

درمان آنسفالوپاتی کبدی

ترجمه از: دکتر سیدحسین میرمجلسی*

پیشرونده‌ای پیدا می‌کند و علائم زوال عقلی (Dementia)، پاراپارازاسپاستیک، دژنراسانس مخچه‌ای، و اختلالات حرکتی نوع اکستراپیرامیدال همراه با ضایعات ساختاری سیستم اعصاب مرکزی ظاهر می‌شوند. در گذشته تصور می‌شد که این سندرم‌ها غیرقابل برگشت هستند، اما امروزه نشان داده شده است که بعد از پیوند کبد این عوارض ممکن است به تدریج بهبود یابند.

به طور سنتی، در بیماری‌زائی این سندرم، تجمع آمونیاک متابولیزه نشده که حاصل اختلال کارکردی کبد و میان‌بر زده شدن خون از ورید باب به جریان خون عمومی است قابل اهمیت شمرده شده است ولی مکانیسم‌های متعدد دیگری هم مطرح شده‌اند مانند: به وجود آمدن رساننده‌های عصبی کاذب، فعال شدن گیرنده‌های اسیدگاما آمینوبوتیریک - بنزودیازپین سلول‌های مغز به وسیله لیگاندهای تولید شده در بدن (Endogenous Ligands)، اختلال متابولیسم مغز و فعال شدن ناهنجار سیستم $Na^+/K^+ATPase$. بعلاوه کاهش فعالیت آنزیم‌های چرخه اوره به علت کمبود روی و رسوب منگنز در گانگلیون‌های بازال نیز احتمالاً در ایجاد این سندرم دخالت دارند. مکانیسم‌های گفته شده مانع‌الجمع نیستند و ممکن است هم‌زمان در یک بیمار وجود داشته باشند. معهداً بیشتر روش‌های درمانی بر پایه فرضیه تجمع آمونیاک در بدن قرار دارند.

آنسفالوپاتی کبدی سندرم پیچیده‌ای است مرکب از ناراحتی‌های مختلف عصبی و روانی. این سندرم ممکن است در سیر بیماری‌های گوناگونی ظاهر شود که از آن جمله اند: ناهنجاری‌های ارثی چرخه اوره، بیماری‌های حاد و مزمن کبدی و مواردی که میان‌برهای (Shunts) خودبخودی یا ایجاد شده به وسیله اعمال جراحی در سیستم ورید باب - سیستم وریدی عمومی (Porto - Systemic Venous Shunting) ایجاد می‌شوند. موارد اخیر شامل میان‌برهای ایجاد شده بعد از TIPSS (Transjugular Intrahepatic Porto-Systemic Shunt) نیز می‌باشند. طیف علائم بالینی این سندرم گسترده است و از اختلالات به سختی آشکار عصبی - روانی که فقط به وسیله آزمون‌های روان‌سنجی (Psychometric Tests) قابل تشخیص است تا اغمای کامل دیده می‌شود. برای اندازه‌گیری وخامت این سندرم سیستم‌های درجه‌بندی متعددی پیشنهاد شده اند. در جدول شماره ۱ یکی از این سیستم‌ها که بر پایه داده‌های بالینی و تغییرات الکتروآنسفالوگرافی مبتنی است نشان داده شده است. آنسفالوپاتی کبدی ممکن است در ۵۰ تا ۷۰ درصد بیماران مبتلا به سیروز کبدی پیدا شود البته این درصد شامل مواردی نیز هست که فقط با آزمون‌های روان‌سنجی تشخیص داده می‌شوند. بسیاری از تظاهرات بالینی آنسفالوپاتی کبدی با درمان طبی برگشت‌پذیرند. در تعداد نسبتاً کمی از بیماران، آنسفالوپاتی سیر

جدول ۱ - سیستم درجه بندی شدت آنسفالوپاتی کبدی*

درجه	سطح هوشیاری	شخصیت و هوش	علائم عصبی	تغییرات الکتروآنسفالوگرافی
صفر	طبیعی	طبیعی	ندارد	ندارد
تحت بالینی (مخفی)	طبیعی	طبیعی	تنها تغییرات در بررسی‌های روان‌سنجی	ندارد
۱	نظم خواب معکوس شده، بی‌قراری	فراموشی، گیجی خفیف، سراسیمگی، تحریک‌پذیری	لرزش، آپراکسی، عدم هماهنگی و اختلال در نوشتن	امواج سه فازی (۵ سیکل در ثانیه)
۲	بیحالی، واکنش کند	عدم آگاهی بر زمان، فراموشی کامل، مهارهای برداشته شده، رفتارهای ناهنجار	حرکات بال‌پرنده‌ای، اختلال صحبت، آتاکسی، رفلکس‌های کندشده	امواج سه فازی (۵ سیکل در ثانیه)
۳	خواب‌آلودگی ولی بیدار شونده‌گی، گیجی (Confusion)	عدم آگاهی بر مکان، حرکات تهاجمی	حرکات بال‌پرنده‌ای، رفلکس فعالیت از معمول، علائم بابینسکی، رژدیده ماهیچه‌ای	امواج سه فازی (۵ سیکل در ثانیه)
۴	اغما	ندارد	Decerebration	فعالیت دلتا

* - سیستم ابداع شده توسط Gitlin بر مبنای داده‌های بالینی و الکتروآنسفالوگرافی

بیماریها	آزمون‌های تشخیصی
آنسفالوپاتی‌های متابولیکی:	آزمون‌های شیمیایی خون
آنسفالوپاتی‌های سمی:	اندازه‌گیری میزان الکل خون، فعالیت ترانس کتولاز گلوبول قرمز، جواب درمانی به ویتامین B ₁ ، بررسی‌های توکسولوژیک
ضایعات داخل جمجمه:	سی‌تی‌اسکن مغز، گرفتن مایع نخاع، آرتیوگرافی، الکتروآنسفالوگرافی، آزمون‌های وبروسی
بیماری نوروپسیکیاتری (عصبی روانی)	آزمون‌های سندرم‌های ارگانیک مغز
هیپوگلیسمی [†] ، اختلالات الکترولیتی، هیپوکسی، مسمومیت با انیدرید کربنیک، آزتمی، کتواسیدوز	
الکل: مسمومیت حاد، سندرم قطع الکل (With-drawal)، سندرم ورنیک کورساکف	
داروهای روان‌آلا (Psycho Active) سالیسیلات‌ها فلزهای سنگین	
خونریزیهای ساب آراکتوئید، ساب دورال، یا داخل مغزی انفارکتوس مغزی	
تومور مغز	
آبسه‌های مغز	
منژیته‌ها، آنسفالیت‌ها	
(تشنج) اپی‌لیپسی و آنسفالوپاتی بعداز تشنج	

* - با استفاده از داده‌های Ferenci

† - این تشخیص مخصوصاً در بیماران کبدی دارای اهمیت فراوان است.

روش‌های درمانی

از آنجا که آنسفالوپاتی کبدی علائم بالینی ویژه‌ای ندارد لازم است در ابتدا امکانات تشخیصی دیگر را در نظر بگیریم و حذف کنیم (جدول شماره ۲). گرچه میزان آمونیاک خون شریانی در نارسائی‌های پیشرفته هیپاتوسولر مخصوصاً وقتی میان‌بر وریدی باب - جریان خون عمومی قابل توجه باشد بالا است ولی توازی آشکاری بین این میزان و درجه وخامت آنسفالوپاتی وجود ندارد. بنابراین این آزمون در تشخیص آنسفالوپاتی یا پیگیری بیماری ارزش چندانی ندارد. برعکس، آزمون‌های بالینی ساده نظیر شمارش عدد (کسر ۷ از ۱۰۰) و دیگر آزمون‌های مشابه که به آسانی قابل انجام‌اند و هزینه‌ای هم دربرندارند اطلاعات مفیدی به پزشک می‌دهند، به ویژه در بیمارانی که علائم آنسفالوپاتی آنچنان خفیف هستند که می‌توانند از نظر پزشک مخفی بمانند.

درمان آنسفالوپاتی کبدی در بیماران مبتلا به نارسائی حاد کبدی با این درمان در بیماران مبتلا به بیماری‌های کبدی مزمن که در ضمن شایع‌تر هم هستند متفاوت است. در نارسائی حاد کبدی، آنسفالوپاتی کبدی به طور ناگهانی شروع می‌شود و به سرعت پیش می‌رود و تقریباً همیشه در مراحل نهائی با ورم مغز همراه است. بنابراین باید در این بیماران از نظر درمانی بر مبنای پیش‌آگهی بیماری، پیوند کبد را به طور فوری در نظر گرفت. در مراحل ۳ و ۴ آنسفالوپاتی کبدی در نارسائی حاد کبد، برای

آزاد نگه داشتن مجاری تنفسی و جلوگیری از افزایش‌های مقطعی فشار داخل جمجمه متعاقب بیقراری‌های حرکتی بیمار، باید به طور انتخابی از روش تنفس مصنوعی با دستگاه، آرام کردن بیمار با تزریق Fentanyl و فلج کردن بیمار با آتراکوریوم استفاده کرد. اندازه‌گیری فشار خارج سخت شامه‌ای (Extra-dural) بسیار ارزشمند است ولی با خطراتی همراه است. در درمان ورم مغز تزریق مکرر مانیتول (۰/۵ گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بیمار در ۱۰ دقیقه) اساسی است. در بیماران در مرحله ۴ آنسفالوپاتی، تزریق مداوم استیل سیستین، با بهبودی جریان خون مغز و ضریب متابولیسم مغزی اکسیژن گزارش شده است. همچنین تجویز اپوپروستنول (Epoprostenol, Prostaglandin I₂) با بهتر شدن ضریب متابولیسم مغزی اکسیژن همراه بوده است. کاهش قند خون ممکن است کشنده باشد بنابراین لازم است قند خون بیمار هر ۴ ساعت یک بار اندازه‌گیری و در صورت لزوم درمان شود.

بقیه مراحل درمان در نارسائی حاد کبدی خارج از بحث این مقاله است که کلاً به درمان آنسفالوپاتی در بیماری‌های مزمن کبدی اختصاص دارد و در آنها ورم مغزی بسیار نادر است. بسیاری از حملات آنسفالوپاتی کبدی متعاقب عارض شدن تظاهرات حاد بالینی مختلف و یا پیدایش خودبخود میان‌بر وریدی باب - جریان خون عمومی اتفاق می‌افتد (جدول شماره ۳). در یک بیمار معین ممکن است عوارض مختلفی همزمان وجود داشته باشند. مثلاً در نصف بیماران سیروتیک در مرحله

C درجه بندی Child-Pugh ظرف چهل و هشت ساعت پس از خونریزی حاد گوارش ممکن است سپتیسمی یا پریتونیت باکتریائی خودبخودی پیدا شوند که معمولاً به باکتری‌های گرام منفی از نوع فلورباکتریائی روده بزرگ مربوط اند. درمان آسیت با دیورتیک‌ها با ایجاد هیپوتاسیمی و آلكالوز سیستمیک سبب افزایش تولید آمونیاک به وسیله کلیه‌ها می‌شود که حاصل آن ورود آمونیاک زیاد از خلال حائل خونی - مغزی به مغز است. در بیمارانی که با جراحی، شنت و رید باب و رید اجوف تحتانی دریافت می‌دارند بالا بودن آمونیاک عامل مهمی در پیدایش و تشدید آنسفالوپاتی کبدی محسوب می‌شود. متعاقب ابداع روش TIPSS برای درمان اضطرابی خونریزی‌های مکرر از واریس‌های مری، ارجاع بیماران برای انجام شنت به وسیله جراحی کاهش

چشمگیری پیدا کرده است. از عوارض این روش، پیدا شدن علائم آنسفالوپاتی کبدی در ۲۵ درصد بیماران است. این مشکل بیشتر در زنان، در بیماران سالمندتر از ۶۰ سال و در بیماران با هیپوآلبومینمی فاحش دیده شده است. بنابراین باید سعی کرد که شرایط مستعد کننده در ابتدا معین شوند و در صورت امکان برای درمان پیش‌رس و بموقع آنها اقدامات لازم صورت گیرد. روش‌های درمانی که بر مبنای فرضیه‌های دیگر بیماری‌زائی طرح‌ریزی شده‌اند در ادامه خواهند آمد. ولی این روش‌ها در بسیاری از موارد با بررسی‌های کنترل شده مورد تأیید قرار نگرفته‌اند (جدول شماره ۴). آنسفالوپاتی کبدی که متعاقب اعمال جراحی شنت و رید باب - جریان خون عمومی، TIPSS و یا به طور خودبخود پیدا می‌شود با همین روش‌های متداول درمان می‌شود. در تعداد کمی از بیماران مقاوم به درمان، آمبولیزه کردن ترانس‌هیپاتیک شنت و یا بستن شنت با عمل جراحی ممکن است مفید باشد. در مواردی که آنسفالوپاتی کبدی متعاقب TIPSS ظاهر شود و به درمان معمولی مقاوم باشد می‌توان با گذاشتن Stent کوچکتر بیمار را درمان کرد.

کاهش تولید و جذب آمونیاک

تولید روده‌ای آمونیاک را می‌توان با کم کردن مقدار مواد پروتئینی در غذا و مهار باکتری‌های اورازدار روده بزرگ کاهش داد.

گرچه کم کردن پروتئین غذایی از قدیم مورد قبول پزشکان بوده است ولی بسیاری از بیماران کبدی برای حفظ تعادل از ته احتیاج به مصرف روزانه حداقل ۰/۸ تا ۱ گرم پروتئین به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن دارند. بعد از کاهش اولیه پروتئین غذا به ۲۰ گرم در روز باید هر سه تا پنج روز یک بار ۱۰ گرم پروتئین به غذا اضافه کرد تا به تدریج حداقل پروتئین قابل تحمل توسط بیمار مشخص شود.

در بیمارانی که میزان تحمل پروتئین‌شان کمتر از ۱ گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن است می‌توان به جای پروتئین‌های حیوانی از پروتئین‌های گیاهی استفاده کرد زیرا مطالعات متعددی ثابت کرده است که با پروتئین گیاهی می‌توان تعادل از ته بیمار را بدون تشدید علائم آنسفالوپاتی کبدی تأمین کرد. علت برتری پروتئین گیاهی در مقابل

جدول شماره ۳ - عوامل ایجادکننده آنسفالوپاتی کبدی در بیماران مبتلا به بیماری‌های کبدی مزمن

عوامل	مکانیسم احتمالی
افراط در مصرف پروتئین‌های غذایی* یبوست بی‌غذائی محدودیت مایعات داده شده خونریزی‌های لوله گوارش* عفونت‌ها (شامل پریتونیت باکتریائی)* تزریق خون آزتمی* هیپوتاسیمی* آلكالوزسیستمیک*	افزایش تولید آمونیاک
دزئیدراتاسیون (کم‌آبی) محدودیت مایعات اثر دیورتیک‌ها (داروهای مدر) پاراسنتزهای پر حجم اسهال به علت مسهل‌های اسمتیک کاهش فشار شریانی: - خونریزی‌های لوله گوارش - اتساع عروقی محیطی کاهش فشار اکسیژن شریانی کم‌خونی استفاده از بنزودیازپین‌ها	افزایش انتشار آمونیاک از ورای حائل خونی - مغزی
استفاده از سایر داروهای روان‌آلا	کاهش متابولیسم توکسین‌ها به علت هیپوکسی کبدی
میان‌برهای بین وریدباب - وریدهای جریان خون عمومی* - خودبخودی - ایجاد شده به وسیله اعمال جراحی TIPSS -	فعال شدن گیرنده‌های عصبی مرکزی اسیدگاما آمینوبوتیریک - بنزودیازپینی
تخریب پیش‌رونده پارانشیم کبدی* پیدایش هپاتوم*	تشدید عوارض فرساینده عصبی
	کاهش متابولیسم کبدی توکسین‌ها به علت انحراف در مسیر خون ورید باب
	کاهش متابولیسم کبدی توکسین‌ها به علت تقلیل حجم سلول‌های فعال کبدی

* - این عامل یکی از عوامل بسیار شایع ایجادکننده آنسفالوپاتی کبدی است.

پروتئین حیوانی شاید وجود فیبر در پروتئین‌های گیاهی باشد. فیبرهای گیاهی باعث افزایش سرعت و حرکت محتویات روده می‌شوند. بعلاوه تخمیر باکتریایی این پروتئین‌ها در روده بزرگ، pH محتویات روده را پایین می‌آورد. بیشتر بیماران یک رژیم غذایی شامل ۳۰ تا ۴۰ گرم پروتئین گیاهی را تحمل می‌کنند گرچه به علت لزوم کاهش سدیم، این رژیم‌های غذایی مزه چندان خوبی ندارند.

می‌دانیم با فرو ریخته شدن سلول‌های پوششی لوله گوارش، مقداری پروتئین برای تولید آمونیاک در اختیار باکتری‌های روده قرار می‌گیرد. هم مواد غذایی و هم مواد درون‌زای تولید کننده آمونیاک به علت خاصیت اسمتیک مسهلی دی‌ساکاریدهای غیرقابل جذب نظیر لاکتولوز (بتا - گالاکتوزیدوفروکتوز) و لاکتیلول (بتا - گالاکتوزیدوسوربیتول) به سرعت به خارج روده رانده می‌شوند. این مواد قندی امروزه داروهای اصلی در درمان آنسفالوپاتی کبدی مزمن به شمار می‌روند. تأثیر مثبت لاکتولوز در درمان آنسفالوپاتی کبدی در مطالعات کنترل شده به اثبات رسیده است. مقدار لاکتولوز تجویزی باید طوری باشد که روزانه ۲ تا ۴ بار مدفوع نرم با pH اسیدی کمتر از ۶ ایجاد کند. در بسیاری از بیماران مقدار مورد نیاز لاکتولوز ۳۰ تا ۶۰ گرم در روز است.

علاوه بر خاصیت مسهلی، لاکتولوز با تولید اسیدهای آلی که حاصل تخمیرش به وسیله باکتری‌های روده بزرگ است pH محتویات روده بزرگ را کاهش می‌دهد. با کاهش pH محتویات روده، زمینه برای رشد باکتری‌های اوره‌آزدار نامساعد می‌شود و حتی محیط برای رشد بهتر باکتری‌های فاقد اوره‌آز مساعد می‌شود. در نتیجه تولید آمونیاک در روده کاهش می‌یابد. بعلاوه اسیدی شدن محتویات روده نه تنها جذب آمونیاک را از طریق انتشار غیر یونی روده کاهش می‌دهد بلکه باعث خروج آمونیاک از خون به داخل روده می‌شود. در مواردی که لاکتولوز و دیگر مواد از راه دهان یا لوله معدی قابل استفاده نباشند می‌توان آنها را از راه تنقیه به کار برد، برعکس تنقیه آب به تنهایی مؤثر نیست و این نشان می‌دهد که از نظر درمانی، اسیدی شدن محیط روده (و نه فقط اثر مسهلی لاکتولوز) مؤثر است.

تأثیر لاکتیلول به مقدار ۳۰ تا ۴۵ گرم در روز به اندازه لاکتولوز است. بعلاوه این قند خوشمزه‌تر است و با عوارض کمتری نظیر نفخ شکم همراه است. لاکتوز خوراکی به مقدار ۱۰۰ گرم در روز در افراد مبتلا به کمبود لاکتاز نیز از نظر درمانی مؤثر است.

آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر بر باکتری‌های اوره‌آزدار روده مانند نئومایسین یا مترونیدازول می‌توانند باعث کاهش تولید آمونیاک شوند و مؤثر بودن آنها به اثبات رسیده است. تأثیر نئومایسین (۶ گرم روزانه) مشابه لاکتولوز است.

با آنکه مقدار کمی از این دارو از راه روده جذب می‌شود، و ممکن است بخصوص اگر به مدت طولانی مصرف شود عوارض سمی بر کلیه یا گوش داشته باشد. در بیماران با نارسائی کلیه این دارو باید با نهایت احتیاط تجویز شود. تأثیر مترونیدازول (۸۰۰ میلی‌گرم در روز) برای یک هفته

مشابه نئومایسین است ولی عوارض گوارشی و سایر عوارض سیستمیک این دارو استعمال آن را برای مدت طولانی محدود می‌کند. ریفاکسیمین (Rifaximin) یک مشتق غیرقابل جذب ریفامیسین به مقدار ۱۲۰۰ میلی‌گرم در روز نیز مؤثر است.

از آنجا که اثرات دارویی دی‌ساکاریدهای غیرقابل جذب حاصل تأثیر باکتری‌های روده بر آنها است این سؤال جالب پیش می‌آید که آیا می‌توان این داروها را همراه با آنتی‌بیوتیک‌ها در درمان بیماری که به هر کدام از آنها به تنهایی جواب نداده است به کار برد یا نه؟ می‌توان گفت اگر pH محتویات روده با درمان مختلط بالا برود نشان‌دهنده ریشه‌کن شدن باکتری‌هاست و باید درمان مختلط قطع شود.

از سی سال قبل تاکنون مسئله ورود و یا تکثیر باکتری‌های فاقد اوره‌آز در روده بیماران مبتلا به آنسفالوپاتی کبدی مورد توجه قرار گرفته است. در برخی مطالعات کنترل نشده، تجویز مقدار زیاد لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس از راه دهان در بیماران سیروتیک و آنسفالوپاتی کبدی با بهبودی قابل توجهی همراه بود، در این رابطه مطالعات کنترل شده چندان زیادی وجود ندارد. در یک مطالعه کوچک، نشان داده شد که افزودن لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس به مدت یک تا چهار هفته در بیمارانی که به نئومایسین تنها جواب نداده بودند در ۷۱ درصد آنها با بهبودی همراه بود. در مطالعه ارجاع متقابل (Crossover Study) در سه بیمار، درمان با لاکتوباسیلوس به تنهایی مؤثر نبود. متقابلاً، تجویز خوراکی آنستروکوکوس فیسیوم (Crossover Study) در سه بیمار، درمان با لاکتوباسیلوس به تنهایی مؤثر نبود. Faccium) برای سه دوره چهار هفته‌ای که با دوره‌های بدون داروی ۲ هفته‌ای از هم جدا بودند باعث کاهش کلی آمونیاک شد و حداقل در بیمارانی که پروتئین غذایی‌شان به ۱ گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن رسیده بود به اندازه لاکتولوز مؤثر بود. برخلاف لاکتولوز در مورد E Faccium اثرات درمانی در دوره‌هایی هم که دارو داده نشده بود باقی بود و هیچگونه عوارض جانبی دیده نشد. در گذشته برای کاستن تولید آمونیاک توسط روده در بیماران مقاوم، از اعمال جراحی مانند کولکتومی یا حذف کولون (Colonic Exclusion) استفاده می‌شد. مرگ و میر و عوارض این اعمال جراحی بالا بود و امروزه چنین بیمارانی با پیوند کبد درمان می‌شوند.

علاوه بر روده، آمونیاک در معده هم تولید می‌شود. این تولید به وسیله باکتری اوره‌آزدار یعنی هلیکوباکتر پیلوری صورت می‌گیرد که میزان آمونیاک خون را به طور قابل توجهی بالا می‌برد. بنابراین در بیماران سیروتیک مخصوصاً اگر دچار هیپوکلیدری معده هم باشند امکان ایجاد یا تشدید آنسفالوپاتی کبدی به وسیله این باکتری مورد توجه قرار گرفته است. گرچه اهمیت هلیکوباکتر پیلوری به عنوان یک عامل مؤثر هنوز قطعاً ثابت نشده است و در مطالعات کنترل شده تأثیر ریشه‌کنی این باکتری مورد تأیید قرار نگرفته است توصیه می‌شود که در بیماران سیروتیک با سابقه آنسفالوپاتی کبدی این ریشه‌کنی صورت گیرد.

افزایش متابولیسم آمونیاک در بافت‌ها

در تبدیل آمونیاک به اوره و گلوتامین، اورنی‌تین و اسپاراتات به ترتیب دارای اهمیت اند. بنابراین اسپاراتات اورنی‌تین با شرکت در هر دو راه تبدیل آمونیاک به اوره ماده مؤثری می‌باشد. در مطالعات کنترل شده ثابت شده است که تجویز خوراکی یا تزریقی اسپاراتات اورنی‌تین (ولی نه آلفا - کتوگلو تارات اورنی‌تین) به طور معنی‌دار مقدار آمونیاک را کاهش داده است و در معالجه بیماران سیروتیک با آنسفالوپاتی خفیف مؤثر بوده است. در یک مطالعه، تجویز روزانه ۹ گرم از این دارو سه بار در روز اثرات مشابهی با لاکتولوز داشته است. همچنین درمان با بنزوات یا فنیل استات که به ترتیب با گلیسین ترکیب شده (و هیپورات تولید می‌کند) و با گلوتامین ترکیب شده (و فنل استیل گلوتامین به وجود می‌آورد) مؤثر بوده است. شواهدی نشان می‌دهد که تجویز روزانه ۱۰ گرم بنزوات

جدول شماره ۴ -

نتایج مطالعات کنترل شده در درمان‌های آنسفالوپاتی کبدی در بیماری‌های مزمن کبدی*

فرضیه تجمع آمونیاک	فرضیه رساننده‌های عصبی کاذب
کاهش تولید آمونیاک	اسیدهای آمینه شاخه‌دار
کاهش پروتئین غذایی (+)	- خوراکی (±)
رژیم پروتئین گیاهی در غذا (+)	- تزریقی (±)
تنقیه کاربوهدرات‌ها (+)	- مشابه‌های کتو (±)
تنقیه آب تنها (-)	لودوپا (-)
لاکتولوز خوراکی (+)	بروموکریپتین (-)
لاکتیلول خوراکی (+)	
لاکتوز خوراکی در بیماران با کمبود لاکتاز (+)	فرضیه مواد متصل شونده به گیرنده‌های اسید گاما آمینوبوتیریک - بنزودیازپینی
آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی	فلومازینیل (±)
- نئومایسین (+)	
- مترونیدازول (+)	
- زیفاکسی مین (+)	فرضیه مسمومیت با منگنز
انتروکوکوس فیسوم (+)	Edeltate Calcium Disodium (NP)
لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس	Sodium Para-Aminosalicylic Acid (NP)
به تنهایی (-)	
با نئومایسین (+)	
ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری (NP)	
افزایش متابولیسم آمونیاک	
آلفا - کتوگلو تارات اورنی‌تین (-)	
اسپاراتات اورنی‌تین (+)	
بنزوات سدیم (+)	
فنیل استات (+)	
دادن فلز روی (±)	

(+) - مطالعات کنترل شده تأثیر درمان را تأیید کرده است

(±) - نتیجه مطالعات قطعی نیست و تأثیر مثبت و منفی گزارش شده است.

(-) - مطالعات کنترل شده تأثیر درمان را تأیید نکرده است.

(NP) - مطالعات کنترل شده انجام نشده است.

تأثیری مشابه با لاکتولوز دارد.

از ۵ آنزیم مؤثر در متابولیسم آمونیاک به اوره در چرخه اوره، دو آنزیم وابسته به فلز روی هستند. در بیماران سیروتیک، غالباً کمبود روی دیده می‌شود و علت آن هم معمولاً دفع روی از راه ادرار است. گزارش‌هایی نشان می‌دهند که کمبود روی باعث پیدایش آنسفالوپاتی کبدی شده است و با درمان خوراکی روی بهبود یافته است. در مطالعات کنترل شده اخیر در ۸ بیمار سیروتیک با کمبود روی و آنسفالوپاتی خفیف، نشان داده شده است که مقدار اوره حاصل از متابولیسم اسیدهای آمینه و آمونیاک، وقتی بیماران با سولفات روی خوراکی ۶۰۰ میلی‌گرم روزانه برای سه ماه درمان می‌شوند، افزایش می‌یابد و بهبود معنی‌داری در آزمون‌های روان‌سنجی همراه با برقراری مقدار طبیعی روی پلاسما و کاهش آمونیاک خون به وجود می‌آورد. در مطالعات کنترل شده دیگری هم اثرات مثبت روی که برای ۷ روز تا سه ماه داده شده بود مشاهده گردید. البته در برخی مطالعات نتایج منفی هم گزارش شده است. در مجموع گرچه برای نتیجه‌گیری نهائی پژوهش‌های بیشتری لازم است می‌توان گفت بیماران سیروتیک با کمبود روی باید با این فلز درمان شوند چرا که اهمیت روی در سنتز DNA و پروتئین‌ها و کارکرد متالوآنزیم‌ها مطلب روشنی است.

کاهش رساننده‌های عصبی کاذب (False Neurotransmitters)

یکی از فرضیه‌های بیماری‌زائی در آنسفالوپاتی کبدی فرضیه تولید رساننده‌های عصبی کاذب است. بر این مینا کاهش اسیدهای آمینه شاخه‌دار (لوسین، ایزولوسین و والین) و افزایش اسیدهای آمینه آروماتیک (فنیل آلانین، تیروزین و تریپتوفان) با تولید رساننده‌های عصبی کاذب باعث پیدایش آنسفالوپاتی کبدی می‌شوند. درمان با محلول‌های غنی از نظر اسیدهای آمینه شاخه‌دار و فقیر از نظر اسیدهای آمینه آروماتیک با توسل به این فرضیه اجرا شده است. در برخی از مطالعات کنترل شده با دادن محلول‌های تزریقی اسیدهای آمینه شاخه‌دار اثر مثبتی گزارش نشده ولی در برخی دیگر بهبود در آنسفالوپاتی کبدی مشاهده شده ولی هیچکدام از این مطالعات با کاهش مرگ و میر و یا بهبود آنسفالوپاتی

بعلاوه کاهش مرگ و میر همراه نبوده است. اختلافات در روش مطالعه به کار بردن دارو، مدت درمان، انتخاب بیماران، عوامل مشدده و معیارهای حذف بیماران باعث می‌شود که این مطالعات را نتوان به خوبی تجزیه و تحلیل کرد. ملاحظات مشابهی نتیجه‌گیری نهائی از درمان خوراکی با محلول‌های اسیدهای آمینه شاخه‌دار را مشکل می‌کند. بخش اورنی‌تینی اسیدهای آمینه شاخه‌دار ممکن است از خود این اسیدهای آمینه از نظر درمانی مؤثرتر باشند.

گرچه بر مبنای اطلاعات کنونی، مجوزی برای استفاده درمانی گسترده اسیدهای آمینه شاخه‌دار وجود ندارد، بایستی در نظر داشت که، این مواد نقش مهمی در برقراری تعادل از ته در بیماران سیروتیک که دچار سوءتغذیه اند ایفا می‌کنند بدون این که سبب پیدایش آنسفالوپاتی کبدی یا تشدید آن باشند. با آنکه این گونه بیماران پروتئین‌درمانی را به سختی تحمل می‌کنند باید اذعان کرد که بیشتر بیماران سیروتیک که احتیاج به درمان وریدی دارند محلول‌های ترکیبی سنتی اسیدهای آمینه را به خوبی تحمل می‌کنند.

فرضیه دیگری، کاهش رساننده‌های عصبی دوپامینی را در ایجاد آنسفالوپاتی کبدی مؤثر می‌داند. معهدا در مطالعات کنترل شده، درمان با لودوپا و یا بروموکرپتین بر بیماران سیروتیک که دچار آنسفالوپاتی کبدی بودند تأثیری نداشته است.

مهار گیرنده‌های عصبی اسید گاما آمینوبوتیریک - بنزودیازپین

اثرات آرام‌کننده ترکیبات بنزودیازپینی بر سیستم اعصاب مرکزی، حاصل تعامل آنها با گیرنده‌های با تمایل شدید (High-Affinity) اسید گاما آمینوبوتیریک - بنزودیازپینی سلول‌های عصبی است. در بیماری‌زائی آنسفالوپاتی کبدی، فرضیه اتصال به این گیرنده‌ها از طرف مواد شبه - بنزودیازپینی که در افراد سالم وجود ندارند ولی در بیماران کبدی به طور درون‌زا تولید می‌شوند مطرح شده است. معهدا مطالعات کنترل شده با فلومازنیل (Flumazenil) که مهارکننده گیرنده‌های بنزودیازپینی است بهبودی مختصری در شدت آنسفالوپاتی در ۱۸ تا ۷۸ درصد بیماران نشان داد که ۵۰ درصد این بیماران زمان کمی قبل از درمان ترکیبات بنزودیازپین دریافت کرده بودند.

درمان منگنز رسوب کرده در گانگلیون‌های بازال مغز

بررسی‌های انجام شده نشان داده است که ممکن است منگنز در گانگلیون‌های بازال مغز بیماران سیروتیک رسوب کند. این امر در مطالعات با تصاویر رزونانس مغناطیسی T₁ با افزایش درخشندگی (Hyperintensity) گلوبوس پالیدوس این بیماران نشان داده شده است. گفته شده است که ممکن است رسوب منگنز در مغز بیماران سیروتیک به ایجاد آنسفالوپاتی کبدی کمک کند. این فرضیه همچنین از تشابه بالینی بین علائم آنسفالوپاتی کبدی و مسمومیت با منگنز قوت می‌گیرد. بعلاوه گزارش‌هایی نشان داده‌اند که بعد از پیوند کبد، آنسفالوپاتی کبدی

و این تصاویر رزونانس مغناطیسی بهبودی پیدا کرده اند. معهدا در باره این که شدت تغییرات این تصاویر با آزمون‌های عصبی - روانی و یا درجه بالینی آنسفالوپاتی مطابقت دارند یا نه؟ اتفاق نظر وجود ندارد. بنابراین مطالعات زمانی پیش‌نگر لازم است که اثر مفید درمانی با Edetate Calcium Disodium و یا Sodium Para-Aminosalicylic Acid را به اثبات رسانند. این مواد منگنز را به خود می‌بندند و از بدن خارج می‌کنند. درمان با این داروها در بیماران مسموم شده با منگنز که در نتیجه فعالیت‌های شغلی دچار مسمومیت شده‌اند با بهبود بالینی همراه بوده است.

پیوند کبد

امروزه پیوند کبد در بسیاری از بیمارانی که در مراحل پیشرفته سیروز کبدی هستند حتی اگر سالمند باشند به عنوان درمان نهائی به کار می‌رود. بسیاری از این بیماران دچار عوارض آنسفالوپاتی کبدی و سایر تظاهرات بالینی نارسائی پیشرفته کبدی نیز هستند. پیوند کبد همچنین در گروه قلیلی از بیماران مزمن کبدی که دچار آنسفالوپاتی شدید و پیش‌رونده و مقاوم کبدی شامل سندرم زوال عقل، پاراپارازاسپاستیک، دژنراسانس مخچه و بیماری‌های اکستراپیرامیدال هستند (که گاهی به صورت تنها علائم بالینی نارسائی کبدی جلوه می‌کنند) توجیه شده است. بنابراین، درمان طبی آنسفالوپاتی کبدی عملاً در بیمارانی مورد استعمال دارد که هنوز برای پیوند کبد آماده نیستند و یا آنسفالوپاتی کبدی نسبتاً خفیف دارند و یا در بیمارانی که به علل جسمانی یا اجتماعی قادر به قبول پیوند کبد نمی‌باشند. گروه آخر تعداد کثیری از بیماران را شامل می‌شود از آن نظر که با طولانی‌تر شدن عمر بیماران سیروتیک، همراه با بالا رفتن سن، مسائل جسمانی امکان استفاده از پیوند در آنها را کمتر می‌کند.

هنوز تجویز درمان در بیمارانی که از نظر بالینی دچار آنسفالوپاتی کبدی خفیف یا مخفی هستند مورد توافق بسیاری از پژوهندگان قرار نگرفته است. در بیمارانی که علائم آنسفالوپاتی فقط در بررسی‌های آزمونی روان‌سنجی پیدا شوند درمان لازم به نظر نمی‌آید. معهدا باید این بیماران به دقت از نظر کفایت در کارهای ره: مره‌شان بررسی شوند زیرا با درمان مناسب می‌توان قدرت کاری آنها را بهبود بخشید و آنها خواهند توانست که کارهای روزانه مانند رانندگی را به خوبی انجام دهند.

* - مؤسسه پزشکی ایرانیان، تهران

مأخذ:

Riordan SM, William R. Treatment of Hepatic Encephalopathy. N Engl J Med 1997; 337:473-479

۱ - لیگاند: به ملکول کوچکی که به ملکول بزرگتر اتصال یابد لیگاند می‌گویند، مانند اتصال آنتی‌ژن به آنتی‌بادی، یا هورمون و یا نوروترانسمیتر به گیرنده مربوط و یا سوپسترا به آنزیم.