

Nghiên cứu một số yếu tố khởi phát và đánh giá hiệu quả điều trị của lactulose phối hợp rifaximin ở bệnh nhân bệnh não gan do xơ gan tại Bệnh viện Chợ Rẫy

Hồ Tấn Phát¹, Vũ Thị Minh Tâm¹, Huỳnh Nguyễn Đăng Trọng¹,
Trần Nhựt Thị Ánh Phương¹, Trần Thị Kim Ngân¹, Diệp Thị Mộng Tuyền¹,
Huỳnh Phạm Nguyệt Châu¹, Trần Văn Huy²
(1) Bệnh viện Chợ Rẫy; (2) Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Bệnh não gan là bằng chứng quan trọng xác nhận tình trạng suy chức năng gan, có thể gặp ở khoảng 40% các bệnh nhân xơ gan. Chưa có nhiều nghiên cứu ở Việt nam về hiệu quả phối hợp lactulose-rifaximin trong điều trị bệnh não gan rõ. Nghiên cứu này nhằm mục tiêu khảo sát các yếu tố khởi phát và đánh giá hiệu quả điều trị của lactulose phối hợp rifaximin ở các bệnh nhân bệnh não gan rõ. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiến cứu, mù đơn có đối chứng ở 43 bệnh nhân bệnh não gan rõ do xơ gan theo phân loại West Haven, không có nối thông cửa - chủ, nhập khoa Nội Tiêu hóa, Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 3/2019 đến tháng 8/2019, được chia làm hai nhóm điều trị bằng lactulose phối hợp với rifaximin 1.100mg/ngày (n=21) và nhóm chỉ điều trị bằng lactulose đơn thuần (n =22 bệnh nhân). Tất cả bệnh nhân được ghi nhận các yếu tố khởi phát, đặc điểm lâm sàng và đánh giá sự hồi phục bệnh não gan. **Kết quả:** Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là 54,8 ± 12,1 tuổi (tỷ lệ nam: nữ là 4,38: 1). Nguyên nhân gây xơ gan hàng đầu là rượu bia (39,5%). Các triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất là vàng da (83,7%), sao mạch (41,9%) và báng bụng (37,2%). Các yếu tố khởi phát thường gặp nhất là nhiễm trùng (51,2%), xuất huyết tiêu hoá (37,2%) và táo bón (25,6%). Tỷ lệ bệnh nhân cải thiện tri giác hoàn toàn ở nhóm phối hợp rifaximin đạt 81% so với 63,6% ở nhóm bệnh nhân chỉ điều trị bằng lactulose (khoảng tin cậy 95% từ 0,539 - 1,147 với p = 0,206). **Kết luận:** Các yếu tố khởi phát bệnh não gan thường gặp là nhiễm trùng, xuất huyết tiêu hoá và táo bón. Trên lâm sàng ghi nhận hiệu quả điều trị bệnh não gan bằng lactulose phối hợp rifaximin cho hiệu quả tốt hơn dùng lactulose đơn thuần.

Từ khóa: bệnh não gan, yếu tố khởi phát, lactulose, rifaximin

Abstract

Precipitating factors and efficacy of combining lactulose plus rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy due to cirrhosis at Cho Ray Hospital

Ho Tan Phat¹, Vu Thi Minh Tam¹, Huynh Nguyen Dang Trong¹, Tran Nhut Thi Anh Phuong¹,
Tran Thi Kim Ngan¹, Diep Thi Mong Tuyen¹, Huynh Pham Nguyệt Chau¹, Tran Van Huy²
(1) Cho Ray Hospital; (2) Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Background: Hepatic encephalopathy is an important evidence that confirms impairment of liver function, may occur in about 40% of cirrhotics. Data about efficacy of rifaximin plus lactulose in the treatment of Vietnamese patients was still limited. This study aimed to determine the precipitating factors and to access the efficacy of lactulose plus rifaximin in overt hepatic encephalopathy. **Patients and Methods:** The prospective single-blind randomized controlled trial, 43 cirrhotics with overt hepatic encephalopathy without portal systemic shunting admitted to gastroenterology department of Cho Ray Hospital from March 2019 to August 2019, were randomized into two groups (group A lactulose plus rifaximin 1.100 mg/day, n = 21; and group B only lactulose; n = 22). All patients were recorded for onset factors, clinical characteristics and assessing the recovery of hepatic encephalopathy. **Results:** The mean age of patients in this study was 54.8 ± 12.1 years (the ratio of male to female patients is 4.38 : 1). The leading cause of cirrhosis was alcohol (39.5%). The most common clinical symptoms were jaundice (83.7%), spider naevi (41.9%) and ascites (37.2%). The most common triggers were infection (51.2%), gastrointestinal bleeding (37.2%) and constipation (25.6%).

Địa chỉ liên hệ: Trần Văn Huy, email: tvhuy@huemed-univ.edu.vn
Ngày nhận bài: 23/6/2020; Ngày đồng ý đăng: 2/8/2020

DOI: 10.34071/jmp.2020.4.8

The percentage of patients with complete improvement after treatment with lactulose plus rifaximin was 81% compared to 63.6% in the lactulose-treated patients only (95% CI: 0.539 - 1.147, p value = 0.206). **Conclusion:** Our data revealed that common triggers of hepatic encephalopathy were infections, gastrointestinal bleeding and constipation. The combination of lactulose plus rifaximin was more effective than rifaximin alone in the treatment of overt hepatic encephalopathy.

Keywords: hepatic encephalopathy, precipitating factor, lactulose, rifaximin

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh não gan là bằng chứng quan trọng xác nhận tình trạng suy chức năng gan, có thể gặp từ 30% - 40% ở các bệnh nhân xơ gan trong quá trình diễn tiến của xơ gan. Biểu chứng này thường do các yếu tố khởi phát gây nên và ngay lần đầu xuất hiện đã dẫn đến một tiên lượng rất xấu cho bệnh nhân xơ gan với tỷ lệ sống sau một năm là 36% [14]. Nếu giải quyết được các yếu tố khởi phát, có thể đến 90% bệnh nhân bệnh não gan do xơ gan có khả năng hồi phục [15]. Tiên lượng bệnh não gan trong nhiều trường hợp còn rất nặng, nếu phối hợp thêm thuốc thì có thể giúp tăng hiệu quả điều trị và giảm tỷ lệ tử vong bệnh não gan hay không vẫn chưa biết được. Các nghiên cứu so sánh hiệu quả điều trị bệnh não gan bằng lactulose phối hợp rifaximin và lactulose đơn độc đã cho ra những kết quả chưa thống nhất.

Tại Việt Nam, hiện nay việc phối hợp rifaximin với lactulose trong điều trị bệnh não gan hiện nay vẫn chưa phổ biến. Chúng tôi cũng chưa thấy bất kỳ công bố chính thức nào trong y văn về so sánh hiệu quả điều trị bệnh não gan giữa hai phác đồ dùng lactulose có và không có phối hợp rifaximin. Đó chính là cơ sở để chúng tôi tiến hành đề tài “Nghiên cứu một số yếu tố khởi phát và đánh giá hiệu quả điều trị của lactulose phối hợp rifaximin ở bệnh nhân bệnh não gan do xơ gan tại Bệnh viện Chợ Rẫy” với mục tiêu: (1) *Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số yếu tố khởi phát bệnh não gan ở bệnh nhân xơ gan;*

(2) *Đánh giá hiệu quả điều trị của lactulose phối hợp rifaximin ở đối tượng nghiên cứu.*

2. ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu tiến cứu, mù đơn có đối chứng ở 43 bệnh nhân bệnh não gan rõ do xơ gan theo phân loại West Haven từ giai đoạn 2 đến giai đoạn 4 [14],[15], không có thông nối cửa chủ, nhập khoa Nội Tiêu hóa, Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 3/2019 đến tháng 8/2019.

2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Bệnh nhân ≥ 16 tuổi được chẩn đoán xơ gan giai đoạn mất bù qua khám lâm sàng, siêu âm bụng và các xét nghiệm chức năng gan.
- Bệnh nhân được chẩn đoán bệnh não gan rõ theo tiêu chuẩn của Hội Gan Mật Hoa Kỳ năm 2014 [15].
- Bệnh nhân hoặc/và thân nhân bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân có bệnh thần kinh có thể gây rối loạn tri giác.
- Bệnh nhân được phát hiện hoặc nghi ngờ dị ứng với bất kì thành phần của thuốc trước và trong nghiên cứu, hoặc có bất kì tác dụng phụ nào của thuốc trong quá trình nghiên cứu sẽ bị loại khỏi nghiên cứu ngay lập tức và tiến hành xử trí cấp cứu nếu cần.

2.3. Phương pháp xử lý số liệu

Các số liệu thu thập được mã hóa và xử lý bằng Excel 2013 và chương trình SPSS 20.

3. KẾT QUẢ

Bảng 1. Một số đặc điểm chung của bệnh nhân trong nghiên cứu

Đặc điểm chung	N = 43
Tuổi	54,8 ± 12,1
Tỷ lệ nam/nữ	4,38 : 1
Phân độ Child-Pugh (A/B/C)	0/ 1/ 41
Phân loại West Haven (2/3/4)	9/ 26/ 8
Số lượng yếu tố khởi phát 1/2/3 yếu tố	24/ 18/ 1

Bảng 2. Tỷ lệ các nguyên nhân xơ gan

Nguyên nhân (n=43)	n	%
Uống bia, rượu	23	53,5%
Không nhiễm HBV và HCV	17	39,5
Có kèm nhiễm HBV/HCV	6	14,0
HBV	9	21,0
HCV	5	11,6
HBV+HCV	1	2,3
Không rõ nguyên nhân	5	11,6

Bảng 3. Tỷ lệ triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu

Triệu chứng (n=43)	n	%
Vàng da	36	83,7
Sao mạch	18	41,9
Báng bụng	16	37,2
Lòng bàn tay son	15	34,9
Lách to	13	30,2
Phù chân	10	23,3
Tuần hoàn bàng hệ	3	7,0
Xuất huyết dưới da	3	7,0
Nữ hóa tuyến vú	1	2,3

Bảng 4. Yếu tố khởi phát bệnh não gan

Yếu tố khởi phát (n=43)	n	%
Nhiễm trùng	22	51,2
Nhiễm trùng tiểu	15	68,2
Viêm phổi	6	27,3
Nhiễm trùng huyết	4	18,2
Viêm mô tế bào	2	9,1
Nhiễm trùng dịch báng	1	4,5
Xuất huyết tiêu hóa	16	37,2
Táo bón	11	25,6
Rối loạn điện giải	10	23,3
Giảm Na+	6	60,0
Giảm K+	4	40,0
Dùng thuốc an thần	1	2,3
Không rõ	2	4,6

Bảng 5. Hiệu quả điều trị của Lactulose phối hợp Rifaximin ở bệnh nhân nghiên cứu

Phác đồ (n=43)	Hiệu quả điều trị		p*	RR (KTC 95%)
	Tinh	Không tinh		
Lactulose	14 (63,6%)	8 (36,4%)	0,206	0,786 (0,539- 1,147)
Lactulose+Rifaximin	17 (81,0%)	4 (19,0%)		
Tổng	31 (72,1%)	12 (27,9%)		

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân trong nghiên cứu

Tuổi trung bình của các đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi là $54,8 \pm 12,1$ tuổi. Độ tuổi trong nghiên cứu phân tán rộng và dao động từ nhỏ nhất là 33 tuổi và lớn nhất là 82 tuổi. Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi hoàn toàn tương đồng với nghiên cứu của Đặng Ngọc Quý Huệ khi tiến hành trên 103 bệnh nhân xơ gan là $54,2 \pm 15,3$ [1], khá tương đồng với tuổi trung bình trong các nghiên cứu của Butt trên 130 bệnh nhân $56,06 \pm 11,2$ [8] và Pantham trên 45 bệnh nhân tiến cứu là $55,3 \pm 8,6$ [12]. Các nghiên cứu khác về bệnh não gan của Võ Huy Văn trên 143 bệnh nhân cho kết quả tuổi trung bình $55,6$ tuổi, tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi [3]. Trong khi đó, nghiên cứu của Huỳnh Kỳ Anh Huy trên 125 bệnh nhân cho kết quả độ tuổi trung bình cao hơn $58,64 \pm 1,24$ [2].

Trong phạm vi nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân bệnh não gan đa số là bệnh nhân nam (81,4%) so với nữ chiếm tỷ lệ thấp hơn (18,6%). Tỷ số giới tính nam: nữ trong nghiên cứu của chúng tôi là 4,38 : 1. Các nghiên cứu khác về bệnh não gan của Huỳnh Kỳ Anh Huy cho tỷ số nam : nữ ở nhóm bệnh nhân từ 40 - 60 tuổi trên 125 bệnh nhân là 2,04 (nam 67,2%, nữ 32,8%) [2], Võ Huy Văn trên 147 bệnh nhân là 3,01 (nam 75,8% và nữ 25,2%) [3]. Kết quả của chúng tôi với nam chiếm ưu thế khá tương đồng với tỷ lệ giới tính nam:nữ trong nghiên cứu của Abdelraheem trên 76 bệnh nhân bệnh não gan là 4,7 (nam 81,5%, nữ 18,5%) [4].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ba nguyên nhân hàng đầu gây xơ gan là uống rượu bia, nhiễm HBV và HCV. Trong đó, rượu bia cũng chính là nguyên nhân phổ biến nhất, tiếp theo là nhiễm HBV rồi đến HCV với tỷ lệ lần lượt là 32,6%, 30,2% và 20,9%. Nguyên nhân do rượu bia nhưng có kèm theo nhiễm HBV hoặc HCV cũng chiếm đến 14%. Thứ tự nguyên nhân gây xơ gan trong nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả hoàn toàn phù hợp với các nghiên cứu mới nhất về dịch tễ học trên thế giới nói chung và châu Á nói riêng, đặc biệt ở vùng Đông Nam Á có Việt Nam. Kết

quả này của chúng tôi tương đồng với các tác giả Võ Huy Văn (rượu bia 59,2%; HBV 29,9%; HCV 16,3%) [3]. Huỳnh Kỳ Anh Huy cũng cho kết quả tương đương nhưng tỷ lệ nhiễm HBV thấp hơn HCV (rượu bia 35,2%; HCV 24%; HBV 2,8%) [2], Sharma trên 120 bệnh nhân bệnh não gan (rượu bia 60%; HBV 18,3%, HCV 59%) [13].

Tỷ lệ triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất của bệnh nhân nghiên cứu khi nhập khoa Nội Tiêu hoá, Bệnh viện Chợ Rẫy là vàng da (83,7%, bilirubin $8,8 \pm 9$ mg/dL), tiếp theo sau đó là các triệu chứng sao mạch (41,9%), báng bụng (37,2%), lòng bàn tay son (34,9%), lách to (30,2%) và phù chân (23,3%), tuần hoàn bàng hệ (7%) và xuất huyết dưới da (7%).

4.2. Yếu tố khởi phát bệnh não gan

Kết quả cho thấy yếu tố khởi phát chiếm tỷ lệ cao nhất trong nghiên cứu của chúng tôi là nhiễm trùng, tiếp theo là xuất huyết tiêu hoá và táo bón với các tỷ lệ lần lượt là 51,2%, 37,2% và 25,6%. Kết quả này hoàn toàn phù hợp với Sharma theo thứ tự nhiễm trùng, xuất huyết tiêu hoá và táo bón [13], Maqsood cũng cho kết quả các yếu tố khởi phát có thứ tự tương tự như trên [10]. Đây cũng là bộ ba nhóm các yếu tố khởi phát thường gặp nhất trong các nghiên cứu của Devrajani là nhiễm trùng, táo bón và xuất huyết tiêu hoá [8], Hayat là nhiễm trùng, xuất huyết tiêu hoá và táo bón [9], Mumtaz là nhiễm trùng, táo bón và xuất huyết tiêu hoá [11]. Tỷ lệ các yếu tố khởi phát hay gặp nhất trong nghiên cứu của chúng tôi có khác biệt so với một số tác giả trong nước như Huỳnh Kỳ Anh Huy (2012) [2] và Võ Huy Văn (2016) [3]. Sự khác biệt này là do nghiên cứu của chúng tôi chọn hầu hết là những bệnh nhân nhập khoa có bệnh não gan rõ do xơ gan, tiến hành thu thập số liệu. Các nghiên cứu khác chọn lựa đối tượng nghiên cứu có biến chứng bệnh não gan trong thời gian nằm viện, quá trình điều trị bệnh nhân được quản lý tốt và đã được điều chỉnh các rối loạn của cơ thể một cách thích hợp nên tỷ lệ các yếu tố khởi phát có thể khác với nghiên cứu của chúng tôi

4.3. Hiệu quả điều trị bệnh não gan do xơ gan bằng lactulose phối hợp rifaximin

Kết quả của chúng tôi cho thấy nhóm bệnh nhân

điều trị bằng lactulose có tỷ lệ cải thiện rõ tri giác trên lâm sàng chỉ bằng 0,786 lần so với nhóm bệnh nhân điều trị bằng lactulose phối hợp rifaximin. Tuy nhiên sự khác biệt này trong phạm vi nghiên cứu của chúng tôi chưa thực sự có ý nghĩa ($p = 0,206$ và $RR = 0,539 - 1,147$). Tuy nhiên nếu tính riêng trong từng phác đồ điều trị chúng tôi có kết quả tỷ lệ bệnh nhân cải thiện tri giác hoàn toàn ở phác đồ điều trị bằng lactulose phối hợp với rifaximin là 81% so với nhóm chỉ điều trị bằng lactulose chỉ có 63,6% bệnh nhân cải thiện được tri giác.

Kết quả của chúng tôi cho kết quả tương tự với kết quả của Butt trên 130 bệnh nhân bệnh não gan khi so sánh hiệu quả của rifaximin phối hợp với lactulose so với lactulose đơn độc cho thấy chưa thực sự hiệu quả hơn so với chỉ điều trị bằng lactulose với tỷ lệ hồi phục tri giác lần lượt trong hai nhóm điều trị phối hợp là 67,69% so với 58,46% ở nhóm chỉ điều trị bằng lactulose ($p = 0,276$) [7]. Một nghiên cứu khác của Ahire cũng cho kết quả tương tự với tỷ lệ phục hồi tri giác ở hai nhóm lactulose có và không có phối hợp với rifaximin lần lượt là 96,87% so với 85,71% ($p = 0,3251$) [5].

Kết quả của chúng tôi khác với Sharma tiến hành năm 2013 trên 120 bệnh nhân bệnh não gan điều trị bằng hai nhóm thuốc lactulose phối hợp với rifaximin và chỉ dùng lactulose cho thấy nhóm bệnh nhân được điều trị phối hợp thuốc có tác dụng cải thiện bệnh não gan hiệu quả hơn so với dùng lactulose đơn độc (76% so với 50,8%, $p = 0,007$) [13]. Một nghiên cứu tương tự do Ahmed tiến hành năm 2017 ở 120 bệnh nhân xơ gan cũng cho kết quả là hiệu quả điều trị bệnh não gan ở nhóm điều trị phối hợp đạt 83,3% so với nhóm chỉ điều trị bằng lactulose 53,3% ($p = 0,0004$) [6]. Các sự khác biệt này xuất phát từ cách chọn bệnh trong hai nghiên

cứu của Sharma và Ahmed có những khác biệt nhất định so với nghiên cứu của chúng tôi. Nhóm đối tượng nghiên cứu của Sharma thuần chất hơn, tác giả không đưa vào nghiên cứu những bệnh nhân suy thận có creatinin $> 1,5$ mg/dL hoặc nếu bệnh nhân có các bệnh nặng phối hợp cũng sẽ đưa vào tiêu chuẩn loại trừ. Đây cũng là yếu tố quan trọng có thể gây nhiễu và ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Trong khi đó, nghiên cứu của Agmed chia thành hai nhóm điều trị bằng nhau nhưng nghiên cứu không được làm mù trong quá trình tiến hành và thu thập số liệu.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi đã cho thấy các yếu tố khởi phát chủ yếu cũng bao gồm các yếu tố phổ biến là nhiễm trùng, xuất huyết tiêu hoá và táo bón. Khi kết hợp lactulose và rifaximin dù chưa cho thấy hiệu quả thực sự ưu việt hơn khi so với chỉ dùng lactulose đơn độc nhưng kết quả thu được của chúng tôi qua cũng cho thấy được dấu hiệu tích cực trên thực tế lâm sàng khi việc phối hợp lactulose với rifaximin như là thêm một phương tiện cho thấy có khả năng cho hiệu quả tốt hơn so với chỉ điều trị đơn thuần bằng lactulose trong điều trị bệnh não gan do xơ gan.

Bên cạnh đó, mặc dù chúng tôi đã cố gắng tiến hành một nghiên cứu có đối chứng nhưng trên thực tế có một số yếu tố khách quan đã làm ảnh hưởng đến nghiên cứu của chúng tôi như hạn chế về thời gian tiến hành dẫn đến chưa đủ số lượng đối tượng nghiên cứu như mong muốn, một số bệnh nhân chúng tôi không thể theo dõi đánh giá hiệu quả điều trị và mức độ rối loạn tri giác đến kết điểm cuối cùng và hầu hết bệnh nhân đã bị rối loạn tri giác qua một thời gian trước khi nhập Bệnh viện Chợ Rẫy.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đặng Ngọc Quý Huệ (1997), "Khảo sát một số đặc điểm của bệnh lý não - gan trên bệnh nhân xơ gan", *Luận án Thạc sĩ Khoa học Y Dược*, Trường Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.
2. Huỳnh Kỳ Anh Huy (2012), "Khảo sát đặc điểm về lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị của bệnh não gan ở bệnh nhân xơ gan điều trị tại khoa Nội Tiêu hoá bệnh viện Nhân dân Gia Định từ 1/1/2010 đến 30/6/2011", *Luận văn tốt nghiệp chuyên khoa I*, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch.
3. Võ Huy Văn (2016), "Khảo sát yếu tố thúc đẩy bệnh não gan rõ trên bệnh nhân xơ gan", *Luận văn tốt nghiệp*

Bác sĩ Nội trú, Đại học Y Dược TPHCM.

4. Abdelraheem A., Elhoussein A., Magzoub A., et al. (2016), "Impact of the underlying cause and co-morbid conditions on the outcome of hepatic encephalopathy", *International Journal of Research in Medical Sciences*, 4, pp. 2014.
5. Ahire K., Sonawale A. (2017), "Comparison of Rifaximin Plus Lactulose with the Lactulose Alone for the Treatment of Hepatic Encephalopathy", *J Assoc Physicians India*, 65(8), pp. 42-46.
6. Ahmed S., Khan S. U. (2018), "Lactulose alone versus lactulose + Rifaximin for the management of

hepatic encephalopathy”, *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*, 12, pp. 944-945.

7. Butt N. I., Butt U. I., Kakar A., et al. (2018), “Is Lactulose Plus Rifaximin Better than Lactulose Alone in the Management of Hepatic Encephalopathy?”, *J Coll Physicians Surg Pak*, 28(2), pp. 115-117.

8. Devrajani B. R., Shah S. Z., Devrajani T., et al. (2009), “Precipitating factors of hepatic encephalopathy at a tertiary care hospital Jamshoro, Hyderabad”, *J Pak Med Assoc*, 59(10), pp. 683-686.

9. Hayat A., shaikh N., Memon F. (2010), “Identification of precipitating factors in hepatic encephalopathy patients at Liaquat University Hospital Jamshoro”, *World Applied Sciences Journal*, 08, pp. 661-666.

10. Maqsood S., Saleem A., Iqbal A., et al. (2006), “Precipitating factors of hepatic encephalopathy: Experience at Pakistan Institute of Medical Sciences Islamabad”, *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 18(4), pp. 58-62.

11. Mumtaz K., Ahmed U., Abid S., et al. (2010),

“Precipitating Factors and The Outcome of Hepatic Encephalopathy in Liver Cirrhosis”, *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*, 20, pp. 514-518.

12. Pantham G., Post A., Venkat D., et al. (2017), “A New Look at Precipitants of Overt Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis”, *Dig Dis Sci*, 62(8), pp. 2166-2173.

13. Sharma B. C., Sharma P., Lunia M. K., et al. (2013), “A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy”, *Am J Gastroenterol*, 108(9), pp. 1458-1463.

14. Swaminathan M., Ellul M. A., Cross T. J. (2018), “Hepatic encephalopathy: current challenges and future prospects”, *Hepat Med*, 10, pp. 1-11.

15. Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J., et al. (2014), “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*, 60(2), pp. 715-735.