

BRIEF SUMMARY OF PRACTICE GUIDELINE

# 2019 개정 대한간학회 간경변증 진료 가이드라인 소개: 정맥류, 간성뇌증 및 관련 합병증

장은선

서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 내과

## Brief Review of the Revised Korean Association for the Study of the Liver Clinical Practice Guidelines for Liver Cirrhosis: Varices, Hepatic Encephalopathy and Related Complications

Eun Sun Jang

Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam, Korea

Liver cirrhosis patients are suffering from many complications, which are directly related to a poor prognosis. Although there have been many recent advances in diagnosis and treatment for varix and hepatic encephalopathy in cirrhotic patients, the standard practice for these conditions should consider the different medical resources and etiology of these liver diseases among various countries. The Korean Association for the Study of the Liver published in 2005 a clinical practice guideline for the treatment of cirrhosis complications, and this year, they revised the guideline for treating gastroesophageal varices and hepatic encephalopathy. This review summarizes the revised practice guideline and emphasizes the updated recommendation. (*Korean J Gastroenterol* 2019;74:274-280)

**Key Words:** Liver cirrhosis; Esophageal and gastric varices; Hepatic encephalopathy; Guideline

### 서론

간경변증은 문맥압 항진으로 인한 여러 합병증으로 인하여 불량한 예후를 보이는 질환으로, 우리나라는 간질환 관련 사망이 2018년 사망 원인 7위를 차지하여 주요 사망 원인의 하나이다.<sup>1</sup> 간경변증은 원인 질환이나 합병증에 대한 치료 방법의 적용 현황이 국가마다 달라 우리나라 의료 환경에 맞는 차별화된 가이드라인에 대한 요구가 있어 왔다. 대한간학회에서는 2005년 처음으로 간경변증 합병증 치료 가이드라인을 개발하였고, 2011년 개정하였다. 2017년에는 특히 복수 및 관련 합병증에 대한 개정 가이드라인이 발표되었다. 최근 위

식도 정맥류 및 간성뇌증의 진단과 치료, 예방에 대해서도 많은 연구들이 이루어진 바, 폭넓은 문헌고찰을 토대로 우리나라 실정에 맞도록 권고하고자 2019년 정맥류 및 간성뇌증에 대한 가이드라인이 개정되었다.<sup>2</sup> 근거의 수준 및 권고등급은 Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation 체계를 이용하여 분류하였다.<sup>3</sup> 본고에서는 개정된 간경변증 가이드라인의 핵심 질문 및 권고사항 중 변경 및 추가된 내용을 중점적으로 소개하고자 한다.

Received October 15, 2019. Revised October 19, 2019. Accepted October 28, 2019.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2019. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 장은선, 13620, 성남시 분당구 구미로173번길 82, 서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 내과

Correspondence to: Eun Sun Jang, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, 82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 13620, Korea. Tel: +82-31-787-7067, Fax: +82-31-787-4052, E-mail: janges@snubh.org, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4274-2582>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

## 본 론

### 1. 위식도 정맥류

#### 1) 정맥류에 대한 감시 대상 및 방법

간경변증으로 진단된 모든 환자에서 정맥류 존재 여부 및 출혈 위험도를 평가하기 위하여 상부위장관 내시경 검사를 권장한다(A1). 최근 비침습적 검사를 통하여 임상적 징후가 나타나기 이전에 간경변증을 진단하기 위한 시도들이 지속되어 왔고, F3 단계의 섬유화와 대상성 간경변증을 ‘compensated advanced chronic liver disease (cACLD)’로 분류하자는 의견이 제기되었으나,<sup>4</sup> 우리나라에서는 서구에 비하여 비침습적 섬유화 검사 대비 상부위장관 내시경 검사의 접근성이 높음을 고려하여 우리나라에서 이러한 분류를 통한 선별 검사는 권고하지 않았다.

상부위장관 내시경 검사는 대상성 간경변증 환자에서 2-3년마다, 비대상성 간경변증 환자에서 1-2년마다 시행을 고려한다(B1). 알코올성 간경변증 환자의 경우 다른 질환에 비하여 Child 등급 C환자의 경우 A나 B환자에 비하여 출혈 위험이 높으므로<sup>5</sup> 이러한 경우에는 간격을 조절할 수 있다는 점을 본문에 언급하였다.

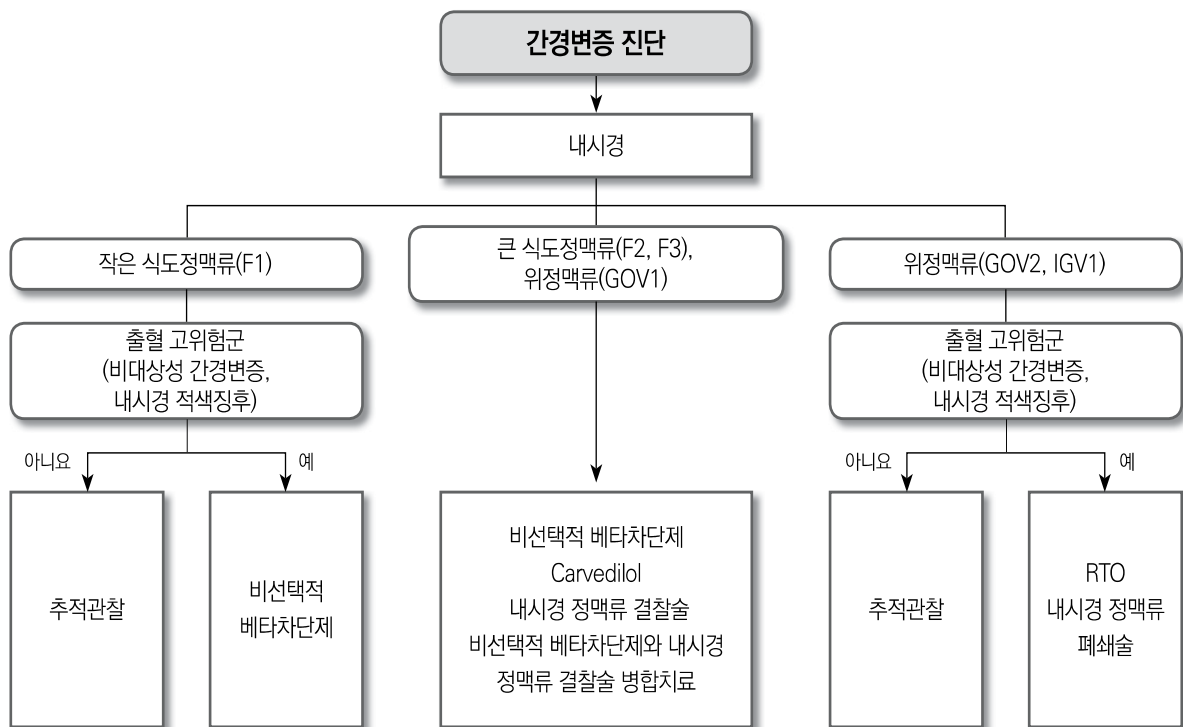
### 2) 식도 정맥류

#### (1) 초출혈 예방 대상 및 방법

정맥류가 없는 간경변증 환자에서 정맥류 발생 예방을 위한 비선택적 베타차단제(nonselective beta blocker, NSBB) 사용은 권고하지 않는다. 위약과 NSBB의 정맥류 발생 예방 효과를 비교한 여러 무작위 배정 연구<sup>6,7</sup> 및 메타분석<sup>8</sup>에서 효과는 차이가 없었던 반면, 투약군에서 부작용의 발생 빈도가 더 높다는 근거가 축적되어 정맥류 발생 예방을 위한 불필요한 베타차단제를 사용하지 않도록 하는 권고등급이 A1로 상향되었다.

작은 식도 정맥류가 있는 환자에서 진행을 예방할 목적으로 사용하는 NSBB는 아직 근거가 충분하지 않다. 그러나 최근 carvedilol을 이용한 위약 대조 연구에서 유의한 예방 효과가 있음이 보고된 바 있다.<sup>9</sup> 개정 가이드라인에서는 작은 정맥류 진행 및 초출혈 예방을 위하여 NSBB (propranolol, nadolol) 및 carvedilol을 고려할 수 있음을 근거 및 권고수준 B2로 제시하였다.

큰 식도 정맥류가 있는 환자에서는 NSBB, carvedilol 및 내시경 정맥류 결찰술(endoscopic variceal ligation, EVL)이 권장된다(A1). NSBB와 EVL 병합 치료와 EVL 단독 치료를



**Fig. 1.** The prevention of initial gastroesophageal variceal bleeding. Adapted from 2019 KASL clinical practice guidelines for liver cirrhosis: varices, hepatic encephalopathy, and related complications<sup>2</sup>, with permission from Korean Association for the Study of the Liver. GOV, gastroesophageal varices; IGV, isolated gastric varices; RTO, retrograde transvenous obliteration.

무작위 대조 연구로 비교하였을 때<sup>10</sup> 사망률에는 양 군의 차이가 거의 없었으나 정맥류 소실 후 재발률은 병합 치료군에서 낮았다. 따라서 선택적인 환자에서 NSBB 및 EVL 병합 치료를 고려할 수 있음을 새롭게 제시하였다(B2). 진료 현장에서는 식도 정맥류와 위 정맥류를 동시에 고려하여 치료하게 되므로, 개정 가이드라인에는 위식도 정맥류의 초출혈 예방 방법을 통합된 알고리즘으로 수록하였다(Fig. 1).

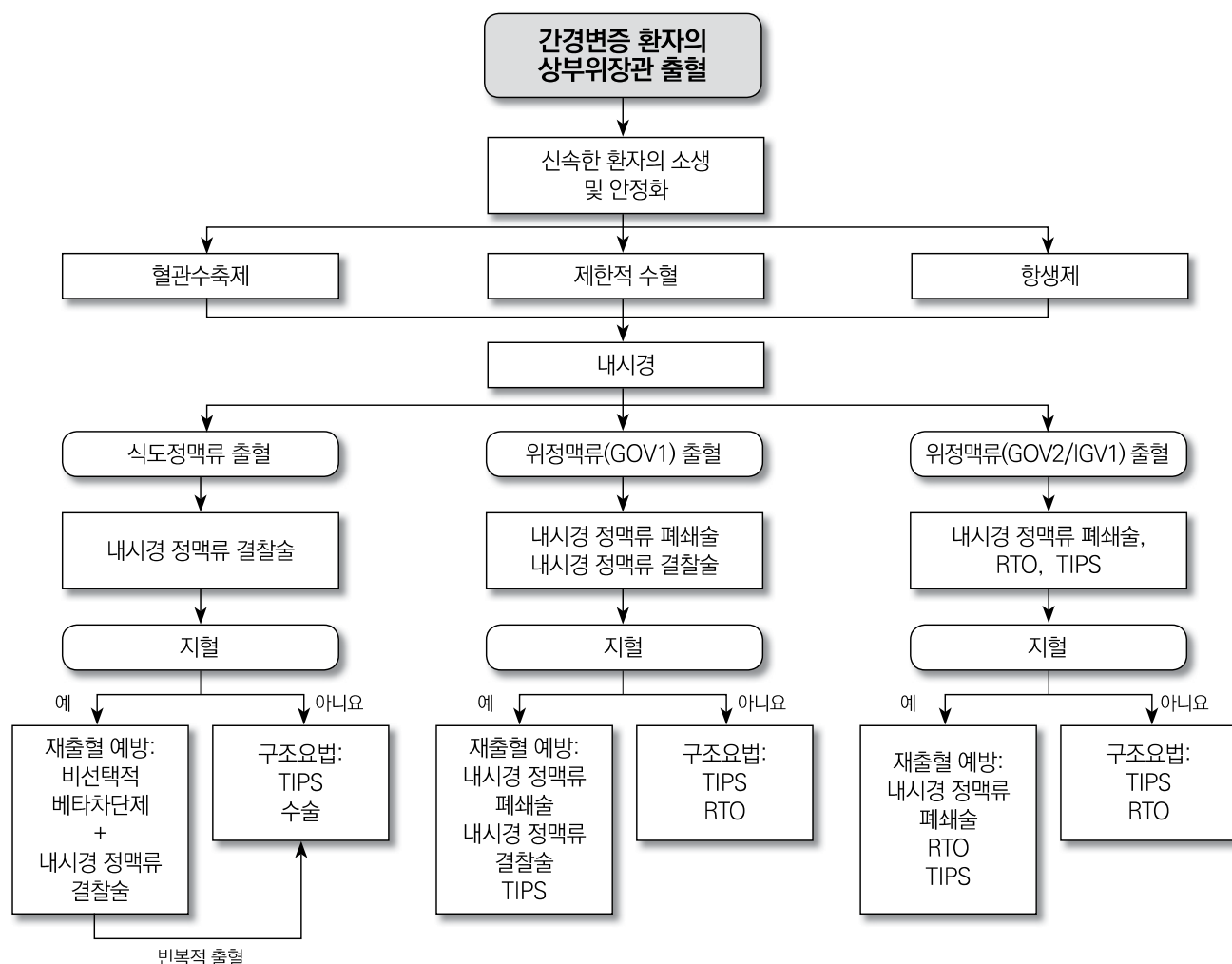
## (2) 급성 출혈의 치료

급성 식도 정맥류 출혈 환자에서는 혈중 헤모글로빈을 7-9 g/dL로 제한적 수혈하는 것을 새롭게 권고하였다(A1). 이러한 제한적 수혈을 하는 경우 지혈 성공률이 높고 사망률 및 부작용 발생률이 낮다.<sup>11</sup> 한편 약물 및 내시경 치료로 지혈이 되지 않는 경우, 구조 요법으로 경경정맥 간내문맥전신 단락술

(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)을 시행하는 것은 전향 관찰 연구<sup>12</sup>에서 지혈 성공률이 90%로 높아, 기존(B1)에 비하여 근거 및 권고등급을 상향(A2)하여 제시하였다.

## (3) 재출혈 예방을 위한 치료

급성 정맥류 출혈이 있었던 환자에서는 재출혈 예방을 위한 치료가 반드시 권장된다(A1). 최근 EVL과 NSBB 병합 요법을 이용한 재출혈 예방 연구 결과가 많이 축적되어,<sup>13</sup> 이번 개정 가이드라인에서는 재출혈 예방을 위하여 우선적으로 두 가지 방법을 병합하고, 병합 치료가 어려운 경우 EVL 또는 NSBB 단독 치료를 하도록 권고하고 있다(A1). 위식도 정맥류의 출혈 치료 및 재발 방지 치료는 개정 가이드라인에 통합된 별도의 알고리즘으로 제시되어 있다(Fig. 2).



**Fig. 2.** The treatment of acute variceal bleeding and prevention of gastroesophageal variceal rebleeding. Adapted from 2019 KASL clinical practice guidelines for liver cirrhosis: varices, hepatic encephalopathy, and related complications<sup>2</sup>, with permission from Korean Association for the Study of the Liver. GOV, gastroesophageal varices; IGV, isolated gastric varices; RTO, retrograde transvenous obliteration; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

### 3) 위 정맥류

#### (1) 초출혈 예방 대상 및 방법

위 정맥류는 식도 정맥류에 비하여 발생 빈도는 낮으나 대량 출혈 위험이 높고 사망률이 높다. 위 정맥류의 초출혈 예방에 대해서는 연구 결과가 많지 않아 기존 권고사항에 언급되지 않았다. 최근 우리나라의 연구에서 위소만 정맥류(type 1 gastroesophageal varices [GOV1])의 경우 EVL을 시행하면 소실되는 비율이 높음을 보고하여,<sup>14</sup> GOV1 정맥류의 초출혈 예방은 식도 정맥류의 초출혈 예방 지침을 따르도록 제시하였다(B1). 위바닥 정맥류(type 2 gastroesophageal varices [GOV2], type 1 isolated gastric varices [IGV1])에 대해서는 NBSS 및 내시경 정맥류 폐쇄술(endoscopic variceal obturation, EVO)<sup>15</sup>뿐만 아니라 최근 역행 경정맥 폐쇄술(retrograde transvenous obliteration, RTO)<sup>16</sup>도 안전하게 출혈을 예방할 수 있음이 제시되어 세 가지 치료 방법을 유사한 등급으로 권고하였다(B2). 위식도 정맥류의 초출혈 예방 방법은 Fig. 1에 포함되어 있다.

#### (2) 급성 출혈의 치료

위 정맥류 출혈의 일반 치료는 식도 정맥류 출혈 환자와 동일하게 적용하며(B1), 위치에 따라 치료 방법을 결정한다. GOV1의 정맥류는 EVO 또는 EVL을 시행한다(B1). GOV2 및 IGV1의 정맥류 출혈 치료에서 EVO는 임상적으로 가장 활발하게 사용되는 방법으로, EVL<sup>17</sup>이나 TIPS<sup>18</sup>에 비하여 지혈 성공률이 높고 부작용이 적다는 연구 결과들을 바탕으로 권고등급을 상향하였다(A1). 또한 위바닥 정맥류의 지혈을 위한 RTO의 방법으로 풍선을 이용하여 위신장 단락을 막는 방법인 기존의 풍선차단 역행 경정맥 폐쇄술(ballon-occluded RTO, BRTO) 외에 풍선 대신 혈관마개(vascular plug)를 이용하여 단락을 막고 경화제 대신 젤라틴 색전제를 사용하여 정맥류를 폐색시키는 혈관마개보조 역행 경정맥 폐쇄술(vascular plug-assisted RTO, PARTO)이 최근 시행되고 있어 이를 언급하였다(B1).

#### (3) 재출혈 예방을 위한 치료

위 정맥류의 재출혈 예방에 대한 권고사항은 이번 개정 가이드라인에서 처음으로 제시되었는데, 급성 출혈의 치료와 같이 위치에 따라 GOV1의 경우 EVO 또는 EVL을(B2), GOV2 및 IGV1의 경우 EVO 또는 RTO를 권고한다(B2). 식도 정맥류와 달리 위 정맥류의 재출혈 예방에서는 NSBB의 예방 효과가 EVO에 비하여 낮고,<sup>19</sup> NSBB를 EVO에 병합하여도 재출혈 및 사망률에 차이가 없어,<sup>20</sup> 단순히 위 정맥류 재출혈 예방을 위한 치료로는 권고하지 않는다(Fig. 2).

### 4) 문맥압 항진 위병증

간경변증에서 문맥압 항진 위병증은 빈혈과 반복적인 수혈로 삶의 질을 떨어뜨리는 합병증이다. 이의 치료에 대한 최근의 연구는 거의 없어 기존의 가이드라인과 같이 만성 출혈이 있는 경우 NBSS를 사용할 수 있음을 권고하였다(B1).

## 2. 간성뇌증

### 1) 정의 및 분류

간성뇌증은 간기능 저하 상태에서 발생하는 의식 및 지남력 장애, 각종 신경학적 이상을 일컫는다. 간성뇌증은 원인 간질환, 증상의 지속 기간 및 양상에 따라 분류할 수 있지만 실제 진료 현장에서는 임상 양상에 따른 중증도 분류를 가장 많이 사용하게 되므로, 개정 가이드라인에서는 West-Haven criteria<sup>21</sup>를 이용한 정의 및 분류표를 새롭게 삽입하여 표준화된 평가를 돕고자 하였다. 또한 West-Haven criteria 최소 및 1단계의 간성뇌증을 불현성(covert) 간성뇌증으로 분류하여, 임상증상이 뚜렷하지 않은 단계에서 삶의 질을 떨어뜨리는 합병증에 대하여 보다 관심을 가질 수 있도록 하였다.

### 2) 진단

간성뇌증은 임상증상으로 진단한다(A1). 따라서 개정 가이드라인에서는 간성뇌증 진단을 위하여 반드시 배제해야 할 질환들로 뇌출혈, 뇌부종, 알코올, 저나트륨혈증, 정신과적 질환, Korsakoff 증후군 및 Wernicke 뇌병증 등에 대하여 상세히 기술하였다. 이러한 배제 진단을 위하여 영상 및 신경생리검사가 필요할 수 있다. 또한 정맥혈 암모니아 검사가 간성뇌증의 진단에 많이 쓰이고 있으나 간성뇌증의 정도와 비례하지 않고 예후와도 연관성이 없음<sup>22</sup>을 기존 축적된 자료들에 근거하여 언급하고(A1), 암모니아 농도가 상승된 환자의 경우 추적 검사가 치료 효과 판정에 도움이 될 수 있으며<sup>23</sup> 정상 암모니아 수치를 보이는 경우 다른 질환의 감별에 보다 유의하도록 임상적 유용성을 제시하였다.

### 3) 급성기 치료

개정 가이드라인에서는 간성뇌증의 치료를 급성기와 재발 방지 치료로 분류하여 제시하였다. 급성기 치료에서는 유발인자 교정이 가장 중요하므로(A1), 가능한 유발인자들을 체크할 수 있도록 유용한 검사와 치료를 수록한 기존의 표를 유지하였다.

치료 약물로는 우선적으로 비흡수성 이당류를 경구 투여 또는 관장으로 투약하는 것을 권장한다(A1). Rifaximin을 간성뇌증의 급성기에 사용한 여러 연구들을 대상으로 한 메타분석<sup>24</sup> 및 비흡수성 이당류와 병합 치료 효과를 비교한 무작위 배정

연구<sup>25</sup>에서 rifaximin은 급성기 회복률이 높고 유의하게 재원 일수를 줄이는 효과를 보여, 개정 가이드라인에서는 rifaximin을 급성기에 사용할 수 있는 치료로 제시하였다(B1). 이외에도 경구 분지쇄아미노산, 경정맥 L-ornithine-L-aspartate, 알부민, polyethylene glycol 등이 급성기 치료에 도움이 될 수 있고, 이들 약제의 용법을 표로 제시하여 진료 현장에서 적용하기 쉽도록 하였다.

#### 4) 재발 방지 치료

간성뇌증은 한 번 발생하면 50-75%에서 재발하기 때문에 재발을 위한 치료가 필수적이다. 개정 가이드라인에서는 재발 방지를 위한 치료를 상세히 기술하여 약물 요법 및 교육, 영양 관리 및 운동으로 나누어 권고하였다.

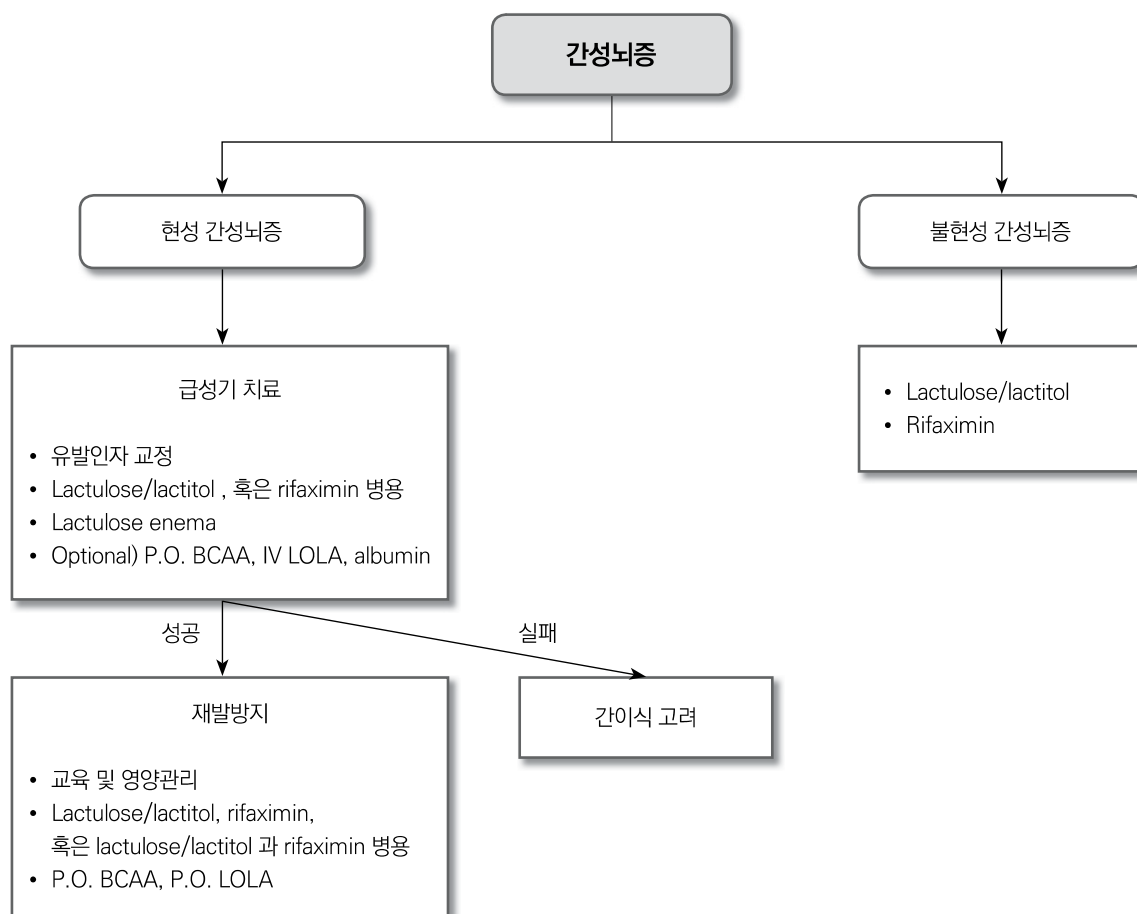
약물 요법으로는 비흡수성 이당류를 단독 또는 rifaximin과 병용하여 투약하는 것을 권장하였다(A1). 비흡수성 이당류는 간성뇌증의 발생 예방 효과가 기존에 잘 입증되어 있던 약제이다.<sup>26</sup> Rifaximin 병합 요법은 무작위 배정 연구<sup>27</sup>에서

비흡수성 이당류를 단독 투약한 대조군에 비하여 유의하게 재발이 적었고, 최근의 연구에서는 부작용인 *Clostridium difficile* 감염 위험도 높지 않은 것으로 나타났다. 그러나 내약성 및 비용 등의 문제를 고려하여 비흡수성 이당류의 단독 투약도 가능하다.

또한, 아직 근거 자료는 많지 않으나 환자 및 보호자를 대상으로 한 집중적인 교육이 간성뇌증의 재발 및 재입원을 줄일 수 있음도 언급하였다.<sup>28</sup> 간성뇌증의 예방을 위하여 장기간 단백질 제한을 하는 것은 근감소증을 유발하여 불량한 예후로 연결되므로 권고하지 않음도 명시하여,<sup>29</sup> 불필요하게 단백질을 제한하여 영양 불량 상태에 빠지는 것을 예방하고자 하였다. 개정 가이드라인에서는 현성 및 불현성 간성뇌증의 치료 및 재발 예방 과정을 요약한 그림으로 제시하였다(Fig. 3).

#### 5) 불현성 간성뇌증

불현성 간성뇌증은 이번 개정 가이드라인에서 처음으로 도입된 용어로서, 이전에 미세뇌증(minimal hepatic encephalopathy)



**Fig. 3.** The treatment and prevention of recurrent hepatic encephalopathy. Adapted from 2019 KASL clinical practice guidelines for liver cirrhosis: varices, hepatic encephalopathy, and related complications<sup>2</sup>, with permission from Korean Association for the Study of the Liver. P.O., per-oral; BCAA, branched chain amino acid; IV, intravenous; LOLA, L-ornithine-L-aspartate.

phalopathy)으로 언급되던 형태와 경미한 임상증상만을 보이는 West-Haven criteria 1단계를 말한다. 불현성 간성뇌증은 쉽게 진단하기는 어렵지만 인지기능 저하를 유발하여 일상생활 및 사회경제적 부담으로 이어질 수 있어<sup>30</sup> 적극적인 진단을 요한다. 우리나라 간경변증 환자들에서 불현성 간성뇌증의 진단을 위해서는 한국형 종이-연필 검사<sup>31</sup> 또는 한국형 Stroop test<sup>32</sup>를 사용할 수 있으며(B2), 인지기능과 삶의 질 개선을 위하여 비흡수성 이당류(B1)<sup>33</sup> 또는 rifaximin (B2)<sup>34</sup>을 투약해볼 수 있다.

#### 6) 간성뇌증 환자의 삶의 질

간성뇌증은 간경변증의 합병증 중 특히 일상생활에서 삶의 질 저하를 유발하여, 여러 가지 측면에서의 사회적 기능에 영향을 준다(A1). 따라서 개정 가이드라인에서는 이러한 내용을 강조하여, 의료진이 보다 조기에 적극적인 진단과 치료를 하도록 노력해야 함을 제시하고자 하였다. 간성뇌증 환자의 삶의 질 평가를 위한 자기 기입식 표준화 설문지 도구(B2)도 가이드라인 부록으로 수록하였다.

## 결론

간경변증의 여러 가지 합병증은 환자의 예후를 결정짓는 가장 중요한 요소일 뿐 아니라 간경변증 환자 및 가족들의 삶의 질에도 지대한 영향을 미친다. 따라서 위식도 정맥류 및 간성뇌증 등에 대한 치료를 표준화 지침에 따라 적극적으로 제공해야 하며, 적절한 시점에 각 합병증의 발생 및 진행을 예방할 수 있도록 노력해야 한다. 뿐만 아니라 의료진과 환자, 가족들이 이러한 합병증에 대하여 충분히 인지하고 신속히 대처할 수 있도록 교육하는 것도 중요하다. 아직까지 합병증을 동반한 비대상성 간경변증 환자를 대상으로 한 연구 결과는 충분하지 않아 추후 근거가 부족한 부분에 대한 지속적인 연구들이 필요하다.

## REFERENCES

1. Cause-of-death statistics in 2018 in the Republic of Korea. [Internet]. Daejeon: Statistics Korea; 2019 Sep 24 [cited 2019 Oct 13]. Available from: [http://kostat.go.kr/portal/korea/kor\\_nw/1/6/2/index.board?bmode=read&bSeq=&aSeq=377606&pageNo=1&rowNum=10&navCount=10&currPg=&searchInfo=&sTarget=title&sTxt=](http://kostat.go.kr/portal/korea/kor_nw/1/6/2/index.board?bmode=read&bSeq=&aSeq=377606&pageNo=1&rowNum=10&navCount=10&currPg=&searchInfo=&sTarget=title&sTxt=)
2. Korean Association for the Study of the Liver. 2019 Korean Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for liver cirrhosis: varices, hepatic encephalopathy and related complications. Seoul: Jin Publishing Co., 2019.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-926.
4. de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI consensus workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743-752.
5. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003;38:266-272.
6. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353:2254-2261.
7. Sarin SK, Mishra SR, Sharma P, Sharma BC, Kumar A. Early primary prophylaxis with beta-blockers does not prevent the growth of small esophageal varices in cirrhosis: a randomized controlled trial. *Hepatol Int* 2013;7:248-256.
8. Qi XS, Bao YX, Bai M, Xu WD, Dai JN, Guo XZ. Nonselective beta-blockers in cirrhotic patients with no or small varices: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015;21:3100-3108.
9. Bhardwaj A, Kedarisetty CK, Vashishtha C, et al. Carvedilol delays the progression of small oesophageal varices in patients with cirrhosis: a randomised placebo-controlled trial. *Gut* 2017;66:1838-1843.
10. Bonilha DQ, Lenz L, Correia LM, et al. Propranolol associated with endoscopic band ligation reduces recurrence of esophageal varices for primary prophylaxis of variceal bleeding: a randomized-controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:84-90.
11. Tandon P, Abiralde JG, Keough A, et al. Risk of bacterial infection in patients with cirrhosis and acute variceal hemorrhage, based on Child-Pugh class, and effects of antibiotics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1189-1196.e2.
12. Azoulay D, Castaing D, Majno P, et al. Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt for uncontrolled variceal bleeding in patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2001;35:590-597.
13. Puente A, Hernández-Gea V, Graupera I, et al. Drugs plus ligation to prevent rebleeding in cirrhosis: an updated systematic review. *Liver Int* 2014;34:823-833.
14. Park SW, Seo YS, Lee HA, et al. Changes in cardiac varices and their clinical significance after eradication of esophageal varices by band ligation. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016;2016:2198163.
15. Mishra SR, Sharma BC, Kumar A, Sarin SK. Primary prophylaxis of gastric variceal bleeding comparing cyanoacrylate injection and beta-blockers: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2011;54:1161-1167.
16. Gwon DI, Kim YH, Ko GY, et al. Vascular plug-assisted retrograde transvenous obliteration for the treatment of gastric varices and hepatic encephalopathy: a prospective multicenter study. *J Vasc Interv Radiol* 2015;26:1589-1595.
17. Qiao W, Ren Y, Bai Y, Liu S, Zhang Q, Zhi F. Cyanoacrylate injection versus band ligation in the endoscopic management of acute gastric variceal bleeding: meta-analysis of randomized, controlled studies based on the PRISMA statement. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1725.
18. Procaccini NJ, Al-Osaimi AM, Northup P, Argo C, Caldwell SH.

- Endoscopic cyanoacrylate versus transjugular intrahepatic portosystemic shunt for gastric variceal bleeding: a single-center U.S. analysis. *Gastrointest Endosc* 2009;70:881-887.
19. Mishra SR, Chander Sharma B, Kumar A, Sarin SK. Endoscopic cyanoacrylate injection versus beta-blocker for secondary prophylaxis of gastric variceal bleed: a randomised controlled trial. *Gut* 2010;59:729-735.
20. Hung HH, Chang CJ, Hou MC, et al. Efficacy of non-selective  $\beta$ -blockers as adjunct to endoscopic prophylactic treatment for gastric variceal bleeding: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2012;56:1025-1032.
21. Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy—an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:739-747.
22. Lockwood AH. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004;19:345-349.
23. Tapper EB, Jiang ZG, Patwardhan VR. Refining the ammonia hypothesis: a physiology-driven approach to the treatment of hepatic encephalopathy. *Mayo Clin Proc* 2015;90:646-658.
24. Kimer N, Krag A, Møller S, Bendtsen F, Gluud LL. Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:123-132.
25. Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, Srivastava S, Goyal R, Sarin SK. 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.
26. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2004;328:1046.
27. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362:1071-1081.
28. Garrido M, Turco M, Formentin C, et al. An educational tool for the prophylaxis of hepatic encephalopathy. *BMJ Open Gastroenterol* 2017;4:e000161.
29. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol* 2019;70:172-193.
30. Bajaj JS, Wade JB, Gibson DP, et al. The multi-dimensional burden of cirrhosis and hepatic encephalopathy on patients and caregivers. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1646-1653.
31. Jeong JY, Jun DW, Bai D, et al. Validation of a paper and pencil test battery for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in Korea. *J Korean Med Sci* 2017;32:1484-1490.
32. Yoon EL, Jun DW, Jeong JY, et al. Validation of the Korean Stroop test in diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Sci Rep* 2019;9:8027.
33. Luo M, Li L, Lu CZ, Cao WK. Clinical efficacy and safety of lactulose for minimal hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:1250-1257.
34. Sidhu SS, Goyal O, Parker RA, Kishore H, Sood A. Rifaximin vs. lactulose in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Liver Int* 2016;36:378-385.