

متلازمات الركود الصفراوي الكبدي الموروث والعائلي

Familial and Inherited Intrahepatic Cholestatic Syndromes

التعريف

(Definition)

هو عبارة عن وجود ركود صفراوي دائم أو خامل والذي يكون قد نشط على الأقل مرة واحدة من قبل مع وجود:

- دليل مباشر أو غير مباشر على وجود سبب وراثي (أو نوبة هدوء مع دليل وراثي مباشر).
- ظواهر هيستولوجية داعمة.

قد يبدأ الهجوم في أي وقت من فترة الولادة وحتى البلوغ. تظهر حالات الهجوم المبكر على شكل الركود الصفراوي للمواليد (Neonatal cholestasis)؛ بينما قد تظهر حالات الهجوم المتأخرة على شكل ركود صفراوي غير مفسر أو متعلق بعقار.

التسمية

(Nomenclature)

تشتق أسماء العديد من الحالات التي تقع ضمن هذا النطاق من الوصف الخاص بها، مع وجود علامات متلازمة مميزة. من بين هذه الحالات توجد متلازمة أجيناز والركود الصفراوي الهندي الأمريكي الشمالي. بينما تشتق أسماء حالات أخرى من الآليات الفسيولوجية المرضية الخاصة بهم مثل نقص ضخ أملاح الصفراء (BSEP) أو من الواصمات الجينية الخاصة بها، داء الركود الصفراوي الكبدي العائلي المتطور من النوع ١ (PFIC1). يوضح الجدول ١:٥١ تصنيفاً لتفاوت الركود الصفراوي العائلي داخل الكبد الذي يضم أعراض سريرية مع توفر معلومات جينية.

نظراً لأن الاختبارات الحاسمة حتى التي يتم إجراؤها لاكتشاف تفاوتات الركود الصفراوي داخل الكبد العائلي المتطور (PFIC) مع الواصمات الجينية غير متوفرة سريرياً بشكل عام، فقد يكون تحديد المرضى بالنسبة لهذا التصنيف مقارباً أو مستحيلاً، وعملياً يؤدي الشك التشخيصي والعلاجي على حساب رعاية المريض.

الوبائيات

(Epidemiology)

أوضح الاهتمام الحالي بالمتلازمات المتعلقة بالركود الصفراوي (Cholestasis) والذي سهله فهم الفسيولوجيا المرضية والجينات الخاصة بأنها أكثر شيوعاً مما كان معترفاً به سابقاً، كما أنه ألقى الضوء على الآليات الفسيولوجية المرضية الخاصة بالركود الصفراوي. تعد الواصمات الوراثية والجينية في صالح أسباب التنحي الصبغي الجسدي في معظم الأنواع. أوضح الفهم الواضح لاتساع الأنماط الظاهرية المحتملة أن حالات فرط يرقان الدم للمواليد، خاصة تلك الحالات التي تعاود أو التي تشير إلى

إنذار سييء بوجود مرض كبدي مزمن، أو أن هناك بعض المرضى الذين يعانون من مرض كبدي مزمن مجهول السبب، تقع ضمن هذا النطاق. لا يتم مراعاة الركود الصفراوي أثناء الحمل، على الرغم من ارتباطه ببعض المتفاوتات جينياً وبشكل فسيولوجي مرضي، في هذا النص المتعلق بطب الأطفال.

الجدول رقم (١، ٥١). تصنيف أنواع داء الركود الصفراوي الكبدي العائلي التطوري PFIC

النمط الظاهري	اسم الحالة الحالية	الأسماء السابقة	الواصفة الجينية/ العيب
الركود الصفراوي الطفلي (Infantile) (cholestasis) انخفاض إنزيم غاما غلوتاميل ترانسامينيداز (γ GT) - قد يؤدي إلى حدوث إسهال وإلى قصر القامة والأصابع	داء الركود الصفراوي الكبدي العائلي التطوري من النوع ١ (Progressive familial interhepatic cholestasis (PFIC1)	داء بيلر	FIC1—ATP8B1
انخفاض إنزيم γ GT	نقص أملاح الصفراء (BSEP)	داء الركود الصفراوي الكبدي العائلي المترقي من النوع ٢ (Progressive) familial interhepatic (cholestasis (PFIC2)	ABCB11

تابع الجدول رقم (١, ٥١).

النمط الظاهري	اسم الحالة الحالية	الأسماء السابقة	الواصفة الجينية/ العيب
وارتفاع إنزيم γ GT \pm اعتلال الانابيب الصفراوية	نقصMDR3	ارتفاع γ GT ركود صفراوي داخل الكبد وليدي	ABCB4
التهاب الأفتية الصفراوية المصلب الوليدي (Neonatal sclerosing cholangitis)	-	التهاب الأفتية الصفراوية (Neonatal sclerosing cholangitis) الوليدي(NSC)	غير معروف
التهاب الأفتية الصفراوية المصلب الوليدي مع السمكية الوليدي (Neonatal sclerosing cholangitis with ichthyosis)	متلازمة التهاب الأفتية الصفراوية المصلب السمكي الوليدي (NISCH syndrome)	بروتين الكلودين ١ (CLDN1)	
ركود صفراوي طفلي ركود صفراوي متكرر (حميد)	نقص جين EPHX1	فرط مصل حامض الصفراء!	EPHX1
انخفاض γ GT قد يكون معه التهاب البنكرياس	BRIC1	متلازمة Summerskill- Walshe-Tygstrup	ATP8B1

تابع الجدول رقم (٥١,١).

النمط الظاهري	اسم الحالة الحالية	الأسماء السابقة	الواصفة الجينية/ العيب
انخفاض إنزيم γ GT	BRIC2	متلازمة Summerskill- Walshe-Tygstrup	طفرات ضخ أملاح الصفراء الخاصة بـ ABCB1، V444A، E186G
ارتفاع إنزيم γ GT	-	-	ABCB4
التكوين الشديد للحصى الصفراوية الكوليسترولية	نقص MDR3	-	ABCB4
الركود الصفراوي المخفز بالحمل	الركود الصفراوي للحمل	-	ATP8B1، ABCB4، D2S1374

الفسولوجيا المرضية

(Pathophysiology)

قد توجد الآليات الفسيولوجية المرضية الأولى للركود الصفراوي في الخلايا الكبدية أو الغشاء الخلوي الكبدي أو على مستويات القنوات. يبدو أن الآلية الرئيسية الشائعة في تقدم مرض الكبد تعد هي التركيز الموضعي لأحماض الصفراء الحرة مع تأثير المادة التحطيمية على الخلية الكبدية و/ خلايا الأنابيب الصفراوية والأغشية بين الخلايا. تحتوي الأنواع الخاملة أو الحميدة متكررة النشاط على إنزيمات حيوية قابلة للتحفيز أو قمعية أو على خطوات داخل مسار نقل الحمض الصفراوي.

تتطور حالة معظم المرضى الذين يعانون من مرض كبدي من تقدم المرض ليصل إلى المرحلة النهائية تدريجياً. وحتى في الحالات التي تم تعريفها في البداية كحالات حميدة، المفهوم الجدلي الذي يتم مراعاته فيما بعد، يميل التليف للتراكم بشكل خبيث

مع مرور الوقت. تتقدم حالة المرضى لتصل إما إلى تشمع صفراوي أو إلى تليف بابي. ويتم ملاحظة وجود البروتينات المرتبطة بالنحاس بشكل متكرر في المناطق المحيطة بالبواب الكبدي كدليل على وجود ركود صفراوي مزمن.

السيببات والأنماط

عادة ما يشير انخفاض قيم إنزيم غاما غلوتاميل ترانسبيبتيداز (γ GT) في المصل في إعداد الركود الصفراوي (Cholestasis) إلى تشخيص الركود الصفراوي داخل الكبد (Intrahepatic cholestasis) العائلي المتطور. ويجب أن يكمن السبب وراء حدوث الركود الصفراوي أعلى غشاء الأنابيب الصفراوية حيث لم يتم إفراز إنزيم (γ GT) وينتشر في الدم. كما توضح أيضاً أن الأنماط التي ينخفض فيها إنزيم (γ GT) يكون لها مستقبل سيء، وذلك بموت ٥٠٪ من الحالات أو الحاجة إلى زرع كبد خلال ٥ سنوات.

ترتبط بعض الأنماط بعلامات متلازمة قد تكون مفيدة في التشخيص وفي الإشارة إلى التكهن بمردود العلاج. ومن بين تلك المتلازمات يوجد الركود الصفراوي داخل الكبد العائلي المتطور من النوع ١ (PFIC1) الذي يرتبط بقصر القامة وحدث إسهال وقصر الأصابع مع تحرز الجلد مع وجود حمض كلوي نبيبي. ترتبط متلازمة أجيواز بالاستسقاوى الليمفاوى التي قد تتطور خلال شهور أو سنين. ويرتبط الركود الصفراوي الهندي الأمريكي الشمالي بالتهاب البنكرياس و"الجلد الذي يشبه جلد العملة الورقية".

الفيولوجيا المرضية للمرض

يؤدي نقص وضخات أملاح الصفراء (BSEP) إلى الظهور السريع للركود الصفراوي، خاصة مع وجود مرض كبدي عدواني. يتم وصف الحالات الهامدة أو

المتكررة ولكن تظهر الحالة كركود صفراوي متطور داخل الكبد مما يؤدي إلى مضاعفة الركود الصفراوي /الالتهاب الكبدي للمواليد. تنتج حالة الركود الصفراوي داخل الكبد العائلي المترقي من النوع ١ (PFIC1) من نقص الناقل الغشائي المعتمد على ثلاثي فوسفات الأدينوزين (ATP)، مما يفسر تأخر بدء الركود الصفراوي مما يتطلب تجمع أملاح الصفراء المصنعة داخل الخلايا الكبدية. تُفسر الأعراض المتنوعة خارج الكبد واستمرار العلامات، خاصة الإسهال والحماض الكلوي الأنوبي والكبد الدهنية بعد إجراء زراعة كبد، بواسطة عيوب الناقل التي تظهر في أعضاء أخرى. يؤدي نقص (BSEP) إلى فشل نقل أملاح الصفراء عبر غشاء القنوات الصفراوية. يتم توضيح عيب ثالث، وهو نقص MDR3، عن طريق الغياب النسبي للمركبات الشحمية الفسفورية لحماية غشاء القنوات الصفراوية من تأثيرات المنظفات الخاصة بالأحماض الكبدية. يؤدي تلف غشاء القنوات الصفراوية والقناة الصفراوية إلى حدوث ركود صفراوي واعتلال وعائي صفراوي محتمل. ومما لا شك فيه أنه لا يزال يتم اكتشاف آليات أخرى هامة للركود الصفراوي الناتج عن ارتفاع نسبة إنزيم γ GT وانخفاضه في المصل مع معالجة ٣٠٪ من الطفرات التي ينخفض فيها إنزيم γ GT والتي لا تزال تفتقر إلى واصمة جينية.

الأعراض السريرية

(Clinical features)

تجليات المرض

- الركود الصفراوي داخل الكبد المتطور (Progressive intrahepatic cholestasis) كمضاعفات للركود الصفراوي للمواليد أو متلازمة الالتهاب الكبدي للمواليد. وقد تتواجد أنواع ارتفاع إنزيم γ GT أو انخفاضه في المصل بهذه الطريقة. وعند تجلي المرض، قد يكون هناك درجات من الشحوب في لون

الغائط ، والذي يحاكي أحياناً رتق القناة الصفراوية. تشير الهستولوجيا الخاصة بالأنماط التي ينخفض فيها إنزيم γ GT مثل نقص BSEP إلى أنها أكثر احتمالية لتكون عبارة عن التهاب كبدي ذي خلايا عملاقة بينما قد تصاب الأنماط التي يرتفع فيها إنزيم γ GT مثل نقص MDK3 أو التهاب الأتنية الصفراوية المصلب الوليدي على التهاب كبدي ذي خلايا عملاقة ولكنها أكثر احتمالية للإصابة بتوسع الجهاز البائي مع تكاثر القنيات الصفراوية. ويجب استثناء الأسباب الأخرى المعروفة للركود الصفراوي المترقي الذي يؤدي إلى مضاعفة الركود الصفراوي الوليدي والتي لا تقع ضمن هذا التعريف.

- الركود الصفراوي المتأخر في فترة الطفولة. قد يعاني المرضى في بادئ الأمر من مرض اليرقان عند سن ٣ إلى ٦ أشهر أو أكثر. وقد تشير الهستولوجيا إلى وجود ركود صفراوي لطيف مع التهاب بسيط أو تغير في شكل الخلايا العملاقة. قد يظهر وجود "داء بايلر" عند إجراء فحص مجهري إلكتروني ، مما يشير إلى احتمالية وجود داء PFICI.

- قد تظهر إصابة المرضى بالمرحلة الأولى أو الثانية من الركود الصفراوي الحاد مع الإصابة باليرقان وشحوب لون الغائط وعمقان لون البول ثم الإصابة في النهاية بحكة جلدية وذلك في أي سن في مرحلة الطفولة أو البلوغ. قد يتم تسجيل وجود عوامل مرسبة مثل العقاقير، وخاصة المضادات الحيوية كالبنسلين والإستروجين، تصل إلى شهرين قبل بدء ظهور اليرقان. وقد يكون البلوغ من أحد العوامل المساهمة في ظهور المرض. وقد يتم تفسير المراحل السابقة بشكل خاطئ على أنها التهاب كبدي فيروسي يتضمن الالتهاب الكبدي أ. تسود الأنواع التي تنخفض فيها نسبة إنزيم γ GT في المصل. يتم

توضيح العقاقير المرتبطة بالإصابة بالركود الصفراوية في الجدول ٥١،٢ .

• قد يحدث الركود الصفراوي في فترة الحمل (Cholestasis of pregnancy) في أي وقت من نهاية الشهور الثالث الأول من الحمل لما بعد، على الرغم من أنه أكثر شيوعاً في الشهور الثالث الثانية والثالثة من الحمل. وتعد الحكة (Pruritus) الجلدية هي العرض السائد يليه اليرقان (إن وجد) عند أسبوعين. وعادة ما ترتفع نسبة ناقلة الأمين (ترانس أمينيز) في المصل أو تكون في نطاقها الطبيعي. وقد يصاحب ذلك عدم تحمل الجلوكوز. وتشير العلامات الهستولوجية إلى وجود ركود صفراوي لطيف مع وجود حشوات صفراوية من حين لآخر ولكن مع حدوث التهاب بسيط. وهناك احتمالية زيادة خطر الولادة المبكرة والموت الجنيني. يجب على القارئ النظر في مرجع خاص بالبالغين للحصول على مزيد من المعلومات عن هذا الموضوع.

• الركود الصفراوي المتكرر الحميد (Benign recurrent cholestasis). يمكن القول بأن المرضى الذين تعافوا هستولوجياً وبشكل كيميائي حيوي وسرياً بشكل تام بعد مرحلتين أو أكثر من الركود الصفراوي يعانون من ركود صفراوي متكرر حميد (BRIC). عادة ما تكون نسبة إنزيم γ GT منخفضة في المصل. قد يكون هناك شك في حدوث ركود صفراوي نتيجة لتناول عقار في البداية وقد تكون العقاقير محفزة كما ذكر أعلى. تتطلب هذه التشخيصات مزيداً من العناية حيث تثبت العديد من الحالات أنها ليست حالات حميدة مع التفاهم التدريجي أو التعجيل بعد فترات طويلة دون ظهور تفاقم واضح.

التاريخ الطبيعي

تتبع الحالات العرضية للركود الصفراوي داخل الكبد الناتج عن كل من ارتفاع

نسبة إنزيم γ GT وانخفاضه والذي يؤدي إلى مضاعفة الركود الصفراوي للمواليد دورة متواصلة مع نقص القيمة الغذائية ونقص الفيتامينات القابلة للذوبان في الدهون وفرط ضغط الدم البابي (Portal hypertension) ومضاعفاته ، وفي النهاية إلى انهيار معاوضة الوظيفة التخليقية للكبد أحياناً في سن مبكر يتراوح من ٨ أشهر حتى عامين مقارنة بالتدهور الذي يلي رتق القناة الصفراوية (Biliary atresia) المشخص متأخراً.

يميل الظهور المتأخر للحالات التي تظهر في سن الطفولة ، مثل تلك الحالات التي تظهر كركود صفراوي مرتبط بالعقار ولكنه بنذير ضعيف وحالات الركود الصفراوي المتكرر الحميد الجلي الذين صنفو بالنهاية كحالات مترقية جميعهم لهم دورات هامة ومرتدة. تتطلب الإصابة بالحكة (Pruritus) وتأخر النمو ونقص الفيتامينات القابلة للذوبان في الدهون إلى مراقبة دقيقة وعلاج نشط. وغالباً ما يؤدي الغائط اللين أو الإسهال إلى مضاعفة مرض PFIC1 التقليدي كما يكون هناك إشكالية في الإصابة بقصر القامة بشكل خاص.

التدبير العلاجي

(Management)

إن مشاكل الركود الصفراوي خارج الكبد، خاصة المشاكل الغذائية، بما فيها تأخر النمو ونقص الفيتامينات الحيوية القابلة للذوبان في الماء، متكررة. ويعد نقص فيتامين D و E شائعاً، ولكن يكون نقص فيتامين A أقل شيوعاً. يعد تناول المكملات الغذائية أمراً لازماً حتى بين المرضى الذين لا يعانون من اليرقان. يتم توضيح الأدوية الخاصة بالعلاج والأدوية الوقائية ضد نقص الفيتامينات في جدول ٥١٣. قد يتم اكتشاف نقص الأحماض الدهنية الأساسية عقب الإصابة بركود صفراوي طويل. ومع ذلك فإن أهميته بالنسبة للتطور العصبي غير واضحة.

يتم توضيح النظام المؤسسي الخاص بالتدبير العلاجي للحكة الجلدية في الجدول ٥١.٤. قد يستجيب المرضى الذين لا يعانون من تدفق صفراوي متبقٍّ مزمّن إلى التحول الصفراوي الخارجي أو الداخلي. تتضمن كلا الطريقتين هاتين إعاقة إعادة دوران أملاح الصفراء داخل الكبد عند النقطة ما بين الجهاز الصفراوي خارج الكبد وعند نقطة استرداد أملاح الصفراء في الأمعاء الطرفية. وقد يتم التحول الخارجي عن طريق إدخال عروة الأمعاء بين المرارة التي تبدو كغفرة في الحفرة الحرقفية اليمنى، والخيار الآخر هو جذب ما قبل النهائي من اللفائفي كغفرة مزدوجة والتحويل الداخلي يتضمن تشكيل اللفائفي القاصي لناسور القولون مع نهاية اللفائفي كحلقة عمياء. وقد يسبب حدوث إسهال متعلق بأملاح الصفراء كما أن له مرجع نظري يشير إلى احتمالية خطر الإصابة المتزايدة بسرطان مزمّن على المدى الطويل. ستتطلب الطريقتان الثانية والثالثة التوفير المنتظم لفيتامين B-12 نظراً لأنه سيتم إعاقة الامتصاص الخاص بالأمعاء الطرفية. وقد تم وصف النتائج الممتازة لتحسن الحكة الجلدية واليرقان وهستولوجيا الكبد. لم تكن خبرة مؤسساتنا جيدة بما يكفي، ربما بسبب اختبار المرضى المصابين بحالات مزمنة والذين يعانون من تدفق صفراوي ضعيف جداً.

زراعة الكبد

تتضمن دواعي إجراء زراعة الكبد ما يلي :

- التدبير العلاجي لنوعية الحياة الضعيفة.
- تأخر النمو.
- الحكة الجلدية المقاومة للعلاج.
- خلل تنسج العقيدات الكبدية مع زيادة مادة ألفا فيتو بروتين.
- خطر الإصابة بسرطان الخلايا الكبدية.

- سرطان الخلايا الكبدية الثابت أقل من ٥ سم.
- فشل الوظيفة التصنيعية.

قد يعاني المرضى المصابون بداء PFC1 من مضاعفات شديدة للغاية داخل وخارج الكبد بعد إجراء عملية الزرع (Transplantation). ويتحسن نموهم الطولي في البداية بعد إجراء عملية الزرع ولكن قد يدوم بقاء القامة شديد القصر. وقد تسوء حالة الإسهال إلى حد كبير وقد يؤدي العلاج باستخدام التكروليومس أو السيكلوسبورين إلى كشف وجود حمض كلوي أنيبي حاد وخطر الإصابة بالجفاف مع حدوث اضطراب في الأملاح. وكثيراً ما تتم ملاحظة وجود تنكس دهني كبدي طويل ومقاوم للشفاء في الشهور الأولى وحتى عام من إجراء عملية الزرع بنجاح.

مراقبة سرطان الخلايا الكبدية

قد تؤدي الإصابة بركود صفراوي داخل الكبد بسبب نقص BSEP إلى خطر الإصابة بسرطان الخلايا الكبدية زيادة عن الأسباب الأخرى الناتجة عن PFIC أو عن التليف الكبدي الصفراوي. العديد من المرضى ستستمر لديهم نسب مرتفعة من ألفا فيتو بروتين مما يشير إلى وجود خلل تنسج الخلية الكبدية. ويحتاج المرضى إلى قياس منتظم لمعدل ألفا فيتو بروتين وإجراء فحص على الكبد بالموجات فوق الصوتية كل ستة أشهر لمعرفة المرض مبكراً.

الركود الصفراوي المتكرر الحميد (Benigne current cholestasis)

قد تعد الحالات التي تعاني من أكثر من نوبة من نوبات الركود الصفراوي، حيث تتراجع الأعراض كلياً وحيث تعود خزعات الكبد وتخطيط الصدى واختبارات وظيفة الكبد (Liver function tests) إلى حالتها الطبيعية بين النوبات، قد تعد حالات حميدة. وقد تستمر نوبات الركود الصفراوي لعدة أشهر ويجب إعطاء الأدوية الخاصة

بالحكة (Pruritus) الجلدية والخاصة بنقص الفيتامينات القابلة للذوبان في الدهون كما هو موصوف أعلاه. ولا يوجد دليل على أن العلاج المبكر باستخدام مفرزات الصفراء يؤدي إلى تقليل مدة النوبات. ومع ذلك أوضح التحول الصفراوي المؤقت باستخدام التئيب الأنفي الصفراوي والتفريغ أنه يقلل من النوبات بشكل سريع للغاية. ويجب وصف المرضى بأنهم مصابون بمرض حميد يحذر شديد حيث إنهم قد يعانون من مرض كبدي مزمن منخفض والذي قد يستمر لسنوات ليظهر نفسه. ويجب عدم إعطاء المرسبات المعروفة مثل المضادات الحيوية والإستروجين لهؤلاء المرضى.

الجدول رقم (٢، ٥١). العقاقير المرتبطة بالركود الصفراوي (Drugs associated with Cholestasis)

المجموعة	أمثلة
مضادات حيوية	أموكسيسيلين، الفلوكلوكزاسيلين، ماكروليد، ريفامبيسين
الستيرويد-	قشراني سكري (جلوكوكورتكويد)، إستروجين، أندروجين
التهاب الأعصاب/نفسى التأثير	كلوربرومازين، فينوثيازين، ميثيل دوبا
طب القلب	فيراباميل، نيفيديبين، أمرودارون
مضادات المستقبل	ميثوتريكسات
كابِتُ المناعة	سكلوسورن

الجدول رقم (٣, ٥١). المكملات الغذائية الفيتامينات والمعادن (Nutritional supplements , Vitamins).

(Minerals).

العنصر الغذائي	الكمية اليومية	وسائل تناول	تعليقات/مراقبة
فيتامين أ	أقل من ١٠ كجم ٥٠٠٠ وحدة دولية	عن طريق الفم	تتم التكملة باستخدام الحقنة العضلية في نقص الحرون الحاد
	أكثر من ١٠ كجم ١٠٠٠٠ وحدة دولية		نسبة الريتينول في المصل أكثر من ٠,٨
	٥٠٠٠٠ وحدة دولية عن طريق العضل		
فيتامين D	١٠٠٠٠ - ٤٠٠٠٠ وحدة يوميًا	عن طريق الفم/ عن طريق العضل	قد تكون المواد التكميلية باستخدام منتجات يتم تناولها عن طريق الفم والتي تحتوي على الكالسيوم كافية. قد تتطلب الحالات المقاومة للحرارة 25OHD أو المستحضرات بالعضل 25OHD أكثر من ٢٠ نانوغرام/ملي لتر
فيتامين E	TPGS* ٢٥ وحدة دولية/كجم ١٠ ملي جرام/كجم عن طريق العضل (بحد أقصى ٢٠٠ ملي جرام) كل ٣ أسابيع	عن طريق الفم/عن طريق العضل	فيتامين E/إجمالي الدهون أكثر من أو يساوي ٠,٦ ملي جرام/كجم في فيتامين E أقل من ٣٠ جرام/ملي لتر
			البحث عن منعكسات!

تابع الجدول رقم (٣، ٥١).

تعليقات/مراقبة	وسائل تناول	الكمية اليومية	العنصر الغذائي
زمن البروثرومبين PIVKA II أقل من ٣ نانوجرام/ملي لتر	عن طريق الفم	٢ ملي جرام/يوم أسبوعيًا ٥ ملي جرام ٥-١٠ كجم ١٠ ملي جرام أكبر من ١٠ كجم ١٠-٥ ملي جرام عن طريق العضل كل أسبوعين	فيتامين K
تكملة غذائية حسب الحاجة	عن طريق الفم	مرتين (المخصص اليومي المحبذ)	الفيتامينات القابلة للذوبان في الماء
تكملة غذائية حسب الحاجة	عن طريق الفم	٢٥ - ١٠٠ ملي جرام/كجم ١ - ٢ مكروغرام/كجم ١ ملي جرام/كجم ٢٥ - ٥٠ ملي جرام/كجم	المعادن الكالسيوم السيلينيوم الزنك الفسفات

الجدول رقم (٤, ٥١). تسلسل التدبير العلاجي الدوائي للحكة الجلدية الناتجة عن الركود الصفراوي

العدد	الدواء	معدل الجرعة
١	الكلوسترومين	كيس ٤ جرام (١-٤/يوم)
٢	حمض يوروسودي كولييك	٣٠-١٥ ملي جرام/ كجم/ يوم على جرعتين
٣	ريفامبيسين	١٠-٧ ملي جرام/كجم/ يوم على جرعتين
٤	نالثريكسون	٠,٦-٠,٣ ملي جرام/كجم/يوم على جرعة واحدة
٥	أوندانسيرون	٨-٢ ملي جرام/يوم على جرعتين كالدواء المضاد للقيء
٦	قد يتم تقديم العلاج باستخدام الأشعة فوق البنفسجية أو الوخز بالإبر حيث قد يكون له فائدة لبعض المرضى.	