

BMJ Best Practice

Bệnh não gan

Thông tin lâm sàng chính xác ngay tại nơi cần thiết



Mục Lục

Tóm tắt	3
Thông tin cơ bản	4
Định nghĩa	4
Dịch tễ học	4
Bệnh căn học	4
Sinh lý bệnh học	4
Phân loại	5
Phòng ngừa	6
Ngăn ngừa thứ cấp	6
Chẩn đoán	7
Tiền sử ca bệnh	7
Cách tiếp cận chẩn đoán từng bước	7
Các yếu tố nguy cơ	8
Các yếu tố về tiền sử và thăm khám	9
Xét nghiệm chẩn đoán	10
Chẩn đoán khác biệt	12
Các tiêu chí chẩn đoán	14
Điều trị	15
Cách tiếp cận điều trị từng bước	15
Tổng quan về các chỉ tiết điều trị	17
Các lựa chọn điều trị	18
Giai đoạn đầu	22
Liên lạc theo dõi	23
Khuyến nghị	23
Các biến chứng	23
Tiên lượng	24
Hướng dẫn	25
Hướng dẫn chẩn đoán	25
Hướng dẫn điều trị	25
Điểm số bằng chứng	26
Tài liệu tham khảo	27
Tuyên bố miễn trách nhiệm	32

Tóm tắt

- ◇ Hội chứng tâm thần kinh do suy gan cấp tính hoặc mạn tính.
- ◇ Các triệu chứng khác nhau tùy theo độ nặng của bệnh, từ thay đổi nhẹ về trạng thái tâm thần cho đến hôn mê, nhưng thường có thể phục hồi nếu được điều trị.
- ◇ Nguyên nhân được cho là do nhiều yếu tố, khiến não tiếp xúc với amoniac đã đi qua đường shunt cửa - chủ mà không đi qua gan.
- ◇ Chẩn đoán được đưa ra dựa trên các khiếm khuyết thần kinh được báo cáo kết hợp với các bất thường trong xét nghiệm cho thấy rối loạn chức năng gan nặng.
- ◇ Các phương pháp điều trị bao gồm chăm sóc hỗ trợ (như ngăn ngừa hít phải dị vật), điều chỉnh các yếu tố thúc đẩy và giảm sự sản sinh amoniac trong đường tiêu hóa.
- ◇ Trong số những bệnh nhân bị suy gan cấp tính và bệnh lý não nặng, khoảng 75% đến 80% sẽ tiến triển phù não.

Định nghĩa

Bệnh lý não gan (HE) bao gồm một loạt các bất thường tâm thần kinh ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan nặng. Hội nghị Tiêu hóa Thế giới đề xuất các định nghĩa sau đây: [1]

Bệnh lý não gan dai dẳng bao gồm các khiếm khuyết về nhận thức, gây ảnh hưởng tiêu cực đến hoạt động xã hội cũng như hoạt động chức năng và các bất thường kéo dài không phải về nhận thức (như thay đổi ngoại tháp hoặc rối loạn giấc ngủ).

Bệnh lý não gan theo đợt tương ứng với 'Mê sảng do các bệnh lý không phải rối loạn tâm thần gây ra' nằm trong hệ thống phân loại DSM-5. Mê sảng được định nghĩa là 'rối loạn ý thức đi kèm với thay đổi nhận thức không thể giải thích là do sa sút trí tuệ đã có trước đó hoặc đang tiến triển gây ra' tiến triển trong khoảng thời gian ngắn và có mức độ trầm trọng khác nhau.

Bệnh lý não gan tối thiểu bao gồm những bệnh nhân không có triệu chứng lâm sàng của rối loạn chức năng não có thể nhận biết được. Vì vậy, điều kiện tiên quyết để chẩn đoán bệnh lý não gan tối thiểu là phải loại trừ một cách cẩn trọng các triệu chứng lâm sàng.

Dịch tễ học

Tình trạng này là biểu hiện thường gặp ở những bệnh nhân bị bệnh gan giai đoạn cuối nhưng cũng có thể biểu hiện ở những bệnh nhân bị suy gan cấp tính và những bệnh nhân không bị xơ gan cần tạo shunt tĩnh mạch cửa - chủ dưới. Do không có xét nghiệm khẳng định, nên vẫn chưa xác định rõ ràng được tỷ lệ lưu hành bệnh. Đã có báo cáo rằng có tới một phần ba bệnh nhân bị xơ gan có các phát hiện lâm sàng phù hợp với bệnh và có tới hai phần ba là có chẩn đoán gợi ý.[2]

Bệnh căn học

Bệnh lý não gan có lẽ phản ánh sự kết hợp của bệnh não chuyển hóa, teo não và/hoặc phù não hơn là phản ánh một tình trạng lâm sàng đơn lẻ. Người ta vẫn chưa hiểu rõ được cơ chế chính xác gây ra rối loạn chức năng não ở những bệnh nhân suy gan. Amoniac được cho là một độc tố thần kinh gây bệnh vì nồng độ amoniac tăng đáng kể ở những bệnh nhân bị suy gan cấp tính và mạn tính.[3] [4] Tuy nhiên, việc thiếu sự tương quan chặt chẽ giữa nồng độ amoniac trong huyết thanh và mức độ nghiêm trọng của bệnh não cho thấy rằng có các yếu tố khác cũng có khả năng góp phần vào sự phát triển của bệnh.

Đối với bệnh nhân bị bệnh gan mạn tính, các yếu tố thúc đẩy có thể bao gồm xuất huyết tiêu hóa, nhiễm khuẩn, sử dụng thuốc an thần/thuốc mê, hạ kali máu, nhiễm kiềm, tăng lượng protein nạp vào và táo bón. Xuất huyết tiêu hóa và tăng lượng protein nạp vào dẫn đến tăng sản sinh amoniac. Hạ kali máu thường đi kèm với sự di chuyển của ion hydro ngoại bào vào trong tế bào để duy trì trung hòa điện tích. Tình trạng nhiễm kiềm chuyển hóa sau đó được cho là thúc đẩy chuyển đổi ion amoni (NH_4^+), các hạt mang điện không vượt qua hàng rào máu - não, thành amoniac không ion hóa (NH_3) có khả năng vượt qua hàng rào máu-não, thúc đẩy bệnh tiến triển. Ở các bệnh nhân này, cần nhanh chóng xác định và điều trị các nguyên nhân thúc đẩy.

Sinh lý bệnh học

Ruột là nguồn chính của amoniac bị hấp thụ vào trong hệ tuần hoàn thông qua hệ thống tĩnh mạch cửa. Amoniac là phụ phẩm của quá trình dị hóa các nguồn nitơ của vi khuẩn đường ruột, như protein hấp thụ được và nitơ trong urê bài tiết. Chất này cũng được sản sinh từ glutamine qua các tế bào ruột. Chức năng gan bị tổn thương dẫn đến suy giảm khả năng

thanh thải amoniac. Ngoài ra, xơ gan còn dẫn đến nhu cầu tạo shunt tĩnh mạch cửa - chủ, điều này càng làm giảm thêm khả năng thanh thải amoniac.

Tăng amoniac huyết có thể thay đổi nồng độ axit amin trong não và vì vậy ảnh hưởng đến khả năng tổng hợp chất dẫn truyền thần kinh.[5] Tăng amoniac huyết cũng có thể dẫn đến tăng nồng độ thẩm thấu nội bào của tế bào hình sao, gây ra phồng tế bào hình sao, và trong trường hợp hiếm gặp dẫn đến tăng áp lực nội sọ.[6] Tăng nồng độ amoniac trong huyết thanh cũng có thể làm thay đổi hoạt động điện thần kinh.[7] Tăng hoạt hóa hệ thống chất dẫn truyền thần kinh ức chế GABA-benzodiazepine cũng như các thay đổi về chức năng glutamate cũng được cho là nguyên nhân gây bệnh.[8] Một số mô hình động vật bị suy gan cấp tính cho thấy tăng tính thấm hàng rào máu não, dẫn đến tăng tiếp xúc với các chất gây độc thần kinh.[9]

Phân loại

Hội nghị Tiêu hóa Thế giới[1]

Thuật ngữ sau đây do Hội nghị Tiêu hóa Thế giới đề xuất được các bác sĩ chuyên khoa tiêu hóa sử dụng nhiều hơn các bác sĩ hồi sức tích cực:

- Loại A. Bệnh não liên quan đến suy gan cấp tính
- Loại B. Bệnh não liên quan đến bắc cầu cửa-chủ và không phải bệnh của tế bào gan
- Loại C. Bệnh não liên quan đến xơ gan và tăng áp lực tĩnh mạch cửa hoặc shunt tĩnh mạch chủ
 - Bệnh lý não gan theo đợt (được thúc đẩy, nguyên phát hoặc tái phát)
 - Bệnh lý não gan dai dẳng (nhẹ, nặng hoặc phụ thuộc điều trị)
 - Bệnh lý não gan tối thiểu

Ngăn ngừa thứ cấp

Điều trị dự phòng với lactulose đã được chứng minh là có hiệu quả trong ngăn ngừa tái phát bệnh lý não gan ở các bệnh nhân bị xơ gan.^[53] Cần cho dùng lactulose lâu dài ở các bệnh nhân (dung nạp với lactulose) bị xơ gan/tăng áp lực tĩnh mạch cửa và đã từng có đợt tái phát hoặc có đợt bệnh lý não gan trước đó.^{4[B]}[Evidence](#)

Tiền sử ca bệnh

Tiền sử ca bệnh #1

Một người đàn ông 50 tuổi đến phòng cấp cứu với tiền sử đi ngoài phân đen, sệt như hắc ín nhưng không bị nôn ra máu hay đau bụng. Gia đình nhận thấy ông bị lú lẫn tăng dần. Tiền sử đáng chú ý là xơ gan và nghiện rượu. Nhịp tim là 112 nhịp/phút và huyết áp là 105/66 mmHg. Ông bị vàng da và ngủ gà, định hướng được con người và địa điểm nhưng không định hướng được ngày tháng, cổ trướng ở mức trung bình. Khám thần kinh cho thấy chứng suy tư thể vận động và phân dương tính với guaiac (dương tính với máu dạng ẩn).

Các bài trình bày khác

Một số bệnh nhân trước đó có thể có bệnh gan mạn tính chưa được chẩn đoán. Các bệnh nhân khác có thể biểu hiện suy gan cấp tính. Đồng tử giãn và tình trạng hôn mê hướng đến nghi ngờ có phù não.

Cách tiếp cận chẩn đoán từng bước

Tình trạng này là chẩn đoán loại trừ và biểu hiện có thể không rõ ràng. Cần nghĩ tới bệnh não gan như một chẩn đoán có thể ở bất cứ bệnh nhân nào có suy chức năng gan cấp tính hoặc mạn tính. Ở các bệnh nhân bị bệnh gan mạn tính, yếu tố thúc đẩy có thể khiến bệnh lý não gan phát triển, như giảm thể tích máu lưu thông, xuất huyết đường tiêu hóa, hạ kali máu, nhiễm kiềm chuyển hóa, giảm oxy máu, sử dụng thuốc an thần, hạ đường huyết, nhiễm khuẩn hoặc huyết khối tĩnh mạch cửa hoặc tĩnh mạch gan.^{[10] [11]} Những bệnh nhân bị suy gan cấp tính sẽ bị suy giảm chức năng gan nhanh chóng và có thể biểu hiện rối loạn đông máu. Cần thu thập thông tin bệnh sử một cách cẩn trọng về phơi nhiễm có thể có đối với nhiễm vi-rút, thuốc (dùng quá liều paracetamol là nguyên nhân thường gặp nhất) và độc chất. Cũng cần hỏi những bệnh nhân mắc bệnh gan từ trước xem họ có từng bị bất kỳ đợt bệnh lý não gan nào trước đó hay không.

Cũng cần phải loại trừ các nguyên nhân khác gây thay đổi trạng thái tinh thần.^[15] Các nguyên nhân này bao gồm nhiễm khuẩn, rối loạn điện giải (natri, canxi và kali), rối loạn glucose, giảm oxy huyết, tăng urê huyết, phơi nhiễm với độc chất (cồn hoặc thuốc an thần), và các bất thường hệ thần kinh trung ương (HTKTU) nguyên phát như xuất huyết hoặc nhiễm khuẩn.

Tiền sử

Nếu có thể, nên thu thập thông tin bệnh sử đầy đủ để xác định liệu có nguyên nhân thúc đẩy hoặc nguyên nhân khác gây thay đổi trạng thái tinh thần hay không. Có thể cần lấy thông tin bệnh sử phụ thêm từ người thân hoặc bạn bè.

Các bệnh nhân có thể biểu hiện triệu chứng liên quan đến suy giảm thần kinh nhẹ như rối loạn giấc ngủ (chứng mất ngủ hoặc chứng ngủ nhiều), trạng thái hưng phấn hoặc trầm cảm và rối loạn vận động như chứng suy tư thể vận động (rung võ cánh) và thất điều. Các khiếm khuyết thần kinh tiến triển tự biểu hiện như ngủ gà, sau đó có thể là tình trạng bất tỉnh hoặc hôn mê.

Thăm khám

Cần thực hiện khám lâm sàng đầy đủ để tìm kiếm dấu hiệu của các yếu tố thúc đẩy và các nguyên nhân khác gây thay đổi trạng thái tinh thần. Các triệu chứng thực thể về xơ gan có thể bao gồm vàng da, cổ trướng, bàn tay son, phù và sao mạch. Có thể quan sát thấy gan to ở giai đoạn đầu của viêm gan vi-rút. Có thể có hoặc không biểu hiện vàng da.

Cũng có thể biểu hiện thay đổi phản xạ và rung giật nhãn cầu. Trong một loạt các ca bệnh, 17% bệnh nhân có tổn thương khu trú, với biểu hiện thường gặp nhất là liệt nửa người.[16]

Các xét nghiệm ban đầu

Cần chỉ định xét nghiệm điện giải đồ, xét nghiệm chức năng gan, chức năng thận, công thức máu, nuôi cấy vi sinh vật, xét nghiệm đông máu, phân tích nước tiểu và sàng lọc độc chất.

Chụp x-quang ngực và CT sọ não sẽ giúp thu hẹp chẩn đoán phân biệt nếu có các bất thường có thể giúp loại trừ các chẩn đoán khác. Trong khi CT hoặc MRI sọ não có thể phát hiện phù não, các thay đổi này không nhạy cũng như không đặc hiệu đối với bệnh lý não gan. Nên xem xét siêu âm ổ bụng ở tất cả các bệnh nhân bị mất bù cấp tính không rõ nguyên nhân, vì nguyên nhân có thể là huyết khối tĩnh mạch cửa hoặc tĩnh mạch gan cấp tính.

Có thể sử dụng bài kiểm tra tâm lý để đánh giá bệnh lý não gan không rõ ràng hoặc giai đoạn đầu, nhưng không khuyến cáo cho tất cả các bệnh nhân. Chỉ số tâm trắc học trong bệnh lý não gan là kết quả của chuỗi 5 bài kiểm tra trắc nghiệm bằng giấy bút có thể được thực hiện ngay tại giường trong khoảng 20 phút. Hội nghị Tiêu hóa Thế giới năm 1998 và Hiệp hội Quốc tế về Bệnh Não Gan và Chuyển hóa Nitơ khuyến cáo sử dụng các bài kiểm tra này và bao gồm bài kiểm tra nổi số và kiểm tra ký hiệu- số.[17] [18]

Các xét nghiệm khác

Việc sử dụng nồng độ amoniac vẫn còn gây tranh cãi - nồng độ rất thấp hoặc rất cao có thể hữu ích trong tình huống lâm sàng phù hợp. Theo dõi xu hướng amoniac có thể hữu ích trong theo dõi điều trị, nhưng không cần thiết để chẩn đoán.[19]

Điện não đồ (EEG) có thể giúp chẩn đoán bệnh não gan nhẹ và loại trừ co giật tiềm ẩn ở bệnh nhân hôn mê.[20] Bệnh lý não gan có thể liên quan đến giảm tần số và biên độ sóng não.

Ở các bệnh nhân bị cổ trướng, cũng cần thực hiện chọc dò dịch màng bụng chẩn đoán để loại trừ viêm phúc mạc nguyên phát do vi khuẩn, có thể thúc đẩy bệnh lý não gan.

Các yếu tố nguy cơ

Mạnh

xơ gan

- Có thể liên quan đến bệnh lý não gan dai dẳng mức độ thấp (West Haven độ I).
- Nguyên nhân thường gặp của xơ gan là nghiện rượu và viêm gan B hoặc C.

giảm thể tích tuần hoàn

- Có thể thúc đẩy bệnh lý não gan theo đợt.[10] [11]

xuất huyết tiêu hóa

- Có thể thúc đẩy bệnh lý não gan theo đợt.[10] [11]

hạ kali máu

- Có thể thúc đẩy bệnh lý não gan theo đợt.[10] [11]

nhiễm kiềm chuyển hóa

- Có thể thúc đẩy bệnh lý não gan theo đợt.[10] [11]

giảm oxy máu

- Có thể thúc đẩy bệnh lý não gan theo đợt.[10] [11]

sử dụng thuốc an thần

- Có thể thúc đẩy bệnh lý não gan theo đợt.[10] [11]

hạ đường huyết

- Có thể thúc đẩy bệnh lý não gan theo đợt.[10] [11]

nhiễm trùng

- Có thể thúc đẩy bệnh lý não gan theo đợt.[10] [11]

huyết khối tĩnh mạch cửa hoặc tĩnh mạch gan

- Có thể thúc đẩy bệnh lý não gan theo đợt.[10] [11]

suy gan cấp tính

- Có thể liên quan đến bệnh nặng. Có thể xảy ra tình trạng tăng cấp tính các loại men gan như AST và ALT. Nếu men gan tăng, nên tiến hành xét nghiệm thời gian prothrombin. Thời gian prothrombin kéo dài gợi ý tổn thương nặng hơn và thời gian prothrombin (PT) lớn hơn 20 giây yêu cầu phải theo dõi chặt chẽ hơn và có thể cần đánh giá ghép gan.
- Các nguyên nhân hiếm gặp hơn của suy gan cấp tính bao gồm bệnh Wilson, viêm gan tự miễn, tổn thương thiếu máu cục bộ cấp tính, gan nhiễm mỡ cấp tính ở thời kỳ mang thai/ chứng huyết tán, tăng men gan, hội chứng giảm tiểu cầu (HELLP) và huyết khối tĩnh mạch cửa hoặc tĩnh mạch gan cấp tính.[12] [13]

shunt tĩnh mạch cửa - chủ dưới

- Tỷ lệ mắc mới bệnh này đã được báo cáo là khoảng 30% sau khi thực hiện nối thông (shunt) cửa chủ trong gan qua tĩnh mạch cảnh (TIPS).[14]
- Bệnh nhân cao tuổi (>65 tuổi), những người bị bệnh gan tiến triển hơn, và những người đã bị các đợt bệnh lý não gan trước đó, có thể có nguy cơ cao hơn phát triển bệnh lý não gan sau khi thực hiện TIPS.

Các yếu tố về tiền sử và thăm khám

Các yếu tố chẩn đoán chủ yếu**có các yếu tố nguy cơ (thường gặp)**

- Yếu tố nguy cơ bao gồm xơ gan, suy gan cấp tính và shunt tĩnh mạch cửa - chủ dưới.

rối loạn tâm trạng (thường gặp)

- Bệnh nhân có thể bị hưng phấn hoặc trầm cảm.

rối loạn giấc ngủ (thường gặp)

- Bệnh nhân có thể bị rối loạn giấc ngủ như mất ngủ hoặc ngủ quá nhiều.

rối loạn vận động (thường gặp)

- Bệnh nhân có thể bị rối loạn vận động như chứng suy tư thể vận động và thất điều.

Khiếm khuyết thần kinh tiến triển (thường gặp)

- Bệnh nhân có thể bị ngủ gà và lú lẫn, sau đó có thể là tình trạng bất tỉnh hoặc hôn mê. Có thể biểu hiện tăng phản xạ, rung giật nhãn cầu, chứng suy tư thể vận động và chứng giật rung.

Các yếu tố chẩn đoán khác

lòng bàn tay son (thường gặp)

- Thăm khám lâm sàng cũng có thể phát hiện các triệu chứng phù hợp với bệnh gan mạn tính.

sao mạch (thường gặp)

- Thăm khám lâm sàng cũng có thể phát hiện các triệu chứng phù hợp với bệnh gan mạn tính.

phù ngoại vi (thường gặp)

- Thăm khám lâm sàng cũng có thể phát hiện các triệu chứng phù hợp với bệnh gan mạn tính.

chứng vàng da (thường gặp)

- Thăm khám lâm sàng cũng có thể phát hiện các triệu chứng phù hợp với bệnh gan mạn tính.

chứng gan to (thường gặp)

- Có thể quan sát thấy gan to ở giai đoạn đầu viêm gan do vi-rút.

cổ trướng (thường gặp)

- Thăm khám lâm sàng cũng có thể phát hiện các triệu chứng phù hợp với bệnh gan mạn tính.

liệt nửa người (không thường gặp)

- Trong một loạt các ca bệnh, 17% bệnh nhân có biểu hiện tổn thương cục bộ thoáng qua, với biểu hiện thường gặp nhất là bệnh liệt nửa người.^[16]

Xét nghiệm chẩn đoán

Xét nghiệm thứ nhất cần yêu cầu

Xét nghiệm	Kết quả
Xét nghiệm chức năng gan • Kết quả tùy thuộc vào biểu hiện và loại suy giảm chức năng gan.	bất thường
glucose máu • Glucose máu thường là bình thường ở những bệnh nhân bị bệnh não gan. Cần loại trừ hạ đường huyết vì có thể điều trị được.	bình thường
xét nghiệm đông máu	thời gian prothrombin tăng
nuôi cấy nước tiểu • Nuôi cấy nước tiểu thường quy có thể xác định các nguyên nhân thúc đẩy tiềm ẩn như nhiễm trùng đường tiết niệu.	có thể dương tính

Xét nghiệm	Kết quả
Cấy máu Nuôi cấy máu thường quy có thể xác định các nguyên nhân thúc đẩy tiềm ẩn như nhiễm khuẩn huyết và viêm phúc mạc nguyên phát do vi khuẩn.	có thể dương tính
sàng lọc độc chất trong nước tiểu Thực hiện để phát hiện việc sử dụng thuốc an thần hoặc ma túy.	có thể dương tính với độc chất
siêu âm - Loại trừ huyết khối tĩnh mạch cửa hoặc gan cấp tính là yếu tố thúc đẩy. - Nên xem xét siêu âm ổ bụng ở tất cả các bệnh nhân bị gan mất bù cấp tính không rõ nguyên nhân.	có thể thấy huyết khối tĩnh mạch cửa hoặc gan
kiểm tra tâm lý Có thể sử dụng bài kiểm tra tâm lý để đánh giá bệnh lý não gan không rõ ràng hoặc giai đoạn đầu, nhưng không khuyến cáo cho tất cả các bệnh nhân. Chỉ số tâm trạng học trong bệnh lý não gan là kết quả của chuỗi 5 bài kiểm tra trắc nghiệm bằng giấy bút có thể được thực hiện ngay tại giường trong khoảng 20 phút. Hội nghị Tiêu hóa Thế giới năm 1998 và Hiệp hội Quốc tế về Bệnh Não Gan và Chuyển hóa Nitơ khuyến cáo sử dụng các bài kiểm tra này và bao gồm bài kiểm tra nổi số và kiểm tra ký hiệu- số.[17] [18]	khiếm khuyết tinh thần
chụp CT sọ não - Có thể thực hiện chụp CT sọ não ở tất cả các bệnh nhân nghi ngờ mắc bệnh để loại trừ các nguyên nhân khác, như tụ máu dưới màng cứng. - Chụp CT cũng có thể cho thấy bằng chứng của phù não.	không có các nguyên nhân khác và có biểu hiện phù não

Các xét nghiệm khác cần cân nhắc

Xét nghiệm	Kết quả
Điện não đồ Điện não đồ (EEG) có thể giúp chẩn đoán bệnh não gan nhẹ và loại trừ co giật tiềm ẩn ở bệnh nhân hôn mê.[20] Bệnh lý não gan có thể liên quan đến giảm tần số và biên độ sóng não.	giảm tần số và biên độ sóng não
nồng độ amoniac - Ít khi đạt được bằng cách đo amoniac động mạch hay áp suất thành phần của amoniac qua amoniac tĩnh mạch. Trong khi nồng độ amoniac động mạch có mối tương quan với mức độ bệnh lý não chặt chẽ hơn so với nồng độ amoniac tĩnh mạch,[21] amoniac động mạch không nhạy hoặc đặc hiệu hơn trong việc chẩn đoán bệnh lý não gan (sử dụng ngưỡng 101 microgram/dL cho amoniac động mạch, độ nhạy là 92% và độ đặc hiệu là 86%; sử dụng ngưỡng 73 microgram/dL cho amoniac tĩnh mạch, độ nhạy là 85% và độ đặc hiệu là 93 %).[22] Nồng độ amoniac cũng có thể thay đổi đáng kể theo thời gian (ví dụ: theo bữa ăn, siết chặt nắm tay hoặc sử dụng garô); và tăng amoniac huyết cũng có thể do các quá trình khác, như xuất huyết đường tiêu hóa và bệnh thận, có thể xuất hiện ở nhóm bệnh nhân này. - Hầu hết các xét nghiệm cũng đo amoniac toàn phần mà không phân biệt giữa ion amoni (NH₄⁺) và amoniac không ion hóa (NH₃). Do chỉ có amoniac không ion hóa có thể vượt qua hàng rào máu - não, nên người ta đã cho rằng việc đo amoniac không ion hóa (ước tính bằng áp suất riêng phần của amoniac) có thể có mối tương quan mật thiết hơn với bệnh lý não gan.	tăng amoniac huyết

Xét nghiệm	Kết quả
Chọc dò tủy sống Có thể xem xét chọc dò tủy sống khi có nghi ngờ viêm màng não hoặc bệnh lý hệ thần kinh trung ương khác. Trong bệnh não gan, các chỉ số này là bình thường.	nồng độ protein và số lượng tế bào bình thường
chọc dò dịch màng bụng Ở các bệnh nhân bị cổ trướng, cần thực hiện chọc dò dịch màng bụng chẩn đoán để loại trừ viêm phúc mạc nguyên phát do vi khuẩn có thể thúc đẩy bệnh lý não gan.	số lượng bạch cầu trung tính trong dịch màng bụng bình thường; tăng nếu có viêm phúc mạc nguyên phát do vi khuẩn

Chẩn đoán khác biệt

Tình trạng	Các dấu hiệu/triệu chứng khác biệt	Các xét nghiệm khác biệt
U não	Dấu hiệu thần kinh khu trú	Chụp CT sọ não có thể cho thấy tổn thương choán chỗ.
Tụ máu dưới màng cứng	Tiền sử chấn thương, dấu hiệu thần kinh khu trú.	Chụp CT sọ não có thể thấy xuất huyết.
Đột quỵ cấp tính	Khám thần kinh có thể thấy khiếm khuyết thần kinh cục bộ trong bệnh lý não gan, nhưng đây là những dấu hiệu phổ biến hơn trong đột quỵ.	Chụp CT sọ não có thể thấy xuất huyết hoặc nhồi máu.
Viêm màng não	Đau đầu, chứng sợ ánh sáng, cứng cổ, buồn nôn, sốt.	- Chọc dò tủy sống có thể thấy dịch não tủy đục có tăng tế bào bạch cầu và protein, và giảm glucose ở viêm màng não mô cầu. - Có thể tìm thấy các vi sinh vật trong nhuộm Gram và nuôi cấy. - Chụp MRI có thể cho thấy tăng tín hiệu màng não.
Viêm não	Bệnh nhân có thể bị sốt, đau đầu hoặc có tiền sử bị nhiễm trùng (ví dụ: sởi).	- Tổn thương thùy thái dương trên hình ảnh MRI gợi ý khả năng cao bị viêm não do vi-rút herpes simplex (HSV). - Dịch não tủy có thể bình thường hoặc có tế bào lympho.
Urê huyết	- Tiền sử mắc bệnh thận hoặc suy thận, mệt mỏi, ốm yếu. - Có thể biểu hiện xanh tái, phù, tăng huyết áp, khó thở, chuột rút chân, chứng suy tư thể vận động và bệnh lý thần kinh ngoại biên.	Nitơ urê máu và creatinine trong huyết thanh tăng phù hợp với rối loạn chức năng thận và urê huyết.

Tình trạng	Các dấu hiệu/triệu chứng khác biệt	Các xét nghiệm khác biệt
Tăng hoặc hạ đường huyết	- Tiền sử tiểu đường và hạ đường huyết thường gặp hơn ở những bệnh nhân cao tuổi hoặc những người đang cố gắng kiểm soát đường máu chặt chẽ. - Các đặc điểm phân biệt bao gồm các dấu hiệu vận động tự động quá mức, đổ mồ hôi, nhịp tim nhanh và hôn mê. Tình trạng nhiễm toan ceton do tiểu đường có thể có tiền triệu là tiểu nhiều, buồn nôn và lú lẫn. Các bệnh nhân có thể có hơi thở mùi trái cây, axeton, nhịp tim nhanh và đau bụng. - Tăng đường huyết có thể xảy ra khi không có ceton và cũng có thể gây ra bệnh não chuyển hóa.	Cần đo glucose huyết thanh, vì cả tăng đường huyết và giảm đường huyết đều có thể gây ra bệnh não chuyển hóa.
Chứng tăng cacbon dioxit trong máu	Dấu hiệu của suy hô hấp mạn tính.	- Mức độ PaCO₂ bình thường được chấp nhận phổ biến vào khoảng 35 đến 45 mmHg. - Nồng độ cao có thể gây ra thay đổi trạng thái tinh thần.
Quá liều benzodiazepine	Có thể có tiền sử trầm cảm và ý nghĩ tự sát.	Thử nghiệm flumazenil ở những bệnh nhân được chọn có thể chẩn đoán quá liều benzodiazepine.
Quá liều thuốc chống trầm cảm ba vòng	Có thể biểu hiện nhịp tim nhanh, hạ huyết áp.	ECG cho thấy lệch trục phải 40-ms cuối, xuất hiện dưới dạng lệch sóng R ở chuyển đạo aVR hoặc sóng S trong chuyển đạo I hoặc aVR.
Bệnh não Wernicke	Đặc trưng bởi bệnh não, rối loạn chức năng vận động nhãn cầu (rung giật nhãn cầu, liệt liếc) và thất điều đáng kể.	Chụp MRI có thể thấy tăng tín hiệu T2 và giảm tín hiệu T1 xung quanh ống dẫn và não thất ba, trong vùng dưới đồi và thể núm (độ nhạy 53%, độ đặc hiệu 93%).[23]
Viêm phúc mạc nguyên phát do vi khuẩn	Đau bụng hoặc ấn bụng đau, sốt, buồn nôn/nôn mửa, tiêu chảy, xuất huyết đường tiêu hóa	Cần thực hiện chọc dò dịch màng bụng chẩn đoán ở tất cả các bệnh nhân nhập viện bị xơ gan và cổ trướng. Số lượng tuyệt đối bạch cầu trung tính (ANC) trong dịch màng bụng >250 tế bào/mm³ là tiêu chuẩn được chấp nhận để chẩn đoán viêm phúc mạc nguyên phát do vi khuẩn.

Các tiêu chí chẩn đoán

Tiêu chuẩn West Haven[24]

Các tiêu chuẩn này dựa trên mức độ nặng

- Độ 0. Bình thường
- Độ I. Suy giảm nhẹ: rối loạn giấc ngủ, suy giảm chức năng trí tuệ khó phát hiện, tăng kích ứng, run cơ chuyển hóa và suy giảm khả năng phối hợp cơ.
- Độ II. Suy giảm trung bình: li bì, suy giảm chức năng trí tuệ rõ ràng, mất định hướng về thời gian, hành vi không phù hợp hoặc kỳ quặc, nói lắp, phản xạ chậm, thất điều
- Độ III. Suy giảm nặng: ngủ gà, lú lẫn, mất định hướng, hoang tưởng hoặc giận dữ, phản xạ quá mức, rung giật nhãn cầu, phản xạ Babinski, giật rung
- Độ IV. Hôn mê: bất tỉnh, đồng tử giãn.

Cách tiếp cận điều trị từng bước

Mục tiêu chính của điều trị là chăm sóc hỗ trợ, xác định và khắc phục các yếu tố thúc đẩy, giảm tải nitơ từ ruột và đánh giá sự cần thiết của phương pháp điều trị lâu dài.[24] [25]

Chăm sóc hỗ trợ

Điều này bao gồm việc thường xuyên theo dõi trạng thái tinh thần kinh của bệnh nhân. Bệnh nhân bị hôn mê cần vào khu chăm sóc tích cực và xem xét đặt nội khí quản nếu đường thở bị tổn thương. Có thể cần theo dõi áp lực nội sọ ở những bệnh nhân bị phù trong não nhiều. Cần theo dõi chặt chẽ glucose máu và thời gian prothrombin nếu bệnh lý não gan có kèm theo suy gan cấp tính.

Xác định và khắc phục các yếu tố thúc đẩy

Nếu đã xác định được các yếu tố thúc đẩy thông qua tiền sử và khám lâm sàng, cần phải khắc phục các yếu tố này. Các yếu tố này bao gồm xuất huyết đường tiêu hóa, nhiễm khuẩn, rối loạn điện giải và suy thận, sử dụng thuốc an thần hoặc ma túy, chế độ ăn quá nhiều protein, huyết khối tĩnh mạch cửa hoặc tĩnh mạch gan cấp tính và mới đặt shunt cửa chủ trong gan qua tĩnh mạch cảnh (TIPS). Siêu âm ổ bụng có thể giúp xác định huyết khối tĩnh mạch cửa hoặc tĩnh mạch gan hay ung thư biểu mô tế bào gan. Đôi khi phải ngừng TIPS nếu tình trạng không thể kiểm soát được.

Giảm tải nitơ

Giả thuyết cho rằng giảm lượng protein nạp vào của bệnh nhân làm giảm việc sản sinh amoniac trong ruột, nhưng điều này cũng có thể làm trầm trọng thêm tình trạng thiếu protein năng lượng đã có từ trước ở những bệnh nhân xơ gan. Một thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên đã phát hiện ra rằng không có sự khác biệt giữa việc hạn chế protein trung bình và hạn chế protein tích cực.[26] Thực tế, ở nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên thứ hai, chế độ ăn protein bình thường không liên quan đến việc tăng nguy cơ bệnh lý não gan khi so với chế độ ăn protein thấp.[27] Tuy nhiên, hướng dẫn điều trị bệnh lý não gan cấp tính năm 2001 khuyến cáo nên giới hạn protein trong chế độ ăn.[24] Có thể thực hiện ngừng dùng protein vào ngày đầu tiên và sau đó tăng dần đến mức tối đa là 1,2 g protein/kg/ngày. Không thấy có lợi ích khi nuôi dưỡng ngoài đường ruột ở các bệnh nhân xơ gan.

Có thể giảm tải nitơ từ ruột bằng biện pháp điều trị với kháng sinh hoặc disaccharide không hấp thụ. Làm sạch ruột cũng giúp giảm amoniac trong ruột và do đó làm giảm nồng độ amoniac trong máu.

Mặc dù là phương pháp điều trị chính, cơ chế hoạt động chính xác của các disaccharide không hấp thụ, như lactulose (một thuốc nhuận tràng) lại không rõ ràng. Lactulose bị vi khuẩn đường ruột giáng hóa thành axit lactic và các axit hữu cơ khác. Quá trình axit hóa lòng ruột hỗ trợ việc chuyển đổi các ion amoni thành amoniac, trợ giúp đưa amoniac từ mô vào lòng ruột. Quá trình axit hóa cũng ức chế vi khuẩn dạng coli sản sinh amoniac. Tác dụng phụ như tiêu chảy, khó chịu ở bụng và đầy hơi hạn chế việc tuân thủ điều trị. Dữ liệu từ các thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên chứng minh hiệu quả hạn chế. Các phân tích tổng hợp đã kết luận rằng lactulose cải thiện bệnh lý não gan và có khả năng cải thiện tử vong, mặc dù lợi ích thứ hai này không được quan sát thấy khi chỉ tính tới các nghiên cứu có độ thuyết phục cao hơn hoặc sử dụng mức giảm nguy cơ tương đối thấp hơn.[28] [29] Điều đáng quan tâm là polyethylene glycol đã được nghiên cứu để điều trị bệnh lý não gan cấp tính,[30] gây tác dụng nhuận tràng mà không gây axit hóa ruột. Mặc dù nghiên cứu đã loại trừ các bệnh nhân điều trị cả lactulose và rifaximin, phác đồ điều trị thường gặp, nhưng đã chỉ ra việc cải thiện bệnh lý não gan cấp tính vượt trội hơn khi dùng polyethylene glycol so với liệu pháp đơn trị liệu lactulose.

Sử dụng kháng sinh không có tác dụng rõ ràng. Nghiên cứu năm 1997 đã phát hiện neomycin có hiệu quả như lactulose, trong khi nghiên cứu khác đã báo cáo rằng không có sự khác biệt giữa neomycin và giả dược.[31] [32] Độc tính trên tai và thận giới hạn việc sử dụng neomycin kéo dài Metronidazole dung nạp tốt hơn neomycin mặc dù bệnh

lý thần kinh ngoại biên là mối quan ngại khi sử dụng kéo dài. Vancomycin và rifaximin dùng đường uống cũng đã được sử dụng;[33] [34] tuy nhiên, cần lưu ý Cơ quan Dược phẩm châu Âu đã phát hiện ra rằng dữ liệu có sẵn không đủ để ủng hộ cho việc sử dụng vancomycin qua đường uống để khử khuẩn đường tiêu hóa ở các bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch, và khuyến cáo rằng không nên sử dụng cho chỉ định này.[35]

Phân tích tổng hợp các thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên so sánh đã kết luận rằng rifaximin không tốt hơn disaccharide không hấp thụ trong điều trị bệnh lý não gan theo đợt hoặc dai dẳng.[36] Tuy nhiên, phân tích tổng hợp thứ hai gợi ý rằng rifaximin giúp cải thiện đáp ứng trên điện não đồ và các mức độ bệnh não gan do tĩnh mạch cửa - chủ vượt trội hơn so với disaccharide không hấp thụ.[37] Cả hai phân tích tổng hợp đều chỉ ra rằng rifaximin dung nạp tốt hơn.1[A]Evidence Trong nghiên cứu hồi cứu ở 145 bệnh nhân được điều trị bệnh lý não gan, chỉ có 31% bệnh nhân báo cáo là dùng hơn 75% liều lactulose được kê toa, trong đó 92% bệnh nhân báo cáo là dùng hơn 75% liều rifaximin được kê toa.[38] Phân tích tổng hợp thứ hai về các thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên so sánh rifaximin với các thuốc dùng đường uống khác thấy rằng rifaximin có thể liên quan đến xu hướng khá rõ rệt về mặt phi thống kê trong việc cải thiện amoniac huyết thanh và trạng thái tinh thần, tương quan với disaccharide hoặc các kháng sinh khác, cũng như cải thiện đáng kể trong EEG và các thông số về tinh thần.[39] Thông tin về tính an toàn, đặc biệt là tiêu chảy, cũng ủng hộ việc dùng rifaximin so với disaccharide hay các kháng sinh khác.[39] Đáng chú ý, 2 thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên đã chỉ ra rằng rifaximin liên quan với việc cải thiện chất lượng cuộc sống ở khía cạnh sức khỏe.[40] [41] Tuy nhiên, ở cả hai nghiên cứu, rifaximin đều được so sánh với giả dược, điều này giới hạn việc phiên giải kết quả này so với các thuốc dùng đường uống khác. Điều trị với rifaximin đã được chứng minh là duy trì sự thuyên giảm bệnh lý não gan so với giả dược, và giảm nguy cơ nhập viện liên quan đến bệnh lý não gan.[34] [42] 2[A]Evidence Trong khi các dữ liệu ban đầu về việc sử dụng kết hợp rifaximin và lactulose không cho rằng đem lại lợi ích,[43] một thử nghiệm đối chứng, ngẫu nhiên gần đây hơn so sánh lactulose và rifaximin với lactulose và giả dược đã chứng minh lợi ích đáng kể trong việc phục hồi khỏi bệnh lý não gan, thời gian nằm viện và tỷ lệ tử vong.[44] Mặc dù những dữ liệu này chắc chắn rất hứa hẹn, nhưng cần thận trọng trước khi sử dụng liệu pháp kết hợp làm tiêu chuẩn trong thực hành, do bệnh nhân với bệnh tiên lượng xấu (Child-Turcotte-Pugh loại C) vẫn chiếm ưu thế và tỷ lệ tử vong trong 10 ngày tăng đáng kể ở nhánh đối chứng.

L-ornithine-L-aspartate

Sự kích thích tổng hợp glutamine tế bào gan quanh khoảng cửa thông qua ornithine và aspartate làm tăng khả năng loại bỏ amoniac. Kết quả là, việc sử dụng L-ornithine-L-aspartate (LOLA) làm liệu pháp điều trị hỗ trợ bệnh lý não gan đã được quan tâm nhiều hơn. Hai phân tích tổng hợp khác nhau về các thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên so sánh LOLA với giả dược trong điều trị bệnh lý não gan đã kết luận rằng LOLA có tác động đáng kể lên khả năng cải thiện bệnh lý não gan.[45] [46] Phân tích tổng hợp thứ ba đã kết luận rằng LOLA cải thiện đáng kể nồng độ amoniac huyết thanh và thời gian kiểm tra nối số A.[47] Tuy nhiên, phân tích tổng hợp thứ tư khảo sát về vấn đề này cũng phát hiện ra bằng chứng ủng hộ cho việc giảm nồng độ amoniac huyết thanh khi sử dụng LOLA, các tác giả chỉ ra rằng các thông số lâm sàng của bệnh lý não gan (ví dụ: xét nghiệm thần kinh) chưa được thực hiện, làm hạn chế việc diễn giải tác dụng về mặt lâm sàng.[48] Phân tích tổng hợp khác so sánh liệu pháp LOLA với rifaximin, disaccharide không hấp thụ, neomycin và axit amino chuỗi nhánh cho thấy liệu pháp LOLA có xu hướng cho hiệu quả lâm sàng cao hơn, mặc dù hiệu quả chưa đạt được mức độ có ý nghĩa.[49] Ngoài ra, các so sánh liệu pháp LOLA với lactulose trong điều trị bệnh lý não gan vẫn còn thiếu, chỉ có một nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt giữa hai liệu pháp này.[50] 3[A]Evidence

Axit amino chuỗi nhánh

Các axit amino chuỗi nhánh (BCAA) cần thiết là leucine, isoleucine và valine thường ở mức thấp ở các bệnh nhân bị xơ gan. Do BCAA đóng vai trò trong phát tín hiệu não, nên các axit này đã được quan tâm với tác dụng điều trị bệnh lý não gan. Phân tích tổng hợp 16 nghiên cứu sử dụng BCAA cho bệnh lý não gan cho thấy khả năng cải thiện bệnh

lý não gan so với giả dược hoặc chế độ ăn, nhưng có tác dụng phụ đáng kể là buồn nôn và tiêu chảy.[51] However, in those studies comparing BCAA against neomycin or lactulose, there was no significant effect on HE.

Liệu pháp lâu dài

Cần chăm sóc để giúp các bệnh nhân bị bệnh gan mạn tính tránh các biến cố tái phát. Điều này bao gồm việc tránh các thuốc hướng thần khi có thể, dự phòng viêm phúc mạc nguyên phát do vi khuẩn nếu có chỉ định, tránh táo bón và biện pháp dự phòng xuất huyết đường tiêu hóa. Tiến triển bệnh lý não gan dẫn đến tiên lượng xấu, và cần giới thiệu các bệnh nhân phù hợp đến trung tâm ghép gan sau đợt bùng phát bệnh não đầu tiên. Mô hình tiên lượng được sử dụng phổ biến nhất để ước tính mức độ trầm trọng của bệnh và lập danh sách ghép tạng là điểm Mô hình cho bệnh gan giai đoạn cuối (Model for End-stage Liver Disease - MELD). Điểm ≥ 15 là chỉ số phù hợp để giới thiệu bệnh nhân đi đánh giá ghép tạng.[52]

Điều trị dự phòng với lactulose đã được chứng minh là có hiệu quả trong ngăn ngừa tái phát bệnh lý não gan ở các bệnh nhân bị xơ gan.[53] Cần cho dùng lactulose lâu dài ở các bệnh nhân (dung nạp với lactulose) bị xơ gan/tăng áp lực tĩnh mạch cửa và đã từng có đợt tái phát hoặc có đợt bệnh lý não gan trước đó.[4][B]Evidence Một thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên cho thấy liệu pháp vi sinh cũng có hiệu quả trong phòng ngừa tái phát bệnh lý não gan,[54] nhưng cần thêm nghiên cứu.

Tổng quan về các chi tiết điều trị

Tham khảo cơ sở dữ liệu được địa phương của quý vị để biết thông tin toàn diện về thuốc, bao gồm các chống chỉ định, tương tác giữa các loại thuốc, và liều dùng thay thế. (xem [Tuyên bố miễn trách nhiệm](#))

Cấp tính (tóm tắt)		
Nhóm bệnh nhân	Tx line	Điều trị
Tất cả bệnh nhân	1	chăm sóc hỗ trợ + triệt tiêu các yếu tố thúc đẩy
	thêm	lactulose
	2	chăm sóc hỗ trợ + triệt tiêu các yếu tố thúc đẩy
	thêm	đơn trị liệu bằng kháng sinh hoặc rifaximin + lactulose

Tiếp diễn (tóm tắt)		
Nhóm bệnh nhân	Tx line	Điều trị
đợt trước đó/tái phát	1	lactulose
	bổ sung	chuyển đến trung tâm ghép gan

Các lựa chọn điều trị

Cấp tính

Nhóm bệnh nhân	Tx line	Điều trị
Tất cả bệnh nhân	1	chăm sóc hỗ trợ + triệt tiêu các yếu tố thúc đẩy » Chăm sóc hỗ trợ bao gồm thường xuyên theo dõi trạng thái thần kinh và tinh thần của bệnh nhân. Bệnh nhân bị hôn mê cần vào khu chăm sóc tích cực và xem xét đặt nội khí quản nếu đường thở bị tổn thương. Có thể cần theo dõi áp lực nội sọ ở những bệnh nhân bị phù não nhiều. Cần theo dõi chặt chẽ glucose máu và thời gian prothrombin nếu bệnh lý não gan có kèm theo suy gan cấp tính. » Nếu đã xác định được các yếu tố thúc đẩy thông qua tiền sử và khám lâm sàng, cần phải khắc phục các yếu tố này. Các yếu tố này bao gồm xuất huyết đường tiêu hóa, nhiễm khuẩn, rối loạn điện giải và suy thận, sử dụng thuốc an thần hoặc ma túy, chế độ ăn quá nhiều protein, huyết khối tĩnh mạch cửa hoặc tĩnh mạch gan cấp tính và mới đặt shunt cửa chủ trong gan qua tĩnh mạch cảnh (TIPS). Siêu âm ổ bụng có thể giúp xác định huyết khối tĩnh mạch cửa hoặc tĩnh mạch gan hay ung thư biểu mô tế bào gan. Đôi khi phải ngừng TIPS nếu tình trạng không thể kiểm soát được.
	thêm	lactulose » Có thể sử dụng thụt trực tràng nếu bệnh nhân bị hôn mê hoặc sắp hôn mê. Cần chuyển bệnh nhân sang liệu pháp đường uống càng sớm càng tốt. Các lựa chọn sơ cấp » lactulose: 20-30 g (30-45 mL) đường uống 1-2 giờ một lần cho đến khi có tác dụng nhuận tràng, sau đó chuẩn độ liều để đi phân lỏng 2-3 lần một ngày; 300 mL pha loãng với 700 mL nước và dùng để thụt trực tràng, giữ lại trong 30-60 phút, có thể lặp lại 4-6 giờ một lần
	2	chăm sóc hỗ trợ + triệt tiêu các yếu tố thúc đẩy » Chăm sóc hỗ trợ bao gồm thường xuyên theo dõi trạng thái thần kinh và tinh thần của bệnh nhân. Bệnh nhân bị hôn mê cần vào khu chăm sóc tích cực và xem xét đặt nội khí quản nếu đường thở bị tổn thương. Có thể cần theo dõi áp lực nội sọ ở những bệnh nhân bị phù não nhiều. Cần theo dõi chặt chẽ glucose máu và thời gian prothrombin nếu bệnh lý não gan có kèm theo suy gan cấp tính. » Nếu đã xác định được các yếu tố thúc đẩy thông qua tiền sử và khám lâm sàng, cần phải khắc phục các yếu tố này. Các yếu tố này bao gồm xuất huyết đường tiêu

Cấp tính

Nhóm bệnh nhân

Tx line

Điều trị

hóa, nhiễm khuẩn, rối loạn điện giải và suy thận, sử dụng thuốc an thần hoặc ma túy, chế độ ăn quá nhiều protein, huyết khối tĩnh mạch cửa hoặc tĩnh mạch gan cấp tính và mới đặt shunt cửa chủ trong gan qua tĩnh mạch cảnh (TIPS). Siêu âm ổ bụng có thể giúp xác định huyết khối tĩnh mạch cửa hoặc tĩnh mạch gan hay ung thư biểu mô tế bào gan. Đôi khi phải ngừng TIPS nếu tình trạng không thể kiểm soát được.

thêm

đơn trị liệu bằng kháng sinh hoặc rifaximin + lactulose

» Sử dụng kháng sinh không có tác dụng rõ ràng. Cần hạn chế dùng kháng sinh ở bệnh nhân không dung nạp hoặc kháng lactulose.

» Độc tính trên tai và thận hạn chế việc sử dụng neomycin kéo dài. Metronidazole dung nạp tốt hơn neomycin mặc dù bệnh lý thần kinh ngoại biên là mối quan ngại khi sử dụng kéo dài.

» Vancomycin và rifaximin dùng đường uống cũng đã được sử dụng;[33] [34] tuy nhiên, cần lưu ý Cơ quan Dược phẩm châu Âu đã phát hiện ra rằng dữ liệu có sẵn không đủ để ủng hộ cho việc sử dụng vancomycin qua đường uống để khử khuẩn đường tiêu hóa ở các bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch, và khuyến cáo rằng không nên sử dụng cho chỉ định này.[35]

» Phân tích tổng hợp các thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên so sánh kết luận rằng rifaximin không tốt hơn disaccharide không hấp thụ trong điều trị bệnh não gan cấp tính hoặc mạn tính ngoại trừ có thể có khả năng dung nạp tốt hơn.[36] 1[A]Evidence Điều trị với rifaximin đã được chứng minh là duy trì sự thuyên giảm bệnh lý não gan so với giả dược, và giảm nguy cơ nhập viện liên quan đến bệnh lý não gan.2[A]Evidence

» Trong khi các dữ liệu ban đầu về việc sử dụng kết hợp rifaximin và lactulose không cho rằng đem lại lợi ích,[43] một thử nghiệm đối chứng, ngẫu nhiên gần đây hơn so sánh lactulose và rifaximin với lactulose và giả dược đã chứng minh lợi ích đáng kể trong việc phục hồi khỏi bệnh lý não gan, thời gian nằm viện và tỷ lệ tử vong.[44] Mặc dù những dữ liệu này chắc chắn rất hứa hẹn, nhưng cần thận trọng trước khi sử dụng liệu pháp kết hợp làm tiêu chuẩn trong thực hành, do bệnh nhân với bệnh tiên lượng xấu (Child-Turcotte-Pugh loại C) vẫn chiếm ưu thế và tỷ lệ tử vong trong 10 ngày tăng đáng kể ở nhánh đối chứng.

» Có thể sử dụng thụt trực tràng bằng lactulose nếu bệnh nhân bị hôn mê hoặc sắp hôn mê. Cần chuyển bệnh nhân sang liệu pháp đường uống càng sớm càng tốt.

Cấp tính

Nhóm bệnh nhân

Tx line

Điều trị

Các lựa chọn sơ cấp

» rifaximin: 550 mg đường uống mỗi ngày hai lần

HOẶC

Các lựa chọn sơ cấp

» metronidazole: 250 mg đường uống mỗi ngày hai lần

HOẶC

Các lựa chọn sơ cấp

» neomycin: 1000-3000 mg đường uống 6 giờ một lần trong 5 ngày

HOẶC

Các lựa chọn sơ cấp

» vancomycin: 1000 mg đường uống mỗi ngày hai lần

HOẶC

Các lựa chọn thứ cấp

» lactulose: 20-30 g (30-45 mL) đường uống 1-2 giờ một lần cho đến khi có tác dụng nhuận tràng, sau đó chuẩn độ liều để đi phân lỏng 2-3 lần một ngày; 300 mL pha loãng với 700 mL nước và dùng để thực trực tràng, giữ lại trong 30-60 phút, có thể lặp lại 4-6 giờ một lần

-và-

» rifaximin: 550 mg đường uống mỗi ngày hai lần

Tiếp diễn

Nhóm bệnh nhân

Tx line

Điều trị

đợt trước đó/tái phát

1

lactulose

» Nên sử dụng lactulose kéo dài cho bệnh nhân (nếu dung nạp lactulose) bị xơ gan/tăng áp lực tĩnh mạch cửa và đã từng có đợt bệnh lý não gan trước đó hoặc đợt tái phát bệnh lý não gan.[53] 4[B]Evidence

» Cần hướng dẫn bệnh nhân tránh sử dụng ma túy, đồ uống có cồn và benzodiazepine. Không có bằng chứng ủng hộ cho khuyến cáo giới hạn lượng protein nạp vào ở bệnh nhân mắc bệnh lý não gan.

Các lựa chọn sơ cấp

Tiếp diễn

Nhóm bệnh nhân

Tx line

Điều trị

» **lactulose**: 20-30 g (30-45 mL) đường uống 1-2 giờ một lần cho đến khi có tác dụng nhuận tràng, sau đó chuẩn độ liều để đi phân lỏng 2-3 lần một ngày

bổ sung

chuyển đến trung tâm ghép gan

» Tiến triển bệnh lý não gan dẫn đến tiên lượng xấu, và cần giới thiệu các bệnh nhân phù hợp đến trung tâm ghép gan sau đợt bùng phát bệnh não đầu tiên. Mô hình tiên lượng được sử dụng phổ biến nhất để ước tính mức độ trầm trọng của bệnh và lập danh sách ghép tạng là điểm Mô hình cho bệnh gan giai đoạn cuối (Model for End-stage Liver Disease - MELD). Điểm ≥ 15 là chỉ số phù hợp để giới thiệu đi đánh giá ghép gan.[52]

Giai đoạn đầu

Lọc albumin ngoài cơ thể

Lọc albumin ngoài cơ thể (ECAD) là hệ thống hỗ trợ gan nhân tạo lọc máu với dịch thẩm tách giàu albumin để loại bỏ độc tố liên kết với albumin, cùng với bilirubin, axit amin thơm và các chất hòa tan trong nước. Chùm ca bệnh 60 bệnh nhân mắc xơ gan và bệnh lý não gan được điều trị bằng ECAD đã cho thấy cải thiện về mặt thần kinh ở hầu hết các bệnh nhân.[55] Thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên về ECAD so với chăm sóc thông thường cho thấy cải thiện ở bệnh nhân có bệnh lý não gan trong nhóm điều trị và cải thiện khả năng sống sót 30 ngày.[56] Liệu pháp này đang được thử nghiệm và chưa được áp dụng rộng rãi.

Flumazenil

Một nghiên cứu tổng quan hệ thống 12 thử nghiệm đối chứng chọn ngẫu nhiên đã kết luận rằng flumazenil không có tác dụng đáng kể lên khả năng phục hồi hoặc sống sót trong bệnh lý não gan. Tuy nhiên, flumazenil có tác dụng đáng kể lên việc cải thiện bệnh lý não gan ngắn hạn ở một số bệnh nhân bị bệnh gan mạn tính và có tiên lượng rất tốt. Các kết quả từ một thử nghiệm mù đôi cho thấy flumazenil chỉ có lợi ở nhóm nhỏ bệnh nhân xơ gan được lựa chọn đang có bệnh lý não gan nặng.[57] Xét đến bản chất biến động của bệnh lý não gan, các thử nghiệm trong tương lai nên sử dụng thiết kế song song và đánh giá xem liệu điều trị với flumazenil có mang lại cải thiện bền vững hay có tăng khả năng phục hồi và sống sót hay không. Cho đến khi điều này đã được chứng minh, có thể xem xét dùng flumazenil ở các bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính và bệnh lý não gan hoặc những người đã dùng benzodiazepine, nhưng thuốc này có thể không được khuyến cáo dùng thường quy trong lâm sàng.[58]

Men vi sinh

Do thể thức điều trị bệnh lý não gan tập trung vào việc làm gián đoạn việc sản sinh và hấp thụ amoniac trong ruột, nên hoạt động của hệ vi khuẩn đường ruột cũng được quan tâm. Điều trị bằng men vi sinh (cung cấp vi khuẩn sống dưới dạng đồ ăn nhằm mục đích cải thiện sự cân bằng hệ vi khuẩn đường ruột) và synbiotic (kết hợp giữa men vi sinh với thành phần thức ăn không tiêu hóa được với mục đích kích thích sự tăng trưởng của vi khuẩn cụ thể) đã được nghiên cứu. Một phân tích tổng hợp 4 nghiên cứu về tác dụng của men vi sinh và synbiotic đã cho thấy cải thiện bệnh lý não gan.[59] Kết quả thấy tỷ lệ giảm 50% nguy cơ không cải thiện bệnh lý não gan ở 2 nghiên cứu synbiotic, so với tỷ lệ giảm 60% ở 2 nghiên cứu men vi sinh và tỷ lệ giảm 67% ở 5 nghiên cứu lactulose. Trong phân tích tổng hợp thứ hai gồm 7 nghiên cứu,[60] điều trị bằng men vi sinh hoặc synbiotic có liên quan với khả năng cải thiện bệnh lý não gan lớn hơn so với giả dược hoặc lactulose. Men vi sinh cũng liên quan đến giảm amoniac động mạch, mặc dù không giảm amoniac tĩnh mạch. Một thử nghiệm đối chứng chọn ngẫu nhiên cho thấy liệu pháp vi sinh cũng có hiệu quả trong phòng ngừa tái phát bệnh lý não gan,[54] nhưng một lần nữa, vẫn cần thêm nghiên cứu. Ngoài ra, men vi sinh và synbiotic có thể dung nạp tốt hơn lactulose.[59] Tuy nhiên, trong bài tổng quan riêng rẽ của Cochrane, men vi sinh không liên quan đến cải thiện tỷ lệ tử vong, thiếu khả năng phục hồi, biến cố bất lợi hoặc chất lượng cuộc sống khi so sánh với giả dược. Khi so sánh với lactulose, men vi sinh không liên quan đến cải thiện việc thiếu khả năng phục hồi, biến cố bất lợi hay nồng độ amonium.[61] Cần có nghiên cứu thêm để xác định tính hữu ích của liệu pháp men vi sinh đối với bệnh lý não gan.

Khuyến nghị

Giám sát

Các bệnh nhân bị thay đổi trạng thái tâm thần nặng, trạng thái lơ và có thể không tự bảo vệ đường thở cần được theo dõi tại đơn vị chăm sóc tích cực (ICU). Tất cả bệnh nhân bị xơ gan và có đợt phát bệnh lý não gan cần được giới thiệu đến một bác sĩ chuyên khoa tiêu hóa. Bệnh nhân ngoại trú cần được theo dõi 3 tháng một lần. Nên hội chẩn bác sĩ chuyên khoa thần kinh trong đợt cấp bệnh lý não gan nếu nghi ngờ thay đổi tinh thần không phải do nguyên nhân chuyển hóa hoặc nếu có bất thường trên hình ảnh thần kinh.

Hướng dẫn dành cho bệnh nhân

Nên khuyên bệnh nhân bị xơ gan tránh các yếu tố thúc đẩy sự phát triển của bệnh lý não gan như sử dụng thuốc an thần, táo bón, và tình trạng hạ đường huyết hoặc giảm oxy. Cũng nên khuyên họ đi khám nếu bị xuất huyết đường tiêu hóa, có nhiễm khuẩn hoặc cảm thấy không khỏe.

Cần hướng dẫn bệnh nhân tránh ma túy, rượu bia và benzodiazepine.

Không có bằng chứng ủng hộ cho khuyến cáo giới hạn lượng protein nạp vào ở bệnh nhân mắc bệnh lý não gan.

Các biến chứng

Các biến chứng	Khung thời gian	Khả năng
viêm phổi hít	ngắn hạn	thấp
Các bệnh nhân không có khả năng tự bảo vệ đường thở, có thể do thay đổi trạng thái tâm thần. Đầu giường nên duy trì ở 30° để giúp ngăn hít phải dịch và bảo vệ đường thở. Nên thực hiện đặt nội khí quản nếu cần. Viêm có thể do viêm phổi kẽ do hóa chất hoặc nhiễm khuẩn (thường là yếm khí). Điều trị kháng sinh cần tập trung vào vi khuẩn yếm khí (cụ thể là ở bệnh nhân có tình trạng răng kém). Thông thường, ampicillin-sulbactam hoặc clindamycin được dùng trong tình huống này.		
mù vỏ não	ngắn hạn	thấp
Một ca bệnh mù vỏ não đã được báo cáo, trong đó tình trạng mù được chữa khỏi sau khi điều trị bệnh lý não gan.[65]		
khiếm khuyết thần kinh	dài hạn	thấp
Một số bệnh nhân bị khiếm khuyết thần kinh không thể phục hồi và dai dẳng, bao gồm tăng trương lực cơ, chứng loạn vận ngôn hoặc chứng mất phối hợp động tác, sa sút trí tuệ, bệnh Parkinson hoặc bệnh lý tủy sống. Mất việc làm hoặc khả năng lái xe, và không thể thực hiện hoạt động tự chăm sóc cũng là các biến chứng, đặc biệt nếu có các đợt tái phát.		
phù não	dài hạn	thấp
Không giống như trong suy gan cấp tính, khi mà phù não khá thường gặp, trong bệnh lý não gan không kèm theo suy gan cấp tính, phù não là biến chứng cực kỳ hiếm gặp.[66]		

Tiên lượng

Mặc dù một số dạng biểu hiện của bệnh lý não gan có thể phục hồi, nhưng nhìn chung, sự phát triển của bệnh lý não gan rõ ràng báo trước tiên lượng xấu. Trong một nghiên cứu hồi cứu ở 111 bệnh nhân xơ gan, đợt phát bệnh lý não gan bộc lộ có liên quan với tỷ lệ sống sót 42% trong 1 năm và tỷ lệ sống sót 23% trong 3 năm.^[62] Đối với các bệnh nhân độ IV (hôn mê) khi bệnh não phát triển, tỷ lệ tử vong đã được báo cáo là 80%. Tương tự, nghiên cứu hồi cứu thứ hai ở 494 bệnh nhân mắc bệnh gan giai đoạn cuối thấy rằng đợt phát bệnh lý não gan rõ ràng liên quan đến tăng nguy cơ tử vong gấp 3,9 lần ($p < 0,01$).^[63] Thậm chí sau khi một đợt bệnh lý não gan rõ ràng đã điều trị ổn, suy giảm nhận thức vẫn còn có thể thấy ở bệnh nhân.^[64]

Hướng dẫn chẩn đoán

Châu Âu

Rifaximin for preventing episodes of overt hepatic encephalopathy

Nhà xuất bản: National Institute for Health and Care Excellence

Xuất bản lần cuối: 2015

Quốc tế

Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by AASLD and EASL

Nhà xuất bản: American Association for the Study of Liver Disease; European Association for the Study of the Liver

Xuất bản lần cuối: 2014

Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guideline

Nhà xuất bản: International Society on Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism

Xuất bản lần cuối: 2009

Bắc Mỹ

Hepatic encephalopathy

Nhà xuất bản: American College of Gastroenterology

Xuất bản lần cuối: 2001

Hướng dẫn điều trị

Quốc tế

Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by AASLD and EASL

Nhà xuất bản: American Association for the Study of Liver Disease; European Association for the Study of the Liver

Xuất bản lần cuối: 2014

Bắc Mỹ

Hepatic encephalopathy

Nhà xuất bản: American College of Gastroenterology

Xuất bản lần cuối: 2001

Điểm số bằng chứng

1. Cải thiện lâm sàng: Có bằng chứng mâu thuẫn liên quan đến ưu thế của rifaximin so với disaccharide không hấp thụ trong điều trị bệnh lý não gan cấp tính hoặc dai dẳng, nhưng không thấy khả năng dung nạp tốt hơn.[36] [37]
Bằng chứng cấp độ A: Đánh giá hệ thống (SR) hoặc các thử nghiệm ngẫu nhiên đối chứng (RCT) với >200 người tham gia.
2. Cải thiện lâm sàng: có bằng chứng thuyết phục cho việc điều trị với rifaximin duy trì sự thuyên giảm bệnh lý não gan và giảm nguy cơ nhập viện liên quan đến bệnh lý não gan so với giả dược.[34] [42]
Bằng chứng cấp độ A: Đánh giá hệ thống (SR) hoặc các thử nghiệm ngẫu nhiên đối chứng (RCT) với >200 người tham gia.
3. Cải thiện lâm sàng: có bằng chứng thuyết phục rằng L-ornithine-L-aspartate (LOLA) có tác dụng đáng kể trong cải thiện bệnh lý não gan so với giả dược,[45] và bằng chứng ở mức trung bình cho rằng liệu pháp này có thể có ưu thế hơn so với rifaximin, disaccharide không hấp thụ và neomycin.[49]
Bằng chứng cấp độ A: Đánh giá hệ thống (SR) hoặc các thử nghiệm ngẫu nhiên đối chứng (RCT) với >200 người tham gia.
4. Phòng ngừa tái phát: có bằng chứng chất lượng trung bình cho rằng lactulose có hiệu quả trong phòng ngừa tái phát bệnh lý não gan ở các bệnh nhân bị xơ gan so với giả dược.[53]
Bằng chứng cấp độ B: Các thử nghiệm ngẫu nhiên đối chứng (RCT) với <200 người tham gia, các RCT có lỗi về phương pháp với >200 người tham gia, các đánh giá hệ thống (SR) có lỗi về phương pháp hoặc các nghiên cứu quan sát (thuần tập) có chất lượng cao.

Các bài báo chủ yếu

- Tarantino G, Citro V, Esposito P, et al. Blood ammonia levels in liver cirrhosis: a clue for the presence of portosystemic collateral veins. BMC Gastroenterol. 2009;9:21. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
- Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. Hepatology. 2014;60:715-735. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
- Randolph C, Hilsabeck R, Kato A, et al. Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. Liver Int. 2009;29:629-635. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
- Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, et al. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. Am J Gastroenterol. 2013;108:1458-1463. [Tóm lược](#)
- Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, et al. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. Gastroenterology. 2009;137:885-891. [Tóm lược](#)

Tài liệu tham khảo

1. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. 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. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
2. Gitlin N. Subclinical portal-systemic encephalopathy. Am J Gastroenterol. 1988;83:8-11. [Tóm lược](#)
3. Shawcross D, Jalan R. The pathophysiologic basis of hepatic encephalopathy: central role for ammonia and inflammation. Cell Mol Life Sci. 2005;62:2295-2304. [Tóm lược](#)
4. Tarantino G, Citro V, Esposito P, et al. Blood ammonia levels in liver cirrhosis: a clue for the presence of portosystemic collateral veins. BMC Gastroenterol. 2009;9:21. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
5. James JH, Ziparo V, Jeppsson B, et al. Hyperammonaemia, plasma amino acid imbalance, and blood-brain amino acid transport: a unified theory of portal-systemic encephalopathy. Lancet. 1979;2:772-775. [Tóm lược](#)
6. Häussinger D, Kircheis G, Fischer R, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low-grade cerebral edema? J Hepatol. 2000;32:1035-1038. [Tóm lược](#)
7. Raabe W. Ammonium ions abolish excitatory synaptic transmission between cerebellar neurons in primary dissociated tissue culture. J Neurophysiol. 1992;68:93-99. [Tóm lược](#)
8. Schafer DF, Jones EA. Hepatic encephalopathy and the gamma-aminobutyric-acid neurotransmitter system. Lancet. 1982;1:18-20. [Tóm lược](#)

9. Horowitz ME, Schafer DF, Molnar P, et al. Increased blood-brain transfer in a rabbit model of acute liver failure. *Gastroenterology*. 1983;84:1003-1011. [Tóm lược](#)
10. Mas A. Hepatic encephalopathy: from pathophysiology to treatment. *Digestion*. 2006;73(suppl 1):86-93. [Tóm lược](#)
11. Häussinger D, Schliess F. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. *Gut*. 2008;57:1156-1165. [Tóm lược](#)
12. Yik KY, Sullivan SN, Troster M. Neuropsychiatric disturbance due to occult occlusion of the portal vein. *Can Med Assoc J*. 1982;126:50-52. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
13. Mínguez B, García-Pagán JC, Bosch J, et al. Noncirrhotic portal vein thrombosis exhibits neuropsychological and MR changes consistent with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2006;43:707-714. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
14. Riggio O, Merlli M, Pedretti G, et al. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Incidence and risk factors. *Dig Dis Sci*. 1996;41:578-584. [Tóm lược](#)
15. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014;60:715-735. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
16. Cadranet JF, Lebiez E, Di Martino V, et al. Focal neurological signs in hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: an underestimated entity? *Am J Gastroenterol*. 2001;96:515-518. [Tóm lược](#)
17. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, et al. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2001;34:768-773. [Tóm lược](#)
18. Randolph C, Hilsabeck R, Kato A, et al. Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int*. 2009;29:629-635. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
19. Stahl J. Studies of the blood ammonia in liver disease. Its diagnostic, prognostic, and therapeutic significance. *Ann Intern Med*. 1963;58:1-24. [Tóm lược](#)
20. Amodio P, Gatta A. Neurophysiological investigation of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2005;20:369-379. [Tóm lược](#)
21. Fraser CL, Arief AI. Hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 1985;313:865-873. [Tóm lược](#)
22. Nicolao F, Efrati C, Masini A, et al. Role of determination of partial pressure of ammonia in cirrhotic patients with and without hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2003;38:441-446. [Tóm lược](#)
23. Antunez E, Estruch R, Cardenal C, et al. Usefulness of CT and MR imaging in the diagnosis of acute Wernicke's encephalopathy. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;171:1131-1137. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
24. Blei AT, Cordoba J; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:1968-1976. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
25. Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut*. 2006;55(suppl 6):1-12. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)

26. Horst D, Grace ND, Conn HO, et al. Comparison of dietary protein with an oral, branched chain-enriched amino acid supplement in chronic portal-systemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Hepatology*. 1984;4:279-287. [Tóm lược](#)
27. Córdoba J, López-Hellín J, Planas M, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol*. 2004;41:38-43. [Tóm lược](#)
28. Luo M, Li L, Lu CZ, et al. Clinical efficacy and safety of lactulose for minimal hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23:1250-1257. [Tóm lược](#)
29. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(5):CD003044. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
30. Rahimi RS, Singal AG, Cuthbert JA, et al. Lactulose vs polyethylene glycol 3350--electrolyte solution for treatment of overt hepatic encephalopathy: the HELP randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174:1727-1733. [Tóm lược](#)
31. Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology*. 1977;72:573-583. [Tóm lược](#)
32. Strauss E, Tramote R, Silva EP, et al. Double-blind randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology*. 1992;39:542-545. [Tóm lược](#)
33. Rothenberg ME, Keeffe EB. Antibiotics in the management of hepatic encephalopathy: an evidence-based review. *Rev Gastroenterol Disord*. 2005;5(suppl 3):26-35. [Tóm lược](#)
34. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2010;362:1071-1081. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
35. European Medicines Agency. EMA recommends changes to prescribing information for vancomycin antibiotics. May 2017. <http://www.ema.europa.eu/> (last accessed 24 May 2017). [Toàn văn](#)
36. Jiang Q, Jiang XH, Zheng MH, et al. Rifaximin versus nonabsorbable disaccharides in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20:1064-1070. [Tóm lược](#)
37. Wu D, Wu SM, Lu J, et al. Rifaximin versus nonabsorbable disaccharides for the treatment of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:236963. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
38. Leevy CB, Phillips JA. Hospitalizations during the use of rifaximin versus lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci*. 2007;52:737-741. [Tóm lược](#)
39. Eltawil KM, Laryea M, Peltekian K, et al. Rifaximin vs. conventional oral therapy for hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2012;18:767-777. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
40. Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP, et al. 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. [Tóm lược](#)

41. Sanyal A, Younossi ZM, Bass NM, et al. Randomised clinical trial: rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy - a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:853-861. [Tóm lược](#)
42. Bajaj JS, Barrett AC, Bortey E, et al. Prolonged remission from hepatic encephalopathy with rifaximin: results of a placebo crossover analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:39-45. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
43. Mohammad RA, Regal RE, Alaniz C. Combination therapy for the treatment and prevention of hepatic encephalopathy. *Ann Pharmacother.* 2012;46:1559-1563. [Tóm lược](#)
44. Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, et al. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1458-1463. [Tóm lược](#)
45. Jiang Q, Jiang XH, Zheng MH, et al. L-Ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24:9-14. [Tóm lược](#)
46. Pérez Hernández JL, Higuera de la Tijera F, Serralde-Zúñiga AE, et al. Critical analysis of studies evaluating the efficacy of infusion of L-ornithine L-aspartate in clinical hepatic encephalopathy in patients with liver failure. *Ann Hepatol.* 2011;10(suppl 2):S66-S69. [Tóm lược](#)
47. Hu W, Tang SH. Efficacy of L-ornithine-L-aspartate in the treatment of hepatic encephalopathy: a systematic review. *Chinese J Evid Based Med.* 2012;12:799-803.
48. Soárez PC, Oliveira AC, Padovan J, et al. A critical analysis of studies assessing L-ornithine-L-aspartate (LOLA) in hepatic encephalopathy treatment. *Arq Gastroenterol.* 2009;46:241-247. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
49. Zhu GQ, Shi KQ, Huang S, et al. Systematic review with network meta-analysis: the comparative effectiveness and safety of interventions in patients with overt hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:624-635. [Tóm lược](#)
50. Mittal VV, Sharma BC, Sharma P, et al. 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. [Tóm lược](#)
51. Gluud LL, Dam G, Les I, et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(9):CD001939. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
52. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001;33:464-470. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
53. Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, et al. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology.* 2009;137:885-891. [Tóm lược](#)
54. Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, et al. 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. [Tóm lược](#)

55. Stange J, Mitzner SR, Klammt S, et al. Liver support by extracorporeal blood purification: a clinical observation. *Liver Transpl.* 2000;6:603-613. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
56. Heemann U, Treichel U, Looock J, et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. *Hepatology.* 2002;36:949-958. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
57. Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M, et al. Flumazenil for hepatic coma in patients with liver cirrhosis: an Italian multicentre double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Eur J Emerg Med.* 1998;5:213-218. [Tóm lược](#)
58. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Benzodiazepine receptor antagonists for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD002798. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
59. Shukla S, Shukla A, Mehboob S, et al. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:662-671. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
60. Holte K, Krag A, Gluud LL. Systematic review and meta-analysis of randomized trials on probiotics for hepatic encephalopathy. *Hepatol Res.* 2012;42:1008-1015. [Tóm lược](#)
61. McGee RG, Bakens A, Wiley K, et al. Probiotics for patients with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(11):CD008716. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
62. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1999;30:890-895. [Tóm lược](#)
63. Stewart CA, Malinchoc M, Kim WR, et al. Hepatic encephalopathy as a predictor of survival in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl.* 2007;13:1366-1371. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
64. Bajaj JS, Schubert CM, Heuman DM, et al. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology.* 2010;138:2332-2340. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
65. Ammar T, Auzinger G, Michaelides M. Cortical blindness and hepatic encephalopathy. *Acta Ophthalmol Scand.* 2003;81:402-404 (errata: 2006;84:716). [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
66. Munoz SJ. Hepatic encephalopathy. *Med Clin North Am.* 2008;92:795-812. [Tóm lược](#)

Tuyên bố miễn trách nhiệm

bên ngoài Hoa Kỳ và Canada. BMJ Publishing Group Ltd ("BMJ Group") nỗ lực để đảm bảo rằng các thông tin được cung cấp là chính xác và cập nhật, nhưng chúng tôi và cả những người cấp giấy phép của chúng tôi, là những người cung cấp các nội dung nhất định có liên kết với nội dung của chúng tôi hoặc có thể truy cập được từ nội dung của chúng tôi, đều không đảm bảo điều đó. BMJ Group không ủng hộ hay xác nhận việc sử dụng bất kỳ loại thuốc hay trị liệu nào trong đó và BMJ Group cũng không thực hiện chẩn đoán cho các bệnh nhân. Các chuyên gia y tế cần sử dụng những cân nhắc chuyên môn của mình trong việc sử dụng thông tin này và chăm sóc cho bệnh nhân của họ và thông tin trong này không được coi là sự thay thế cho việc đó.

các phương pháp chẩn đoán, điều trị, liên lạc theo dõi, thuốc và bất kỳ chống chỉ định hay phản ứng phụ nào. Ngoài ra, các tiêu chuẩn và thực hành y khoa đó thay đổi khi có thêm số liệu, và quý vị nên tham khảo nhiều nguồn khác nhau. Chúng tôi đặc biệt khuyến nghị người dùng nên xác minh độc lập các chẩn đoán, điều trị và theo dõi liên lạc được đưa ra, đồng thời đảm bảo rằng thông tin đó là phù hợp cho bệnh nhân trong khu vực của quý vị. Ngoài ra, liên quan đến thuốc kê toa, chúng tôi khuyên quý vị nên kiểm tra trang thông tin sản phẩm kèm theo mỗi loại thuốc để xác minh các điều kiện sử dụng và xác định bất kỳ thay đổi nào về liều dùng hay chống chỉ định, đặc biệt là nếu được chất được cho sử dụng là loại mới, ít được sử dụng, hay có khoảng trị liệu hẹp. Quý vị phải luôn luôn kiểm tra rằng các loại thuốc được dẫn chiếu có giấy phép để sử dụng cho mục đích được nêu và trên cơ sở được cung cấp trong tình trạng "hiện có" như được nêu, và trong phạm vi đầy đủ được pháp luật cho phép BMJ Group và những người cấp giấy phép của mình không chịu bất kỳ trách nhiệm nào cho bất kỳ khía cạnh chăm sóc sức khỏe nào được cung cấp với sự hỗ trợ của thông tin này hay việc sử dụng nào khác của thông tin này.

Xem đầy đủ [Các Điều khoản và Điều kiện Sử dụng Trang Web](#).

Liên hệ với chúng tôi

+ 44 (0) 207 111 1105
support@bmj.com

BMJ
BMA House
Tavistock Square
London
WC1H 9JR
UK

BMJ Best Practice

Những người có đóng góp:

// Các tác giả:

Emily Speelman, MD, PhD

Affiliate Assistant Professor, Pulmonary and Critical Care Medicine

Department of Medicine, Oregon Health and Science University School of Medicine, Portland, OR

CÔNG KHAI THÔNG TIN: ES declares that she has no competing interests.

// Lời cảm ơn:

Dr Emily Speelman would like to gratefully acknowledge Dr Robert Hyzy and Dr Meilan Han, previous contributors to this monograph. MH and RH declare that they have no competing interests.

// Những Người Bình duyệt:

Jorge A. Marrero, MD

Assistant Professor of Medicine

Division of Gastroenterology, University of Michigan, Ann Arbor, MI

CÔNG KHAI THÔNG TIN: JAM declares that he has no competing interests.