I, Piccolo FD, Orsato R, et al. The EEG assessment of low-grade hepatic encephalopathy: comparison of an artificial neural network-expert system (ANNES) based evaluation with visual EEG readings and EEG spectral analysis. Clin Neurophysiol 2006;117:2243–2251.

[36] Boyer TD, Haskal ZJ. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension: update 2009. Hepatology 2010;51:306.

[37] Riggio O, Angeloni S, Salvatori FM, De SA, 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.

[38] Bai M, Qi X, Yang Z, Yin Z, Nie Y, Yuan S, et al. Predictors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients: a systematic review. J Gastroenterol Hepatol 2011;26:943–951.

يرجى إدراج هذا المقال في المجلة على النحو التالي: اعتلال الدماغ الكبدي في أمراض الكبد المزمنة: ممارسة المبادئ التوجيهية عام 2014 من قبل كلّ من الجمعية الأوروبية لدراسة الكبد والجمعية الأمريكية لدراسة أمراض الكبد، مجلة علم الكبد (عام 2014) http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042

[39] Spina G, Santambrogio R. The role of portosystemic shunting in the management of portal hypertension. Baillieres Clin Gastroenterol 1992;6:497–515.
[40] Stepanova M, Mishra A, Venkatesan C, Younossi ZM. In-hospital mortality and economic burden associated with hepatic encephalopathy in the United States from 2005 to 2009. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:1034–1041.
[41] Kim WR, Brown Jr RS, Terrault NA, El-Serag H. Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop. Hepatology 2002;36:227–242.
[42] Fleming KM, Aithal GP, Solaymani-Dodaran M, Card TR, West J. Incidence and prevalence of cirrhosis in the United Kingdom, 1992–2001: a general population-based study. J Hepatol 2008;49:732–738.
[43] Gitlin N, Lewis DC, Hinkley L. The diagnosis and prevalence of sub-clinical hepatic encephalopathy in apparently healthy, ambulant, non-shunted patients with cirrhosis. J Hepatol 1986;3:75–82.
[44] Lockwood AH. "What's in a name?" Improving the care of cirrhotics. J Hepatol 2000;32:859–861.
[45] Amodio P, Montagnese S, Gatta A, Morgan MY. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis 2004;19:253–267.
[46] McCrea M, Cordoba J, Vessey G, Blei AT, Randolph C. Neuropsycho-logical characterization and detection of subclinical hepatic encephalopathy. Arch Neurol 1996;53:758–763.
[47] Wiltfang J, Nolte W, Weissenborn K, Kornhuber J, Ruther E. Psychiatric aspects of portal-systemic encephalopathy. Metab Brain Dis 1998;13:379–389.
[48] Montagnese S, De Pitta C, De Rui M, Corrias M, Turco M, Merkel C, et al. Sleep-wake abnormalities in patients with cirrhosis. Hepatology 2014;59:705–712.
[49] Cordoba J, Cabrera J, Lataif L, Penev P, Zee P, Blei AT. High prevalence of sleep disturbance in cirrhosis. Hepatology 1998;27:339–345.
[50] Montagnese S, Middleton B, Skene DJ, Morgan MY. Night-time sleep disturbance does not correlate with neuropsychiatric impairment in patients with cirrhosis. Liver Int 2009;29:1372–1382.
[51] Weissenborn K. Diagnosis of encephalopathy. Digestion 1998;59:22–24.
[52] Adams RD, Foley JM. The neurological disorder associated with liver disease. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis 1953;32:198–237.
[53] Cadranel JF, Lebiez E, Di Martino V, Bernard B, El Koury S, Tourbah A, et al. Focal neurological signs in hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: an underestimated entity? Am J Gastroenterol 2001;96:515–518.
[54] Delanty N, French JA, Labar DR, Pedley TA, Rowan AJ. Status epilepticus arising de novo in hospitalized patients: an analysis of 41 patients. Seizure 2001;10:116–119.
[55] Eleftheriadis N, Fourla E, Eleftheriadis D, Karlovasitou A. Status epilepticus as a manifestation of hepatic encephalopathy. Acta Neurol Scand 2003;107:142–144.
[56] Prabhakar S, Bhatia R. Management of agitation and convulsions in hepatic encephalopathy. Indian J Gastroenterol 2003;22:S54–S58.
[57] Weissenborn K, Bokemeyer M, Krause J, Ennen J, Ahl B. Neurological and neuropsychiatric syndromes associated with liver disease. AIDS 2005;19:S93–S98.
[58] Read AE, Sherlock S, Laidlaw J, Walker JG. The neuro-psychiatric syndromes associated with chronic liver disease and an extensive portal-systemic collateral circulation. Q J Med 1967;141:135–150.
[59] Baccarani U, Zola E, Adani GL, Cavalletti M, Schiff S, Cagnin A, et al. Reversal of hepatic myelopathy after liver transplantation: fifteen plus one. Liver Transpl 2010;16:1336–1337.
[60] Victor M, Adams RD, Cole M. The acquired (non Wilsonian) type of chronic hepatocerebral degeneration. Medicine 1965;44:345–396.
[61] Tryc AB, Goldbecker A, Berding G, Rümke S, Afshar K, Shahrezaei GH, et al. Cirrhosis-related Parkinsonism: prevalence, mechanisms and response to treatments. J Hepatol 2013;58:698–705.
[62] Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. Hepatology 2012;55:965–967.
[63] American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. Full text. Available at: www.aasld.org/practice-guidelines/Documents/AcuteLiverFailureUpdate2011.pdf.
[64] Cordoba J, Ventura-Cots M, Simón-Talero M, Amorós A, Pavesi M, Vilstrup H, et al. CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). J Hepatol 2014;60:275–281.
[65] Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: implications for the assessment of hepatic encephalopathy. Hepatology 2009;50:2014–2021.
[66] Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, Amodio P, Shawcross DL, Butterrworth RF, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy—an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. Aliment Pharmacol Ther 2011;33:739–747.
[67] Montagnese S, Amodio P, Morgan MY. Methods for diagnosing hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a multidimensional approach. Metab Brain Dis 2004;19:281–312.
[68] Prakash R, Mullen KD. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010;7:515–525.
[69] Hassanein TI, Hilsabeck RC, Perry W. Introduction to the Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm (HESA). Dig Dis Sci 2008;53:529–538.
[70] Guerit JM, Amantini A, Fischer C, Kaplan PW, Mecarelli O, Schnitzler A, et al. Neurophysiological investigations of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. Liver Int 2009;29:789–796.
[71] Randolph C, Hilsabeck R, Kato A, Kharbanda P, Li YY, Mapelli D, et al. Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. Liver Int 2009;29:629–635.
[72] Lauridsen MM, Jepsen P, Vilstrup H. Critical flicker frequency and continuous reaction times for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy: a comparative study of 154 patients with liver disease. Metab Brain Dis 2011;26:135–139.
[73] Bajaj JS, Pinkerton SD, Sanyal AJ, Heuman DM. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. Hepatology 2012;55:1164–1171.
[74] Ortiz M, Jacas C, Cordoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. J Hepatol 2005;42: S45–S53.
[75] Bajaj JS, Gillevet PM, Patel NR, Ahluwalia V, Ridlon JM, Kettenmann B, et al. A longitudinal systems biology analysis of lactulose withdrawal in hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis 2012;27:205–215.
[76] Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Ruckert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. J Hepatol 2001;34:768–773.
[77] Prakash RK, Brown TA, Mullen KD. Minimal hepatic encephalopathy and driving: is the genie out of the bottle? Am J Gastroenterol 2011;106:1415–1416.
[78] Bajaj JS, Stein AC, Dubinsky RM. What is driving the legal interest in hepatic encephalopathy? Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:97–98.
[79] Dhiman RK, Saraswat VA, Verma M, Naik SR. Figure connection test: a universal test for assessment of mental state. J Gastroenterol Hepatol 1995;10:14–23.
[80] Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Haussinger D. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. Hepatology 2002;35:357–366.
[81] Romero-Gomez M, Cordoba J, Jover R, del Olmo JA, Ramirez M, Rey R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. Hepatology 2007;45:879–885.
[82] Lauridsen MM, Thiele M, Kimer N, Vilstrup H. The continuous reaction times method for diagnosing, grading, and monitoring minimal/covert hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis 2013;28:231–234.
[83] Bajaj JS, Hafeezullah M, Franco J, Varma RR, Hoffmann RG, Knox JF, et al. Inhibitory control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. Gastroenterology 2008;135:1591–1600.
[84] Bajaj JS, Thacker LR, Heumann DM, Fuchs M, Sterling RK, Sanyal AJ, et al. The Stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy. Hepatology 2013;58: 1122–1132.
[85] Amodio P, Del Piccolo F, Marchetti P, Angeli P, Iemmolo R, Caregaro L, et al. Clinical features and survival of cirrhotic patients with sub-clinical cognitive alterations detected by the number connection test and computerized psychometric tests. Hepatology 1999;29:1662–1667.
[86] Montagnese S, Biancardi A, Schiff S, Carraro P, Carla V, Mannaioni G, et al. Different biochemical correlates for different neuropsychiatric abnormalities in patients with cirrhosis. Hepatology 2010;53:558–566.
[87] Lockwood AH. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis 2004;19:345–349.
[88] Grønbaek H, Johnsen SP, Jepsen P, Gislum M, Vilstrup H, Tage-Jensen U, et al. Liver cirrhosis, other liver diseases, and risk of hospitalisation for intracerebral haemorrhage: a Danish population-based case-control study. BMC Gastroenterol 2008;8:16.
[89] Strauss E, Tramote R, Silva EP, Caly WR, Honain NZ, Maffei RA, et al. Double-blind randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy. Hepatogastroenterology 1992;39:542–545.

يرجى إدراج هذا المقال في المجلة على النحو التالي: اعتلال الدماغ الكبدي في أمراض الكبد المزمنة: ممارسة المبادئ التوجيهية عام 2014 من قبل كلّ من الجمعية الأوروبية لدراسة الكبد والجمعية الأمريكية لدراسة أمراض الكبد، مجلة علم الكبد (عام 2014) http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042

[90] Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. BMJ 2004;328:1046.
[91] Riggio O, Varriale M, Testore GP, Di Rosa R, Di Rosa E, Merli M, et al. Effect of lactitol and lactulose administration on the fecal flora in cirrhotic patients. J Clin Gastroenterol 1990;12:433–436.
[92] Huang E, Esrailian E, Spiegel BM. The cost-effectiveness and budget impact of competing therapies in hepatic encephalopathy—a decision analysis. Aliment Pharmacol Ther 2007;26:1147–1161.
[93] Camma C, Fiorello F, Tine F, Marchesini G, Fabbri A, Pagliaro L. Lactitol in treatment of chronic hepatic encephalopathy. A meta-analysis. Dig Dis Sci 1993;38:916–922.
[94] Morgan MY, Hawley KE, Stambuk D. Lactitol *vs.* lactulose in the treatment of chronic hepatic encephalopathy. A double-blind, randomised, cross-over study. J Hepatol 1987;4:236–244.
[95] Uribe M, Berthier JM, Lewis H, Mata JM, Sierra JG, García-Ramos G, et al. Lactose enemas plus placebo tablets vs. neomycin tablets plus starch enemas in acute portal systemic encephalopathy. A double-blind randomized controlled study. Gastroenterology 1981;81:101–106.
[96] Uribe M, Campollo O, Vargas F, Ravelli GP, Mundo F, Zapata L, et al. Acidifying enemas (lactitol and lactose) *vs.* nonacidifying enemas (tap water) to treat acute portal-systemic encephalopathy: a double-blind, randomized clinical trial. Hepatology 1987;7:639–643.
[97] Rahimi RS, Singal AG, Cuthbert JA, Rockey DG. A randomized trial of polyethylene glycol 3350-electrolyte solution (PEG) and lactulose for patients hospitalized with acute hepatic encephalopathy. Hepatology 2012;56:915A–916A, [abstr. 1546].
[98] Conn HO, Lieberthal MM. The hepatic coma syndromes and lactulose. Baltimore, MA: Williams and Wilkins; 1979.
[99] Bajaj JS, Sanyal AJ, Bell D, Gilles H, Heuman DM. Predictors of the recurrence of hepatic encephalopathy in lactulose-treated patients. Aliment Pharmacol Ther 2010;31:1012–1017.
[100] Patidar KR, Bajaj JS. Antibiotics for the treatment of hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis 2013;28:307–312.
[101] Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. N Engl J Med 2010;362:1071–1081.
[102] Gluud LL, Dam G, Borre M, Les I, Cordoba J, Marchesini G, et al. Lactulose, rifaximin or branched chain amino acids for hepatic encephalopathy: what is the evidence? Metab Brain Dis 2013;28:221–225.
[103] Ventura-Cots M, Arranz JA, Simón-Talero M, Torrens M, Blanco A, Riudor E, et al. Safety of ornithine phenylacetate in cirrhotic decompensated patients: an open-label, dose-escalating, single-cohort study. J Clin Gastroenterol 2013;47:881–887.
[104] Rockey DC, Vierling JM, Mantry P, Ghabril M, Brown Jr RS, Alexeeva O, et al. HALT-HE Study Group. Randomized, double-blind, controlled study of glycerol phenylbutyrate in hepatic encephalopathy. Hepatology 2014;59:1073–1083.
[105] Kircheis G, Nilius R, Held C, Berndt H, Buchner M, Gortelmeyer R, et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. Hepatology 1997;25:1351–1360.
[106] Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. Am J Gastroenterol 2012;107:1043–1050.
[107] Hawkins RA, Jessy J, Mans AM, Chedid A, DeJoseph MR. Neomycin reduces the intestinal production of ammonia from glutamine. Adv Exp Med Biol 1994;368:125–134.
[108] Morgan MH, Read AE, Speller DC. Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole. Gut 1982;23:1–7.
[109] Simón-Talero M, García-Martínez R, Torrens M, Augustin S, Gómez S, Pereira G, et al. Effects of intravenous albumin in patients with cirrhosis and episodic hepatic encephalopathy: a randomized double-blind study. J Hepatol 2013;59:1184–1192.
[110] Sharma P, Agrawal A, Sharma BC, Sarin SK. Prophylaxis of hepatic encephalopathy in acute variceal bleed: a randomized controlled trial of lactulose *vs.* no lactulose. J Gastroenterol Hepatol 2011;26:996–1003.
[111] Riggio O, Masini A, Efrati C, Nicolao F, Angeloni S, Salvatori FM, et al. Pharmacological prophylaxis of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled study. J Hepatol 2005;42:674–679.
[112] Fanelli F, Salvatori FM, Rabuffi P, Boatta E, Riggio O, Lucatelli P, et al. Management of refractory hepatic encephalopathy after insertion of TIPS: long-term results of shunt reduction with hourglass-shaped balloon-expandable stent-graft. AJR Am J Roentgenol 2009;193:1696–1702.
[113] Chung HH, Razavi MK, Sze DY, Frisoli JK, Kee ST, Dake MD, et al. Portosystemic pressure gradient during transjugular intrahepatic portosystemic shunt with Viatorr stent graft: what is the critical low threshold to avoid medically uncontrolled low pressure gradient related complications? J Gastroenterol Hepatol 2008;23:95–101.
[114] Laleman W, Simon-Talero M, Maleux G, Perez M, Ameloot K, Soriano G, et alon behalf of the EASL-CLIF-Consortium. Embolization of large spontaneous portosystemic shunts for refractory hepatic encephalopathy: a multi-center survey on safety and efficacy. Hepatology 2013;57:2448–2457.
[115] Sharma P, Sharma BC, Agrawal A, Sarin SK. Primary prophylaxis of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: an open labeled randomized controlled trial of lactulose *vs.* no lactulose. J Gastroenterol Hepatol 2012;27:1329–1335.
[116] Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP, Sood A, Chhina RS, Soni RK. Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME Trial). Am J Gastroenterol 2011;106:307–316.
[117] Bajaj JS, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Saeian K, Wegelin JA, et al. Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. Gastroenterology 2011;140:478–487.
[118] Bajaj JS, Saeian K, Christensen KM, Hafeezullah M, Varma RR, Franco J, et al. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. Am J Gastroenterol 2008;103:1707–1715.
[119] Mittal VV, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. Eur J Gastroenterol Hepatol 2011;23:725–732.
[120] Saji S, Kumar S, Thomas V. A randomized double blind placebo controlled trial of probiotics in minimal hepatic encephalopathy. Trop Gastroenterol 2011;32:128–132.
[121] Shukla S, Shukla A, Mehboob S, Guha S. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther 2011;33:662–671.
[122] Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, Cordoba J, Kata A, Montagnese S, et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: ISHEN practice guidelines. Hepatology 2013;58:325–336.
[123] Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:166–173.
[124] Tandon P, Ney M, Irwin I, Ma MM, Gramlich L, Bain VG, et al. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: its prevalence and independent prognostic value. Liver Transpl 2012;18:1209–1216.
[125] Tsien CD, McCullough AJ, Dasarathy S. Late evening snack: exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol 2012;27:430–441.
[126] Ndraha S, Hasan I, Simadibrata M. The effect of L-ornithine L-aspartate and branch chain amino acids on encephalopathy and nutritional status in liver cirrhosis with malnutrition. Acta Med Indones 2011;43:18–22.
[127] Naylor CD, O'Rourke K, Detsky AS, Baker JP. Parenteral nutrition with branched-chain amino acids in hepatic encephalopathy. A meta-analysis. Gastroenterology 1989;97:1033–1042.
[128] Marchesini G, Bianchi G, Merli M, Amodio P, Panella C, Loguercio C, et al. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. Gastroenterology 2003;124:1792–1801.
[129] Marchesini G, Marzocchi R, Noia M, Bianchi G. Branched-chain amino acid supplementation in patients with liver diseases. J Nutr 2005;135:1596S–1601S.
[130] Gluud LL, Dam G, Borre M, Les I, Cordoba J, Marchesini G, et al. Oral branched chain amino acids have a beneficial effect on manifestations of hepatic encephalopathy in a systematic review with meta-analyses of randomized controlled trials. J Nutr 2013;143:1263–1268.
[131] Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown Jr R, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. Hepatology 2014;59:1144–1165.
[132] Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. Liver Transpl 2013;19:3–26.
[133] Herrero JI, Bilbao JI, Diaz ML, Alegre F, Inarrairaegui M, Pardo F, et al. Hepatic encephalopathy after liver transplantation in a patient with a

يرجى إدراج هذا المقال في المجلة على النحو التالي: اعتلال الدماغ الكبدي في أمراض الكبد المزمنة: ممارسة المبادئ التوجيهية عام 2014 من قبل كلّ من الجمعية الأوروبية لدراسة الكبد والجمعية الأمريكية لدراسة أمراض الكبد، مجلة علم الكبد (عام 2014) http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042

normally functioning graft: treatment with embolization of portosystemic collaterals. Liver Transpl 2009;15:111–114.
[134] Chavarria L, Alonso J, García-Martínez R, Simón-Talero M, Ventura-Cots M, Ramírez C, et al. Brain magnetic resonance spectroscopy in episodic hepatic encephalopathy. J Cereb Blood Flow Metab 2013;33:272–277.
[135] Garcia-Martinez R, Rovira A, Alonso J, Jacas C, Simón-Talero M, Chavarria L, et al. Hepatic encephalopathy is associated with posttransplant cognitive function and brain volume. Liver Transpl 2011;17:38–46.
[136] Amodio P, Biancardi A, Montagnese S, Angeli P, Iannizzi P, Cillo U, et al. Neurological complications after orthotopic liver transplantation. Dig Liver Dis 2007;39:740–747.
[137] Poordad FF. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther 2007;25:3–9.
[138] Bajaj JS, Wade JB, Gibson DP, Heuman DM, Thacker LR, Sterling RK, et al. The multi-dimensional burden of cirrhosis and hepatic encephalopathy on patients and caregivers. Am J Gastroenterol 2011;106:1646–1653.
[139] Neff GW, Kemmer N, Zacharias VC, Kaiser T, Duncan C, McHenry R, et al. Analysis of hospitalizations comparing rifaximin *vs.* lactulose in the management of hepatic encephalopathy. Transplant Proc 2006;38:3552–3555.
[140] Guevara M, Baccaro ME, Torre A, Gómez-Ansón B, Rìos J, Torres F, et al. Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a prospective study with time-dependent analysis. Am J Gastroenterol 2009;104:1382–1389.
[141] Guevara M, Baccaro ME, Ríos J, Martín-Llahí M, Uriz J, Ruiz del Arbol L, et al. Risk factors for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and refractory ascites: relevance of serum sodium concentration. Liver Int 2010;30:1137–1142.
[142] Angeli P, Wong F, Watson H, Gines P. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey. Hepatology 2006;44:1535–1542.
[143] Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Predictors of nonresponse to lactulose for minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. Liver Int 2009;29:1365–1371.
[144] Sigal SH, Stanca CM, Kontorinis N, Bodian C, Ryan E. Diabetes mellitus is associated with hepatic encephalopathy in patients with HCV cirrhosis. Am J Gastroenterol 2006;101:1490–1496.
[145] Kalaitzakis E, Olsson R, Henfridsson P, Hugosson I, Bengtsson M, Jalan R, et al. Malnutrition and diabetes mellitus are related to hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. Liver Int 2007;27:1194–1201.
[146] Kalaitzakis E, Bjornsson E. Renal function and cognitive impairment in patients with liver cirrhosis. Scand J Gastroenterol 2007;42:1238–1244.
[147] Gustot T, Durand F, Lebrec D, Vincent JL, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. Hepatology 2009;50:2022–2032.
[148] Young GB, Bolton CF, Austin TW, Archibald YM, Gonder J, Wells GA. The encephalopathy associated with septic illness. Clin Invest Med 1990;13:297–304.
[149] Butterworth RF. Thiamine deficiency-related brain dysfunction in chronic liver failure. Metab Brain Dis 2009;24:189–196.
[150] Pitel AL, Beaunieux H, Witkowski T, Vabret F, Guillery-Girard B, Quinette P, et al. Genuine episodic memory deficits and executive dysfunctions in alcoholic subjects early in abstinence. Alcohol Clin Exp Res 2007;31:1169–1178.
[151] Noel X, Van der Linden M, Schmidt N, Sferrazza R, Hanak C, Le Bon O, et al. Supervisory attentional system in nonamnestic alcoholic men. Arch Gen Psychiatry 2001;58:1152–1158.
[152] Dawson LK, Grant I. Alcoholics' initial organizational and problem-solving skills predict learning and memory performance on the Rey-Osterrieth Complex Figure. J Int Neuropsychol Soc 2000;6:12–19.
[153] Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A. Pattern of motor and cognitive deficits in detoxified alcoholic men. Alcohol Clin Exp Res 2000;24:611–621.
[154] Pitel AL, Zahr NM, Jackson K, Sassoon SA, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A, et al. Signs of preclinical Wernicke's encephalopathy and thiamine levels as predictors of neuropsychological deficits in alcoholism without Korsakoff's syndrome. Neuropsychopharmacology 2011;36:580–588.
[155] Laskus T, Radkowski M, Bednarska A, Wilkinson J, Adair D, Nowicki M, et al. Detection and analysis of hepatitis C virus sequences in cerebrospinal fluid. J Virol 2002;76:10064–10068.
[156] Forton DM, Karayianni P, Mahmud N, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. Identification of unique hepatitis C virus quasispecies in the central nervous system and comparative analysis of internal translational efficiency of brain, liver, and serum variants. J Virol 2004;78:5170–5183.
[157] Fishman SL, Murray JM, Eng FJ, Walewski JL, Morgello S, Branch AD. Molecular and bioinformatic evidence of hepatitis C virus evolution in brain. J Infect Dis 2008;197:597–607.
[158] Wilkinson J, Radkowski M, Laskus T. Hepatitis C virus neuroinvasion: identification of infected cells. J Virol 2009;83:1312–1319.
[159] Poynard T, Cacoub P, Ratziu V, Myers RP, Dezailles MH, Mercadier A, et al. For the Multivirc Group. Fatigue in patients with chronic hepatitis C. J Viral Hepat 2002;9:295–303.
[160] Hassoun Z, Willems B, Deslauriers J, Nguyen BN, Huet PM. Assessment of fatigue in patients with chronic hepatitis C using the fatigue impact scale. Dig Dis Sci 2002;47:2674–2681.
[161] Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, Allsop JM, Foster GR, Main J, et al. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. Hepatology 2002;35:433–439.
[162] Weissenborn K, Krause J, Bokemeyer M, Hecker H, Schüler A, Ennen JC, et al. Hepatitis C virus infection affects the brain—evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy. J Hepatol 2004;41:845–851.
[163] Tarter RE, Hegedus AM, Van Thiel DH, Edwards N, Schade RR. Neurobehavioral correlates of cholestatic and hepatocellular disease: dif ferentiation according to disease specific characteristics and severity of the identified cerebral dysfunction. Int J Neurosci 1987;32:901–910.
[164] Tarter RE, Hays AL, Carra J, Edwards KL, Van Thiel DH. Sjogren's syndrome. Its contribution to neuropsychiatric syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. Dig Dis Sci 1989;34:9–12.
[165] Newton JL, Hollingsworth KG, Taylor R, El-Sharkawy AM, Khan ZU, Pearce R, et al. Cognitive impairment in primary biliary cirrhosis: symptom impact and potential etiology. Hepatology 2008;48:541–549.
[166] Jacoby A, Rannard A, Buck D, Bhala N, Newton JL, James OFW, et al. Development, validation and evaluation of the PBC-40, a disease specific health related quality of life measure for primary biliary cirrhosis. Gut 2005;54:1622–1629.
[167] Newton JL, Bhala N, Burt J, Jones DEJ. Characterisation of the associations and impact of symptoms in primary biliary cirrhosis using a disease specific quality of life measure. J Hepatol 2006;44:776–782.
[168] Newton JL, Gibson JG, Tomlinson M, Wilton K, Jones DEJ. Fatigue in primary biliary cirrhosis is associated with excessive daytime somnolence. Hepatology 2006;44:91–98.
[169] Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. Lancet 1974;2:81–84.

يرجى إدراج هذا المقال في المجلة على النحو التالي: اعتلال الدماغ الكبدي في أمراض الكبد المزمنة: ممارسة المبادئ التوجيهية عام 2014 من قبل كلّ من الجمعية الأوروبية لدراسة الكبد والجمعية الأمريكية لدراسة أمراض الكبد، مجلة علم الكبد (عام 2014) http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042