

# HEPATİK ENSEFALOPATİYA

ENSEFALOPATİYA ADƏTƏN GERİYƏ DÖNƏN PROSESDİR VƏ QARACİYƏR XƏSTƏLİYİNİN ARADAN QALDIRILMASI BEYİNDƏKİ DƏYİŞİKLİKLƏRİ DƏ ARADAN QALDIRIR

## TƏRİFİ

Hepatik ensefalopatiya kəskin və xronik qaraciyər xəstəliklərinin beyin funksiyalarında törətdiyi geriyədənən və ləngimə xarakterli neyro-psixoloji (şüur, intellektual və hərəkətə nəzarət) dəyişiklərdir. İlk növbədə beyin qabığına məxsus şüur (xarici təsirə cavab və ayıqlıq), intellektual (yaddaş, qavrama, danışma, diqqət, xarakter və s.) və hərəkətə nəzarət funksiyaları pozulur. Proses irəlilədikcə qabıqaltı mərkəzlərin fəaliyyəti, hətta tənəffüs mərkəzi də dayana bilər.

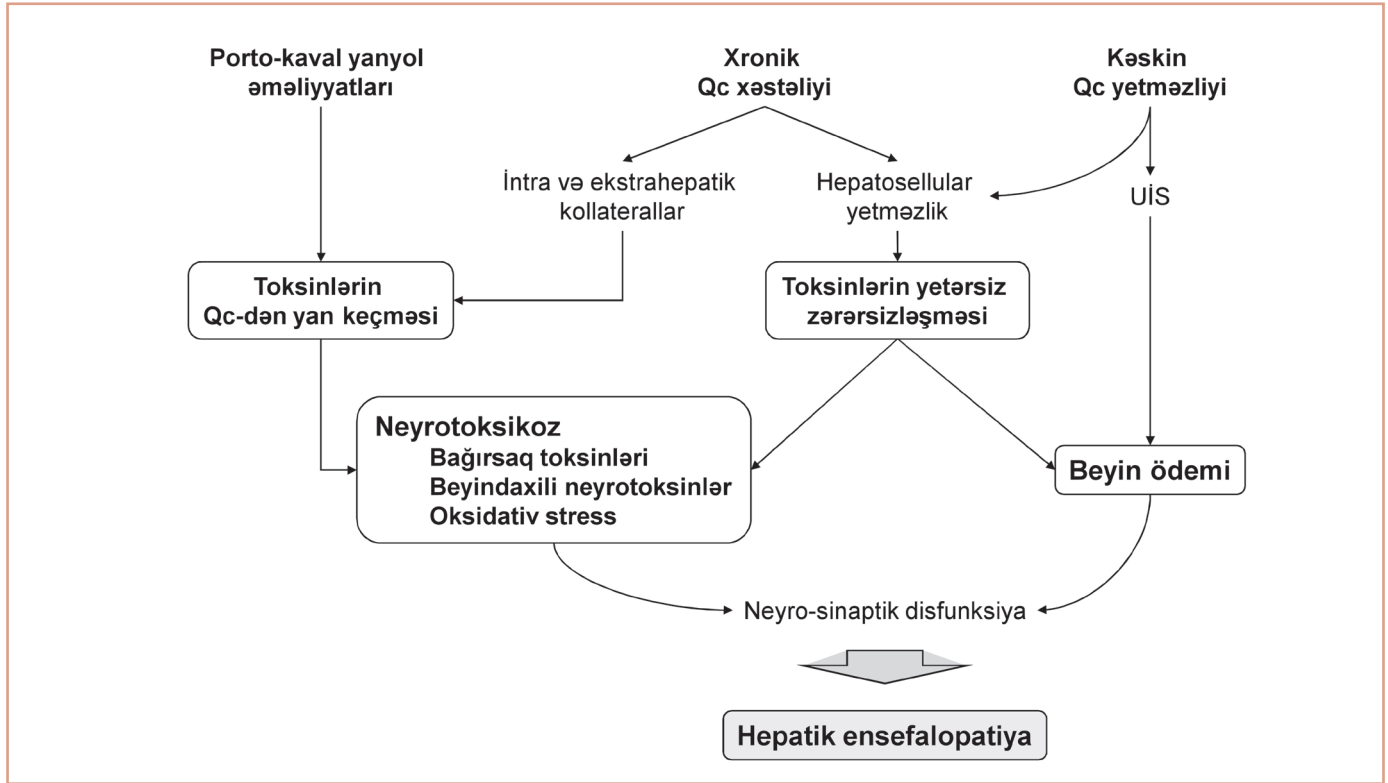
Etiopatogenezinə və gedişinə görə hepatic ensefalopatiyanın bir neçə klinik forması var: *kəskin, xronik, kəskinləşmiş və şunt*.

- *Kəskin ensefalopatiya* kəskin qaraciyər yetməzliyində meydana çıxır, beyin ödemi əsas patogenetik mexanizmdir və yüksək letallıq müşahidə edilir (80%).
- Xronik qaraciyər xəstəliklərində çox rastlanan və əsasən hepatosellular yetməzliyə bağlı toksikoz və ödem nəticəsində baş verən *xronik ensefalopatiya* müalicəyə tabe olur və adətən yüksək letallıq törətmir.

- *Kəskinləşmiş* və ya ağırlaşmış forma isə, xronik ensefalopatiyanın kəskin dərinləşməsidir və adətən müəyyən ağırlaşdırıcı amillərin təsiri nəticəsində baş verir. Mədə-bağırsaq qanaxmaları, çoxlu protein qəbulu, diuretiklər, sedativlər, infeksiya, elektrolit imbalansı ensefalopatiyanı ağırlaşdıran amillər arasında ən çox rastlananlarıdır.
- Qaraciyər funksiyası pozulmayan xəstələrdə yanyol əməliyyatları və ya geniş kollaterallar nəticəsində baş verən *şunt (yankeçmə) ensefalopatiyası* bir çox cəhətlərinə görə xronik ensefalopatiyaya bənzəyir. Yanyol kiçilərsə və ya aradan qalxarsa ensefalopatiya geriyə inkişaf edə bilər.

## PATOGENEZİ

*Neyro-sinaptik disfunksiya*, yəni, neyronların funksiyalarının və neyronlar arasında əlaqələrin ləngimə xarakterli pozulması ensefalopatiyanın baş verməsində bilavasitə rol oynayan prosesdir. Hepatik ensefalopatiyada bu proseslərə gətirib çıxaran mexanizmlər *neyro-toksikoz və beyin ödemi*dir (*Şəkil 1*).



**Şəkil 1. Hepatik ensefalopatiyanın patogenezi**

Qc xəstəliklərində meydana gələn *hepatocellular yetməzlik və kollaterallar* neyrotoksikoz törədən əsas mexanizmlərdir. Hepatosellular yetməzlik (disfunksiya) qaraciyərə gələn qanın hepatositlərdə yetərsiz təmizlənməsinə, kollateral və yanyollar isə, qanın hepatositlərdən yankeçməsinə səbəb olur.

Əmələ gəlmə yerinə görə neyrotoksinlər *bağırmaq və beyin* mənşəli ola bilər.

**Bağırmaq mənşəli toksinlərə** ammonyak, qamma-aminoyağ turşusu (QAYT), merkaptanlar, yalançı neyromediatorlar və s. aid edilir.

*Ammonyak nəzəriyyəsi hazırda xronik və kəskinləşmiş ensefalopatiyalarda ön planda duran nəzəriyyədir və klinik olaraq özünü müəyyən dərəcədə doğrultmuşdur.*

*QAYT (qamma-amino-yağ turşusu) sinir sistemində ən önəmli ləngidici mediatorudur, bağırmaqda və beyində əmələ gəlir. QAYT təsirini adətən*

benzodiazepin reseptorları ilə birlikdə göstərir.

*Yalançı neyromediatorlar* adlanan və aromatik aminurşuların (triptofan, tyrozin) məhsulu olan aralıq maddələr dopamin, nonadrenalin və serotonin reseptorlarına bağlanaraq təsir göstəriirlər. Qaraciyər xəstəlikləri qanda aromatik aminurşuların zəncirli aminurşulara nəzərən artmasına və beyində daha çox toplanaraq belə təsir göstərməsinə şərait yaradır.

Neyrotoksinlərin **ikinci mənşəli beyin** sayılır. Hesab edilir ki, qaraciyər xəstəliklərində beyindəki benzodiazepin reseptorlarında dəyişikliklər baş verir və *benzodiazepinə bənzər mediatorlar* artır ki, bunlar da ləngidici effektin meydana gəlməsində böyük rol oynayır.

Son illərin tədqiqatları göstərir ki, hepatic ensefalopatiya vaxtı benzodiazepin və QAYT ilə yanaşı beyindəki *neurosteroidlərin* səviyyəsində də dəyişiklik baş verir.

**Beyin ödemi** kəskin və xroniki qaraciyər yetməzliyindəki hepatik ensefalopatiyada aparıcı mexanizmlərdən biri sayılır. Beyin ödeminin inkişaf mexanizmləri dəqiq məlum deyil. Hesab edilir ki, hepatosellular yetməzliyin törətdiyi *neyrotoksikozla yanaşı UİS (umumi iltihab sindromu, intoksikasiya) və sepsis* beyin ödeminin baş verməsində rol oynayır.

## GEDİŞİ

Ensefalopatiya özlüyündə geriye dönən prosesdir. Əsas xəstəliyin aradan qaldırılması beyindəki dəyişiklikləri aradan qaldırır. Xroniki və kəskinləşmiş ensefalopatiyalar konservativ müalicələrlə düzələ bilirlər. Sirrozda aşkar ensefalopatiyanın ortaya çıxması xəstələrin yaşamını ciddi şəkildə azaldır (1 illik yaşam 50%-dən azdır). Kəskin ensefalopatiya transplantasiya və ya regenerasiyadan sonra düzələ bilir, əks halda letallığa gətirib çıxarır (80%).

## KLİNİKASI

Ensefalopatiya beyinin əsas funksiyalarında (şüur, dərketmə və hərəkətə nəzarət funksiyaları), EEG-də və görüntülmədə dəyişikliklərlə özünü biruzə verir.

Ağrılıq dərəcəsinə görə hepatik ensefalopatiyanın *5 dərəcəsi müəyyən edilir (Cədvəl 1)*. Subklinik və ya gizli ensefalopatiyada adi klinik müayinələrdə beyin fəaliyyəti normal görünə bilər, xüsusi neyro-psixoloji testlərlə intellektdə və hərəkətlərdə incə dəyişikliklər təyin edilir. Aşkar ensefalopatiyalarda I dərəcə üçün yuxu rejiminin gecədən gündüzə yerdəyişməsi, diqqət pozulması, lokal qıcolma və ya tremor, II dərəcə üçün yuxululuq, vaxt çaşqınlığı, asteriks danışmanın yavaşması, III dərəcə üçün daimi yuxululuq, anlaşılmaqdan danışmaq, məkan çaşqınlığı, hiperaktiv reflekslər, IV dərəcə üçün isə, koma (reflekslərin itməsi) xarakterikdir.

I və II dərəcəli ensefalopatiyalarda **xəstə ilə kontakt qurmaq olur** (I dərəcədə xəstə ayıqdır, cavab var, lakin intellektual zəifləmə (yaddaş, diqqət) və tremor qeyd edilir, II dərəcədə yuxululuq olsa da, cavab var, lakin yavaşdır, asteriks var). III və IV dərəcəli ensefalopatiyalarda xəstə ilə **kontakt qurmaq olmur** (III dərəcədə cavab var, lakin anlaşılır, IV dərəcədə isə, cavab yoxdur – koma).

## DİAQNOSTİKASI

Qaraciyər xəstəliklərində şüur, intellekt və hərəkətdə dəyişikliklər olarsa ensefalopatiyadan şübhələnmək lazımdır. Bu xəstələrdə qaraciyərin müayinələri, nevroloji müayinə, MRT, gərəkersə EEG və digər testlərlə diaqnoz dəqiqləşdirilir, ağırlaşdırıcı amil və ağırlıq dərəcəsi müəyyənləşdirilir.

## Diaqnozun dəqiqləşdirilməsi.

Xəstədə kəskin və ya xroniki qaraciyər xəstəliyi varsa, neyro-psixoloji dəyişiklik meydana gəlmişsə və digər səbəblər yoxdursa hepatik ensefalopatiya qəbul edilə bilər. Son illərki tədqiqatlar göstərir ki, MRT-də *solğun kürrənin (globus pallidus) hipotalamusa nəzərən T1-də hiperintens* görünməsi hepatik ensefalopatiya üçün xarakterik əlamətdir. Elmi tədqiqatlarda müxtəlif neyropsixoloji testlər (ən çox say birləşdirmə testi, işıq səyrimə testi) və EEG istifadə edilir.

## Ağrılıq dərəcəsinin müəyyənləşdirilməsi

Cədvəl 1-də verilmişdir.

## Ağırlaşdırıcı amilin müəyyənləşdirilməsi.

Nitrogeni artıran və ya qeyri-nitrogenoz amillərin təyini məqsədi ilə mədə-bağırsaq sistemi, qan dövranı, tənəffüs və su-duz sistemi yoxlanılır, qan təhlilləri, hətta qanda dərman müayinəsi aparmaq lazım gəlir.

Cədvəl 1. Hepatik ensefalopatiyanın ağırlıq dərəcələri

Ağırlıq dərəcələri və izahı	Şüur (ayıqlıq və qıcığa cavab)	İntellekt–dərketmə (diqqət, yaddaş, tanıma, davranış)	Hərəkətə nəzarət (nevroloji əlamətlər)
<b>Subklinik</b>			
Xəstə ilə tam kontakt yaratmaq olur. Dərketmə və hərəkətdə dəyişikliklər xüsusi testlərlə müəyyən edilir.	Normal	Ciddi dəyişiklik görünmür	Spesifik psixomotor testlərdə ortaya çıxır
<b>I dərəcə</b>			
Xəstə ilə kontakt yaratmaq olur (ayıqdır, cavab var) lakin intellektual zəifləmə (yaddaş, diqqət) və/və ya tremor qeyd edilir	Yuxu rejimi gecədən gündüzə yerdəyişir	Diqqət pozulması Yaddaş zəifləməsi	Tremor İncə hərəkətlərin (əllə yazma) pozulması
<b>II dərəcə</b>			
Kontakt yaratmaq olur, lakin yavaşdır (yuxululuq olsa da, cavab var, lakin yavaşdır) və ya dərketmədə və ya hərəkətə nəzarətdə ciddi pozulmalar var	Yuxululuq və yavaş cavab	Qeyri-adekvat davranış Vaxt orientasiyasının pozulması Hesablama əksikliyi	Asteriksiz Yavaşımış danışma Hipoaktiv reflekslər
<b>III dərəcə</b>			
Kontakt qurmaq olmur, sözə və ya ağrıya cavab var, lakin anlaşılır	Daimi yuxululuq və anlaşılmaz cavab	Aqressiv davranış Anlaşılmaz danışmaq Məkan tanıdır Amneziya	Hiperaktiv reflekslər Tetaniyalar Əzələ gərginliyi
<b>IV dərəcə</b>			
Kontakt yaratmaq olmur, qıcıqlara (səsə və ağrıya) cavab yoxdur.	Cavab yox - Koma	Yoxdur	Deserebrasiya, qıcıqlara cavab yox, beyin kötüyü refleksləri yoxdur.

**Cədvəl 2. Hepatik ensefalopatiyada əsas müalicələr**

Klinik forma	Müalicələr
<b>Subklinik</b>	Qc Tx Dərmanlara gərək yox və ya Laktuloza, LOLA, probiotiklər
<b>Xronik</b>	Qc Tx Ağırlaşdırıcı amilləin profilaktikası Ammonyakı azaltma Laktuloza (15-20 ml x 3) və ya LOLA (6-9 q x 3) Neomisin, Rifaksinin Beyin metabolizmini yaxşılaşdırma Qlisin, L-karnitin, Zəncirli aminturşular
<b>Kəskinləşmiş</b>	Qc Tx Ağırlaşdırıcı amilləri aradan qaldırma Ammonyakı azaltma Laktuloza (15-20 ml x 3) + LOLA (5-40 q/gün v/d) Sünu qaraciyərlər Dəstək müalicələri
<b>Kəskin</b>	Qc Tx Ödemi azaltma Baş tərəfi 20-30 dərəcə qaldırma Hiperventilyasiya Mannitol, Deksametazon, Tiopental Hipotermiya, hipertonic məhlullar, propofol Süni qaraciyərlər Dəstək müalicələri
<b>Yanyol</b>	Şünu bağlama və ya kiçiltmə Xronikdə olduğu kimi

**MÜALİCƏSİ**

Hepatik ensefalopatiyanın müalicəsində *ilk hədəf əsas səbəbin* – qaraciyər xəstəliyinin və ya porto-sistemik yanyolun aradan qaldırılmasıdır. Səbəb aradan qaldırılmadıqda ensefalopatiyanın müalicəsi üçün ikinci hədəf kimi *patogenetik mexanizmlərə təsir* strategiyası seçilir ki, bu da klinik formaya görə dəyişir (**Cədvəl 2**).

**Xroniki** ensefalopatiyada əsas müalicə ammonyakı azaltmağa yönəlmişdir və bu məqsədlə laktuloza, L-ornitin-L-aspartat, antibiotiklər tətbiq edilir.

**Kəskinləşmiş** xroniki ensefalopatiyada ağırlaşdırıcı amillərin aradan qaldırılması ilə yanaşı (mədə bağırsağ qanaxmasını dayandırma, bağırsaqları qan və ekzogenoz proteinlərdən təmizləmə, sedativləri dayandırma, su-elektrolit mübadiləsini düzəltmə, diuretikləri kəsmə və s.) ammonyakı azaltma və dəstək tədbirləri həyata keçirilir.

**Kəskin** ensefalopatiyalarda xəstələri sağaltmanın ən effektiv yolu Qc transplantasiyasıdır. Qc transplantasiyası mümkün deyilsə, müalicələr

toksikozun və beyin ödeminin azaldılmasına yönəldilir.

Medikamentoz müalicə effekt vermədikdə ekstrakorporal detoksikasiya üsulları (süni qaraciyər sistemləri, plazmoferez və s) istifadə edilə bilər. Bunlara baxmayaraq kəskin ensefa-

lopatiyada letallıq faizi yüksək dərəcədə (70-80%) qalmaqdadır.

**Yanyol** ensefalopatiyasında şuntu kiçiltmək və ya bağlamaq əsas təbdir. Bu mümkün deyilsə, müalicə xroniki ensefalopatiyada olduğu kimi aparılır.

## XÜLASƏ

- Hepatik ensefalopatiya kəskin və xronik qaraciyər xəstəliklərinin beyin funksiyalarında törətdiyi geriyədənən və ləngimə xarakterli neyro-psixoloji (şüur, dərkətmə və hərəkətə nəzarət) dəyişikliklərdir.
- Etiopatogenezinə və gedişinə görə hepatik ensefalopatiyanın bir neçə klinik forması var: kəskin, xronik, kəskinləşmiş və şunt.
  - Kəskin ensefalopatiya kəskin qaraciyər yetməzliyində meydana çıxır, beyin ödemi əsas patogenetik mexanizmdir və yüksək letallıq qeyd olunur (80%).
  - Xronik qaraciyər xəstəliklərində çox rastlanan və əsasən hepatosellular yetməzliyə bağlı toksikoz nəticəsində baş verən xronik ensefalopatiya müalicəyə tabe olur və adətən yüksək letallıq törətmir.
  - Kəskinləşmiş və ya ağırlaşmış forma isə, xroniki ensefalopatiyanın kəskin dərinləşməsidir və adətən müəyyən ağırlaşdırıcı amillərin təsiri nəticəsində baş verir. Mədə-bağırsaq qanaxmaları, çoxlu protein qəbulu, diuretiklər, sedativlər, infeksiya, elektrolit imbalansı ensefalopatiyanı ağırlaşdırın amillər arasında ən çox rastlananlarıdır.
  - Qaraciyər funksiyası pozulmayan xəstələrdə yanyol əməliyyatları və ya geniş kollaterallar nəticəsində baş verən şunt (yankeçmə) ensefalopatiyası bir çox cəhətlərinə görə xronik ensefalopatiyaya bənzəyir. Yanyol kiçilərsə və ya aradan qalxarsa ensefalopatiya geriye inkişaf edə bilər.
- Neyro-sinaptik disfunksiya, yəni, neyronların funksiyalarının və neyronlar arasındakı əlaqələrin ləngimə xarakterli pozulması ensefalopatiyanın baş verməsində bilavasitə rol oynayan prosesdir. Hepatik ensefalopatiyada bu proseslərə gətirib çıxaran mexanizmlər neyrotoksikoz və beyin ödemidir.
- Əmələ gəlmə yerinə görə neyrotoksinlər bağırsağ və beyin mənşəli ola bilər.
- Bağırsağ mənşəli toksinlərə ammoniyak, qamma-aminoyağ turşusu (QAYT), merkaptanlar, yalançı neyromediatorlar və s. aid edilir. Ammoniyak nəzəriyyəsi hazırda xronik və kəskinləşmiş ensefalopatiyalarda ön planda duran nəzəriyyədir və klinik olaraq özünü müəyyən qədər də doğrultmuşdur.
- Ensefalopatiya özlüyündə geriye dönən prosesdir. Əsas xəstəliyin aradan qaldırılması beyindəki dəyişiklikləri də aradan qaldırır. Xroniki və kəskinləşmiş ensefalopatiyalar konservativ müalicələrlə düzələ bilər. Kəskin ensefalopatiya transplantasiya və ya regenerasiyadan

sonra düzələ bilir, əks halda letallığa gətirib çıxarır (80%).

- Ensefalopatiya beyinin əsas funksiyalarında (şüur, dərk etmə və hərəkətə nəzarət funksiyalarında), EEG-də və görüntülmədə dəyişikliklərlə biruzə verir.
- Ağırliq dərəcəsinə görə hepatik ensefalopatiyanın 5 dərəcəsi müəyyən edilir: Subklinik və ya gizli, I, II, III və IV dərəcəli.
- Subklinik ensefalopatiyada adi klinik müayinələrdə beyin fəaliyyəti normal görünsə də, xüsusən neyro-psixoloji testlərlə intellektdə və hərəkətlərdə incə dəyişikliklər təyin edilir.
- I və II dərəcəli ensefalopatiyalarda xəstə ilə kontakt qurmaq olur: I dərəcədə xəstə ayıqdır, cavab var, lakin intellektual zəifləmə (yaddaş, diqqət) və tremor qeyd edilir, II dərəcədə isə yuxululuq olsa da, cavab var, lakin yavaşdır.
- III və IV dərəcəli ensefalopatiyalarda xəstə ilə kontakt qurmaq olmur: III dərəcədə cavab var, lakin anlaşılmır, IV dərəcədə isə, cavab yoxdur – koma.
- Hepatik ensefalopatiyanın müalicəsində ilk hədəf əsas səbəbin – qaraciyər xəstəliyinin və ya porto-sistemik yanyolun aradan qaldırılmasıdır. Səbəb aradan qaldırılmadıqda ensefalopatiyanın müalicəsi üçün ikinci hədəf kimi patogenetik mexanizmlərə təsir strategiyası seçilir ki, bu da klinik formaya görə dəyişir.
- Xroniki ensefalopatiyada əsas müalicə ammoniyakı azaltmağa yönəlmişdir və bu məqsədlə laktuloza, L-ornitin-L-aspartat, antibiotiklər tətbiq edilir.
- Kəskinləşmiş xroniki ensefalopatiyada ağırlaşdırıcı amillərin aradan qaldırılması ilə yanaşı (mədə bağırsağ qanaxmasını dayandırma, bağırsaqları qan və ekzogenoz proteinlərdən təmizləmə, sedativləri dayandırma, su-elektrik mübadiləsini düzəltmə və s.) ammoniyakı azaltma və dəstək tədbirləri həyata keçirilir.
- Kəkin ensefalopatiyalarda xəstələri sağaltmanın ən effektiv yolu Qc transplantasiyasıdır. Qc transplantasiyası mümkün deyilsə, müalicələr toksikozun və beyin ödeminin azaldılmasına yönəldilir.
- Medikamentoz müalicə effekt vermədikdə ekstrakorporal detioksikasiya üsulları (süni qaraciyər sistemləri, plazmaferez və s) istifadə edilə bilər. Bunlara baxmayaraq kəskin ensefalopatiyada letallıq yüksək səviyyədə (70-80%) qalmaqdadır.
- Yanyol ensefalopatiyasında şuntu kiçiltmək və ya bağlamaq əsas tədbirdir. Bu mümkün deyilsə, müalicə xroniki ensefalopatiyada olduğu kimi aparılır.

## ƏDƏBİYYAT

1. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *BMJ*. May 1 2004;328(7447):1046.
2. Bajaj JS, Saeian K, Schubert CM, Hafeezullah M, Franco J, Varma RR, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: The reality beyond the driving test. *Hepatology*. Jun 15 2009.
3. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2010;362(12):1071-1081.
4. Bayramov NY. Portal hipertenziya. Bakı 2007

5. Cordoba J, Lopez-Hellin J, Planas M, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol.* Jul 2004;41(1):38-43.
  6. Donovan JP, Schafer DF, Shaw BW Jr, et al. Cerebral oedema and increased intracranial pressure in chronic liver disease. *Lancet.* Mar 7 1998;351(9104):719-21. [Medline].
  7. Delcker AM, Jalan R, Comes G. L-ornithine-l-aspartate vs. placebo in the treatment of hepatic encephalopathy: a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials using individual data. *Hepatology.* 2000;32:310A.
  8. EASL Postgraduate course: Management of acute critical conditions in hepatology. Vienna, 2010
  9. Fitz GJ. Hepatic encephalopathy, hepatopulmonary syndromes, hepatorenal syndrome, coagulopathy and endocrine complications of liver disease. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. Sleisenger and Fordtran's *Gastrointestinal and Liver disease.* 7th ed. Vol 2, 2002, 1543-1566.
  10. 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.* Mar 2002;35(3):716-21
  11. Fanelli F, Salvatori FM, Rabuffi P, et al. Management of refractory hepatic encephalopathy after insertion of TIPS: long-term results of shunt reduction with hourglass-shaped balloon-expandable stent-graft. *AJR Am J Roentgenol.* Dec 2009;193(6):1696-702..
  12. Mitchell MC. Hepatic encephalopathy. In: Cameron JL. *Current Surgical Therapy.* 9th edition. Mosby Elsevier 2008, 396-399
  13. Munoz SJ. Driving with minimal hepatic encephalopathy: real world consequences?. *Am J Gastroenterol.* Sep 2007;102(9):1910-1.
  14. Marchesini G, Fabbri A, Bianchi G, et al. Zinc supplementation and amino acid-nitrogen metabolism in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology.* May 1996;23(5):1084-92..
  15. Mas A. Hepatic encephalopathy: from pathophysiology to treatment. *Digestion.* 2006;73 Suppl 1:86-93. Epub 2006 Feb 8.
  16. O'Grady JG. Management of liver failure. . In: Blumgart LH, ed. *Surgery of the liver, biliary tract and pancreas.* 4th edition, Saunders, Elsevier, Philadelphia, 2007: 1541-1547
  17. Sood GK, Katz J. Acute Liver Failure. <http://emedicine.medscape.com/article/177354>, 2011
  18. Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology.* Sep 2009;137(3):885-91, 891.e1.
  19. Spahr L, Coeytaux A, Giostra E, et al. Histamine H1 blocker hydroxyzine improves sleep in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy: a randomized controlled pilot trial. *Am J Gastroenterol.* Apr 2007;102(4):744-53
  20. Therrien G, Rose C, Butterworth J, et al. Protective effect of L-carnitine in ammonia-precipitated encephalopathy in the portacaval shunted rat. *Hepatology.* Mar 1997;25(3):551-6..
  21. Wolf DC, Katz J. Encephalopathy, Hepatic. <http://emedicine.medscape.com/article/186101>, 2010
- 
-