

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicisciences.com



Hepatic encephalopathy management: literature review

Augustaityte Agne¹, Petrauskaite Ieva¹

¹ *Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Hepatic encephalopathy (HE) is one of the most common complications of severe acute or chronic hepatic diseases. The main pathogenetic mechanism is the entrance of neurotoxic substances into the systemic circulation and their passage through the blood-brain barrier due to hepatic insufficiency which results in inability to perform detoxification. This leads to the development of neurological symptoms such as mood instability, sleep disturbance, and even coma. The stage of HE is determined by the severity of the predominant symptoms, and is usually based on West-Haven criteria. The management of HE is combined and is aimed at liver function improvement, elimination or adjustment of causes of HE and reduction of neurotoxic substances production. Therefore, both conservative and invasive treatment methods are used. When inhibiting the formation of ammonia in the intestine, it is very important to pay attention to the patient's diet, especially to the amount of protein in it. If necessary, the patient is given additional substances (vitamins, fluids). One of the most commonly used drugs for the treatment of HE is lactulose, the effectiveness of which has been proven by research. This non-absorbable disaccharide helps to remove nitrogen-containing compounds from the body by causing diarrhea, as well as lowering the intestinal pH and preventing the absorption of glutamine. The production of enteric toxins is significantly reduced by antibiotics. The most commonly used antibiotic is rifaximin, which has the least side effects and is suitable for long-term treatment. L-ornithine-L-aspartate promotes the synthesis of urea and glutamine and the elimination of ammonia from the body. Administration of zinc significantly reduces hyperammonemia as zinc reduces urea synthesis by acting as a cofactor. MARS or transjugular shunt embolization are interventional methods that are commonly used as adjuncts prior to liver transplantation.

Keywords: Hepatic encephalopathy, hepatic encephalopathy treatment, minimal hepatic encephalopathy.

Hepatinės encefalopatijos gydymas: literatūros apžvalga

Augustaitytė Agnė¹, Petrauskaitė Ieva¹

¹ Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Hepatinė encefalopatija (HE) - viena iš dažniausiai pasitaikančių komplikacijų, kuri išsivysto pacientams, sergantiems sunkia ūmine arba lėtine kepenų liga. Pagrindinis patogenezinis mechanizmas - neurotoksinių medžiagų patekimas į sisteminę kraujotaką ir skverbimasis pro hematoencefalinį barjerą dėl kepenų funkcijos sutrikimo ir nesugebėjimo atlikti detoksikacinę funkciją. Šie procesai lemia psichinių bei neurogeninių simptomų atsiradimą, kurie pasireiškia nepastovia nuotaika ar sutrikusiu miegu, tačiau gali progresuoti iki komos. HE stadija nustatoma pagal vyraujančių simptomų sunkumą, dažniausiai remiantis West-Haven kriterijais. HE gydymas yra kompleksinis, jo tikslas - pagerinti kepenų veiklą, pašalinti HE sukeliančias priežastis arba jas koreguoti ir sumažinti neurotoksinių medžiagų gamybą. Šios problemos sprendimui pasitelkiami tiek konservatyvūs, tiek invaziniai gydymo metodai. Slopinant amoniako susidarymą žarnyne, labai svarbu atkreipti dėmesį į paciento mitybą, ypač į baltymų kiekį maiste. Esant poreikiui, pacientui skiriama papildomų medžiagų (vitaminų, skysčių). Vienas iš dažniausiai taikomų medikamentų HE gydyti yra laktuliozė, kurios efektyvumas įrodytas moksliniais tyrimais. Šis neabsorbuojamas disacharidas padeda pašalinti azoto turinčius junginius iš organizmo, sukeldamas viduriavimą, taip pat mažina žarnyno pH ir trukdo pasisavinti glutaminą. Enterinių toksinų gamybą ženkliai sumažina antibiotikai, iš kurių dažniausiai vartojamas rifaksiminas, turintis mažiausią nepageidaujamą poveikį ir tinkamas ilgalaikiam gydymui. L-ornitino L-aspartatas skatina šlapalo ir glutamino sintezę bei amoniako pašalinimą iš organizmo. Pacientams skiriant cinko, reikšmingai sumažėja hiperamonemija, nes veikdamas kaip kofaktorius, cinkas sumažina šlapalo sintezę. MARS ar transjugulinio šunto embolizacija yra intervenciniai metodai, kurie dažniausiai taikomi kaip pagalbinės priemonės, padedančios sulaukti pagrindinio gydymo - kepenų transplantacijos.

Raktažodžiai: Hepatinė encefalopatija, hepatinės encefalopatijos gydymas, minimali hepatinė encefalopatija.

1. Įvadas

Hepatinė encefalopatija (HE) - tai didelio laipsnio ūmaus arba lėtinio kepenų funkcijos nepakankamumo bei atlikto portosisteminio šuntavimo komplikacija, kuri pasireiškia kaip neuropsichiatrinis sindromas. HE gali manifestuoti subklinikiniais psichiatriniais ar/ir neurologiniais simptomais ir požymiais, pavyzdžiui, dėmesio sutrikimais, irzlumu, apatija, kurie gali progresuoti iki dezorientacijos, stuporo ir net komos. Pagal West-Haven kriterijus, atsižvelgiant į vyraujančius psichiatrinius ir neurologinius simptomus bei požymius, jų sunkumą, HE skirstoma į I-IV laipsnius. Atskirai išskiriama ir minimali HE (subklinikinė), kai HE nepasireiškia neuropsichiatrine simptomatika, tačiau atsiranda pokyčių atliekant psichometrinius testus. HE taip pat gali būti skirstoma į „slaptą“ (angl. *covert*), įtraukiant I laipsnio HE kartu su minimalia hepatine encefalopatija, bei „aiškią“ (angl. *overt*), kurią atspindi II-IV HE laipsniai [1, 2].

Klinikinių HE požymių ir simptomų atsiradimo patogeneziniai mechanizmai vis dar nėra iki galo žinomi, tačiau labiausiai paplitusi patogenezės teorija, kuri teigia, kad amoniakas veikia kaip neurotoksinas, sukeliantis smegenų edemą. Enterocitai amoniaką sintetina iš glutamino virškinamajame trakte, tačiau esant sutrikusiai kepenų funkcijai, didžioji dalis negali būti suskaidoma iki šlapalo, todėl kaupiasi kraujyje. Sergant kepenų ligomis, padidėja hematoencefalinio barjero pralaidumas, todėl neurotoksinės medžiagos gali lengvai jį praeiti ir sukelti astrocitų brinkimą. Makroskopiškai šie

pokyčiai matomi kaip smegenų edema. Manoma, kad smegenų brinkimas gali vykti dėl įvairių priežasčių, pavyzdžiui, osmoliariškumo padidėjimo, astroцитams verčiant amoniaką į glutaminą, veikiant glutamino sintetazei, akvaporino-4 kanalų skaičiaus padidėjimo astrocituose arba amoniako tiesioginio poveikio neuronų elektriniam aktyvumui [3 - 5].

Hepatinė encefalopatija, ypač aukšto laipsnio, vis dar išlieka rimta klinikinė problema. Atlikti tyrimai rodo, kad III-IV laipsnio „aiški“ HE, esant dekompenсуotai kepenų cirozei, pasižymi didesniu mirštamumu lyginant su „slapta“ HE [6]. Pacientų, sergančių HE, mirštamumas po kepenų transplantacijos yra didesnis nei neturinčių HE simptomatikos ir požymių [7]. Hospitalizacijos dažnis dėl šio patologijos vis dar išlieka didelis. Buvo pastebėta, kad išrašant pacientus iš ligoninės, daugumai nebuvo paskirtas adekvatus HE gydymas [8]. Teisingas gydymo taktikos ir HE pasikartojimų profilaktikos taikymas padėtų sumažinti HE sergančių pacientų mirštamumą prieš ir po kepenų transplantacijos bei hospitalizacijos dažnį.

2. Konservatyvūs HE gydymo metodai

2.1. Dieta

Senesnėje literatūroje buvo teigiama, kad pacientams, sergantiems HE, turėtų būti taikoma dieta su itin mažu baltymų kiekiu. Tačiau šios dietos neefektyvumą įrodo 2005 metais Gheorghe L. ir kitų mokslininkų atliktas atviras tyrimas (angl. *Open label trial*), kurio metu pacientams su HE buvo skiriama daug kalorijų ir

baltymų turinti dieta. Gauti rezultatai, t.y. sumažėjęs HE laipsnis, leido padaryti išvadą, kad griežta dieta su itin mažu baltymų kiekiu yra nebūtina [9]. 2016 metais Maharishi S. ir jo kolegų atliktas randomizuotas tyrimas, kuris remiasi Gheorghe L. ir kitų mokslininkų atlikto tyrimo išvadomis, teigė, kad pacientams su minimalia HE skiriant daug daržovių turinčią ir kazeinu praturtintą dietą ženkliai pagerėjo su sveikata susijusi gyvenimo kokybė, sumažėjo HE laipsnis ir hospitalizacijų skaičius [10]. Šiuo metu sveikatos organizacijos, rengiančios naujausias gydymo, mitybos ir slaugos gaires pacientams, sergantiems kepenų ligomis, rekomenduoja įvairias, tačiau tarpusavyje minimaliai besiskiriančias mitybos normas, kurios užtikrintų HE sergančių asmenų poreikius. Rekomenduojamas kalorijų poreikis šiems pacientams yra 35–45 kcal/kg/d, o baltymų kiekis - 1,2–1,5 g/kg/d. Kartu, esant reikalui, skiriami B grupės vitaminai bei atstatoma skysčių ir elektrolitų pusiausvyra. Taip pat šiems pacientams rekomenduojama reguliariai maitintis, vengti ilgų badavimo periodų [9].

2.2. Neabsorbuojami disacharidai

Laktuliozė - dažniausiai HE gydymui vartojamas medikamentas, priskiriamas neabsorbuojamiems disacharidams (ND). Laktuliozė bei kitus ND suskaido žarnyno mikroflora. Veikdami kaip vidurius laisvinantys preparatai, jie padeda pašalinti azoto turinčius junginius, didindami osmoliariškumą žarnyno spindyje bei rūgštindami žarnyno terpę. Šie procesai leidžia sumažinti amoniaką sintetinančių bakterijų žarnyne aktyvumą [11, 12]. Kadangi laktuliozė ir

kiti ND nėra absorbuojami žarnyne, jie dažniausiai nesukelia nepageidaujamų reiškinių, tačiau priklausomai nuo vaisto dozės galimas pilvo pūtimas, viduriavimas ar kiti nežymūs sutrikimai [11]. ND paprastai naudojami peroraliai sirupo pavidalu, o esant III-IV laipsnio HE galimas rektalinis skyrimo būdas. Vaistų dozavimas priklauso nuo pasituštinimo dažnio, išmatų kiekio ir pobūdžio: tinkama dozė yra tuomet, kai pacientas pasituština 2-4 kartus minkštomis, beformėmis išmatomis [11]. ND yra pakankamai pigūs, prieinami vartojimui bei efektyvūs esant tiek „slaptai“, tiek „aiškiai“ HE. Jie mažina mirštamumą, todėl dažnai naudojami kaip pirmo pasirinkimo priemonė HE gydymui [12]. Vis dėlto, po atlikto portosisteminio šuntavimo atsiradusiai HE gydyti laktuliozė neturėtų būti vartojama [3].

2.3. Antibiotikai

Gydant ūmią HE ar siekiant išvengti pasikartojimų, blogai besirezorbuojantys peroraliniai antibiotikai yra efektyvus gydymo metodas. Šių vaistų pagrindinis tikslas yra sumažinti amoniako gamybą, veikiant mikroorganizmų, turinčių fermentą ureazę, aktyvumą. Siekiant geresnių gydymo rezultatų, antibiotikai dažnai vartojami kartu su laktulioze. Vienas iš vaistų, kuriuo daug metų buvo gydomi pacientai, sergantys HE, yra neomicinas - blogai besirezorbuojantis aminoglikozidas. Šio vaisto efektyvumas prilygsta gydymui laktulioze, tačiau atlikti tyrimai parodė, kad ilgalaikiam gydymui šis vaistas nėra tinkamas dėl nepageidaujamo poveikio, siejamo su ototoksiškumu ir nefrotoksiškumu [13,14]. Kiti antibiotikai,

vartojami gydant HE, yra metronidazolis ir vankomicinas, kurių efektyvumas buvo įrodytas klinikiniuose tyrimuose [14]. Šie vaistai nepasižymi ototoksiškumu ir nefrotoksiškumu lyginant su neomicinu. Tačiau nurodoma, kad metronidazolis yra neurotoksiškas, o vankomicino vartojimas yra sietinas su didesniu bakterijų atsparumo išsivystymu [14].

2.4. Rifaksiminas

Rifaksiminas - pusiau sintetinis rifamicino derivatas, kuris yra minimaliai absorbuojamas į kraujotaką ir priklauso plataus veikimo spektro antibiotikams [15]. Dažnai vartojamas laktuliozei atspariai HE gydyti, lyginant su kitais antibiotikais turi mažesnę nepageidaujamą poveikį [16]. Atliktame randomizuotame, dvigubai aklame tyrime, kuris buvo publikuotas žurnale „*The American Journals of Gastroenterology*“ 2018 metais spalio mėnesio leidime, teigiama, kad, vartojant rifaksiminą 550mg du kartus per dieną kartu su laktulioze, ženkliai sumažėjo HE pasikartojimų dažnis lyginant su placebo grupe, kuri gavo tik laktuliozę [17].

2.5. Cinkas

Pacientams, sergantiems HE, dažnai nustatomas cinko trūkumas. Verčiant amoniaką ir aminorūgštis į šlapalą kepenyse bei skersaruožuose raumenyse, šis mikroelementas veikia kaip kofaktorius, todėl kai kuriems pacientams cinko papildų vartojimas reikšmingai sumažina hiperamonemiją [8, 18]. Trumpalaikis cinko vartojimas, kartu skiriant kitų medikamentų, palengvina HE sukeltus

simptomus net ir tiems pacientams, kuriems nepadeda gydymas laktulioze [18]. Cinko papildai statistiškai reikšmingai sumažina hiperamonemiją tik esant antro ar žemesnio laipsnio HE, o jų vartojimas esant aukštesnio laipsnio HE nėra akcentuojamas [19].

2.6. L-ornitino L-aspartatas

L-ornitino L-aspartatas (LOLA) yra sudėtinė druska, kuri sumažina hiperamonemiją, skatindama šlapalo sintezę kepenyse bei glutamino sintezę skersaruožuose raumenyse. Atliktos metaanalizės parodė, jog esant „aiškiai“ ūmiai ar lėtinei HE, išsivysčiusiai dėl kepenų cirozės, peroraliai ar intraveniškai vartotas LOLA efektyviai palengvino neurologinius ir psichinius simptomus jau po savaitės. Tačiau rezultatai prieštaringi minimalios hepatinės encefalopatijos atžvilgiu [20]. LOLA galima vartoti ir atskirai, ir kartu su laktulioze.

2.7. Šakotosios aminorūgštys

Pastebėta, kad pacientų, kuriems kepenų cirozė komplikavosi HE, kraujyje randama sumažėjusi šakotųjų aminorūgščių (AR) bei padidėjusi aromatinių AR koncentracija. Daugybė metaanalizių parodė, kad šakotųjų AR vartojimas turi teigiamą poveikį HE sergantiems pacientams, nes sumažina simptomų ir požymių pasireiškimo laipsnį. Kita vertus, vartojant šakotąsias AR kartu su laktulioze ar neomicinu, reikšmingo efekto HE eigai nebuvo stebėta. Taip pat nėra duomenų, jog šakotosios AR mažina HE sergančiųjų mirštamumą. Nors gyvybei pavojingų nepageidaujamų reiškinių nebuvo stebėta, kai kuriems pacientams šakotųjų AR

vartojimas sietinas su didesniu pykinimu bei viduriavimu [21].

2.8. Probiotikai

Probiotikai - gerųjų bakterijų papildai, kurie teigiamai keičia žarnyno mikrobiotos sudėtį, todėl galimai veikia amoniaką sintetinančias bakterijas, tačiau rezultatai prieštaringi. Kinijoje atliktas tyrimas parodė, kad probiotikai minimalios HE atveju ženkliai sumažina amoniako koncentraciją kraujyje ir gerina pacientų kognityvinę funkciją [22, 23]. Taip pat nurodoma, kad probiotikų vartojimas gali atitolinti „aiškios“ HE išsivystymą [23]. Tačiau kitoje metaanalizėje pateiktos išvados teigė, kad vis dėlto probiotikai nesumažina amoniako koncentracijos kraujyje [22, 23].

3. Intervenciniai HE gydymo metodai

3.1. Perkutaninė transjuguliarinio intrahepatinio portosisteminio šunto embolizacija

Transjuguliarinio intrahepatinio portosisteminio šuntavimo (TIPS) viena iš komplikacijų yra HE išsivystymas ar jos epizodų padažnėjimas, todėl esant pasikartojantiems HE epizodams gali būti tikslinga perkutaniškai embolizuoti TIPS. Du dideli retrospektyviniai tyrimai parodė, jog medikamentams atspari, pasikartojanti portosisteminio šunto sukelta HE pacientams artimiausiu metu gali visiškai išnykti embolizavus TIPS, o procedūros metu tik labai retais atvejais išsivysto komplikacijos [8]. Vis dėlto, TIPS embolizacija pacientams, sergantiems kepenų ciroze, išlieka susijusi su

didesne portinės hipertenzijos, pakartotinio ascito bei stemplės varikozinio kraujavimo rizika, todėl kiekvienu atveju turėtų būti apsvarstomas procedūros naudos ir žalos santykis. Šiuo metu vis dar nėra tiksliai apibrėžta, kokie pacientai yra tinkamiausi TIPS embolizacijai [24].

3.2. MARS

Molekules absorbuojanti recirkuliuojanti sistema - tai ekstrakorporinės detoksikacijos metodas, dažnai skiriamas kaip pagalbinis gydymas sunkios būklės pacientams, siekiant prailginti gyvenimo trukmę ir sulaukti kepenų transplantacijos. Šis metodas pagrįstas albuminą prisijungiančių ir vandenyje tirpių toksinų medžiagų selektyviu pašalinimu iš kraujotakos. Taikant MARS buvo pastebėta, kad padidėja kraujagyslių sienelių pasipriešinimas, vidutinis arterinis spaudimas, deguonies suvartojimas smegenyse ir kraujo pritekėjimas į jas, todėl HE sergančio paciento būklė ženkliai pagerėja [25].

3.3. Kepenų transplantacija

Pacientams, sergantiems sunkia kepenų cirozės forma ir išsivysčius HE, vienintelis efektyvus gydymo būdas yra kepenų persodinimo operacija. Pacientai į kepenų transplantacijos sąrašus yra įtraukiami atsižvelgiant į MELD (angl. Model End-Stage Liver Disease) skalės balus, kurie apskaičiuojami atsižvelgiant į kreatinino, bendro bilirubino, natrio koncentraciją kraujyje, INR, taip pat nurodant, ar pacientui atliekama dializė. Tačiau šis kriterijus nėra tikslus, nes pacientas, turintis žemą MELD balą, gali sirgti sunkia HE forma, todėl jiems

nebus suteikta pirmenybė kepenų transplantacijos sąrašė. Šiuo metu lėtinis kepenų nepakankamumo (angl. *CLIF - chronic liver failure*) konsorciumas sukūrė ir validavo naują balų skaičiavimo sistemą, kuriai reikalingas tolimesnis įvertinimas prieš įtraukiant į klinikinę organų paskirstymo sistemą [16]. Tačiau nepaisant šio gydymo metodo efektyvumo, kai kuriems pacientams po operacijos išsivysto po transplantacinė HE, kurios tiksli etiologija nėra aiški ir kelia daug klausimų mokslininkams.

Literatūros šaltiniai

1. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen K, Weissenborn K and Wong P. 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(2): 715-735.
2. Weissenborn K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs* 2019; 79(S1): 5-9.
3. Ferenci P. Hepatic encephalopathy. *Gastroenterology Report* 2017; 5(2): 138-147.
4. Elwir S and Rahimi R. Hepatic Encephalopathy: An Update on the Pathophysiology and Therapeutic Options. *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 2017; 5(2): 142-151.
5. Aldridge D, Tranah E. and Shawcross D. Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy: Role of Ammonia and Systemic Inflammation. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 2015; 5: S7-S20.
6. Stewart C, Malinchoc M, Kim W and Kamath P. Hepatic encephalopathy as a predictor of survival in patients with end-stage liver disease. *Liver Transplantation* 2007; 13(10): 1366-1371.
7. Wong R, Aguilar M, Gish R, Cheung R. and Ahmed A. The impact of pretransplant hepatic encephalopathy on survival following liver transplantation. *Liver Transplantation* 2015; 21(7): 873-880.
8. Leise M, Poterucha J, Kamath P and Kim W. Management of Hepatic Encephalopathy in the Hospital. *Mayo Clinic Proceedings* 2014; 89(2): 241-253.
9. Shaw J, Tate V, Hanson J, et al. What Diet Should I Recommend My Patient with Hepatic Encephalopathy? *Current Hepatology Reports* 2020; 19: 13-22.
10. Gheorghe L, Iacob R, Vadan R, Iacob S, Gheorghe C. Improvement of hepatic encephalopathy using a modified high-calorie high-protein diet. *Rom J Gastroenterol.* 2005; 14: 231-8.
11. Patidar K and Bajaj J. Covert and Overt Hepatic Encephalopathy: Diagnosis and Management. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2015; 13(12): 2048-2061.
12. Kornerup L, Gluud L, Vilstrup H and Dam G. Update on the Therapeutic Management of Hepatic Encephalopathy. *Current Gastroenterology Reports* 2018; 20(5).
13. Falavigna M, Kieling C, Wolff FH, Medeiros LRF, Cheinquer H. Antibiotics for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; Issue 7. Art. No.: CD006314; DOI: 10.1002/14651858.CD006314.pub2.

14. Ferenci P. Hepatic encephalopathy in adults: Treatment. UpToDate [Internet]. UpToDate; 2020 [cited 9 June 2020]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/hepatic-encephalopathy-in-adults-treatment>.
15. Kang S, Lee Y, Lee J, Nam J, Chang Y, Cho H et al. Rifaximin treatment is associated with reduced risk of cirrhotic complications and prolonged overall survival in patients experiencing hepatic encephalopathy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2017; 46(9): 845-855.
16. Kaji K, Nishimura N, Moriya K, Yoshiji H. Treatment of Hepatic Encephalopathy. In: Obara K. (eds) *Clinical Investigation of Portal Hypertension*. Singapore: Springer; 2019. pp. 533-541.
17. Flamm S, Bajaj J, Heimanson Z, Neff G. Efficacy and Safety of Rifaximin Treatment for Reducing the Risk of Overt Hepatic Encephalopathy by Baseline Hepatic Impairment. *Gastroenterology* 2019; 156(6): S-113.
18. Chavez-Tapia N, Cesar-Arce A, Barrientos-Gutiérrez T, Villegas-López F, Méndez-Sánchez N and Uribe M. A systematic review and meta-analysis of the use of oral zinc in the treatment of hepatic encephalopathy. *Nutrition Journal* 2013; 12(1): 74.
19. Shen Y, Chang Y, Fang C and Lin Y. Zinc supplementation in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Journal* 2019; 18(1): 34.
20. Butterworth R and McPhail M. l-Ornithine l-Aspartate (LOLA) for Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Results of Randomized Controlled Trials and Meta-Analyses. *Drugs* 2019; 79(S1): 31-37.
21. Glud L, Dam G, Les I, Marchesini G, Borre M, Aagaard N and Vilstrup H. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; 5: CD001939.
22. Xia X, Chen J, Xia J, Wang B, Liu H, Yang L, Wang Y and Ling Z. Role of probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy in patients with HBV-induced liver cirrhosis. *Journal of International Medical Research* 2018; 46(9): 3596-3604.
23. Xu J, Ma R, Chen L, Zhao L, Chen K and Zhang R. Effects of probiotic therapy on hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis: an updated meta-analysis of six randomized controlled trials. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International* 2014; 13(4): 354-360.
24. Lynn AM, Singh S, Congly SE, et al. Embolization of portosystemic shunts for treatment of medically refractory hepatic encephalopathy. *Liver Transpl* 2016; 22: 723–731.
25. García Martínez J, Bendjelid K. Artificial liver support systems: what is new over the last decade? *Annals of Intensive Care* 2018; 8: 109.