



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

ENCEFALOPATIA HEPATICĂ LA ADULT

Protocol clinic național

PCN - 56

Chișinău, 2022

Aprobat prin ședința Consiliului de Experți procesul verbal nr.2 din 23.02.2022
Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova
nr. 466 din 16.05.2022 Cu privire la actualizarea Protocolului clinic național
„Encefalopatia hepatică la adult”

CUPRINS

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT	3
SUMARUL RECOMANDĂRILOR	4
PREFAȚĂ	6
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	6
A.1. Diagnostic	6
A.2. Codul bolii (CIM 10)	6
A.3. Utilizatorii	6
A.4. Scopurile protocolului	6
A.5. Data elaborării protocolului	6
A.6. Data reviziei următoare	7
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului	7
A.8. Definițiile folosite în document	7
A.9. Informația epidemiologică	8
B. PARTEA GENERALĂ	9
B.1. Nivelul instituțiilor de asistență medicală primară	9
B.2. Nivelul consultativ specializat (gastroenterolog/ hepatolog)	10
B.3. Nivelul de staționar	12
C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ	14
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR	15
C.2.1. Clasificarea EH	15
C.2.2. Factorii precipitanți ai EH	18
C.2.3. Screening-ul EH	18
C.2.4. Conduita pacientului cu EH	19
C.2.4.1. Anamneza în EH	19
C.2.4.2. Examenul clinic	19
C.2.4.3. Investigații paraclinice	21
C.2.4.3.1. Scheme de investigații paraclinice	22
C.2.4.4. Diagnosticul diferențial	23
C.2.4.5. Diagnosticul pozitiv	24
C.2.4.6. Criteriile de spitalizare	24
C.2.4.7. Tratamentul EH	25
C.2.4.7.1. Măsurile generale de tratament în EH	25
C.2.4.7.2. Tratament medicamentos în EH	26
C.2.4.7.3. Suportul hepatic artificial	30
C.2.4.7.4. Intervențiile chirurgicale	30
C.2.4.8. Profilaxia encefalopatiei hepatice	30
C.2.4.8.1. Profilaxia primară a encefalopatiei hepatice	30
C.2.4.8.2. Profilaxia secundară a encefalopatiei hepatice	31
C.2.4.9. Supravegherea pacienților	31
C.2.5. Stările de urgență	33
D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALELE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOL	34
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	36
ANEXE	37
Bibliografie	47

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

AALR	aminoacizi cu lanț ramificat
AASLD	<i>Association for the Study of the Liver Diseases</i>)Asociația Americană pentru Studiul Bolilor Ficatului (<i>American</i>
BCDF	boli cronice difuze ale ficatului
CH	ciroză hepatică
EASL	European Association for the Study of the Liver Asociația Europeană de studiere a featului
EcoEG	ecoencefalogramă
EEG	electroencefalogramă
EH	encefalopatie hepatică
EH min	encefalopatie hepatică minimală
EHM	encefalopatie hepatică manifestă
EHN	encefalopatie hepatică nemanifestă
GCS	Glasgow Coma Score
HTP	hipertensiune portală
i.m.	intramuscular
i.v.	intravenos
IH	insuficiență hepatică
IMC	indicele masei corporale
ISHEN	International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism
LOLA	L-ornitin-L-aspartat
sol.	soluție
WHC	West Haven Criteria
ALF	Insuficiența hepatică acută (Acute Liver Failure)
ACLF	Insuficiența hepatică acută sau cronică (acute-on-chronic liver failure)

SUMARUL RECOMANDĂRILOR

1. Orice tip de EH poate fi diagnosticată folosind funcțiile cognitive (grad de recomandare B1)
2. La pacienții cu suspiciune de EH, testele imagistice, inclusiv RMN cerebrală, sau un test neurofiziologic, trebuie de efectuat pentru excluderea altor boli care provoacă tulburări cognitive (grad de recomandare B2)
3. Nivelurile de amoniac seric nu sunt direct proporționale cu gradul de EH, și nu sunt asociate cu prognosticul acestuia (grad de recomandare A 2)
4. În cazul pacienților cu suspiciune de EH și concentrații normale de amoniac seric, o diferențiere de alte boli este necesară (grad de recomandare B1)
5. Pentru confirmarea diagnosticului și excluderea altor boli ce afectează funcția cognitivă, diagnosticarea primară este bazată pe simptomele clinice (grad de recomandare A 2)
6. Diagnosticul de EH tip A necesită excluderea sistemică și atentă a altor cauze de deficiență mentală la pacienții cu comă severă (gradul de recomandare II-3, A) pentru evitarea transplantului hepatic inutil (grad de recomandare III, B)
7. Amoniacul seric necesită apreciat pentru toate formele de debut acut cu delir neexplicat, în scop de identificare a EH de tip B (grad de recomandare II-3, B)
8. În cazul unei hiperamoniemii serice, în absența unei leziuni hepatice importante, este indicată angio- CT abdominală (cu scop de identificare a HTP necrotice, cât și pentru aprecierea șunturilor porto-sistemice) (grad de recomandare II-3, B)
9. Prezența unui diagnostic de EH de tip C, necesită identificarea oricărui eveniment, care precipită și facilitează prezența encefalopatiei (grad de recomandare III, A)
10. EH de tip C poate fi confirmată prin utilizarea combinațiilor de teste: criteriilor West Haven, GCS și prezența/absența tremorului flapping (grad de recomandare III, A)
11. La pacienții cu EH grad III-IV trebuie luată în considerare intubarea (grad de recomandare III, A)
12. Semnele de insuficiență hepatică trebuie examinate la intervale regulate de timp, inclusiv gestionarea și monitorizarea presiunii intracraniene (grad de recomandare III, A 1)
13. EH de tip B necesită tratament similar tipului C (grad de recomandare III, A 1)
14. Fezabilitatea, avantajele și dezavantajele obliterării șuntului porto-sistemic necesită o examinare rapidă, deoarece diagnosticarea rapidă a cauzei poate vindeca rapid boala (grad de recomandare III, A 1)
15. Factorii precipitanți ai EH trebuie identificați și urgent gestionați (grad de recomandare A1)
16. Pentru gestionarea EHM, epizodice sau acute sunt recomandate dizaharidele non-absorbabile (latuloza, lactitol). În cazul EH grad sever (criterii West Haven >3) sau în cazul situației clinice în care administrarea per orală este imposibilă, sunt recomandate clistere cu dizaharide non-absorbabile (grad de recomandare A1)
17. Rifaximina poate fi combinată cu dizaharidele non-absorbabile în tratamentul pacienților cu EH (grad de recomandare B1)
18. În calitate de tratament suplimentar, sunt recomandate LOLA, albumina i/venoasă și BCAA (grad de recomandare B2)
19. Transplantul hepatic este indicat la pacienții cu EH severă, care nu răspund la tratamentul medicamentos (grad de recomandare A1).
20. Reducerea aportului/administrării de proteine nu este recomandat (grad de recomandări III, B, 2)

21. Înlocuirea cărnii cu proteine vegetale (leguminoase) și sau lactate nu este recomandată, dar în cazul pacienților cu intoleranță la proteinele animaliere pot fi administrate (grad de recomandări III, A,1)
22. Aportul energetic zilnic: 35-40 kcal/kg greutate corporală ideală
23. Aportul proteic zilnic: 1.2-1.5 g/kg/zi
24. Porții mici sau suplimente nutriționale și lichide necesită distribuite uniform pe parcursul zilei
25. O gustare nocturnă necesită administrată
26. Suplimentele cu Zinc pot fi luate în considerare la pacienții cirofici cu EH și deficiența documentată de Zinc (gradul de recomandări III, B, 2)
27. Recurența EH necesită o abordare potențial corectă, deoarece este frecventă, costisitoare și poate fi prevenită (grad de recomandări III, A,1)
28. Dizaharidele neabsorbabile reprezintă tratamentul de prima linie pentru profilaxia secundară a EHM, administrată la 1 doză, care garantează 2-3 scaune pe zi. (grad de recomandări I, A,1)
29. Rifaximina este utilizată în calitate de agent de prima linie pentru profilaxia secundară a EHM (550 mg de 2 ori/zi sau 400 mg x 3 ori/zi) în cazul hiperamoniemiei documentate, sau în cazul pacienților cu intoleranță la disaharidele neabsorbabile, sau în caz de lipsa eficacității (grad de recomandări I, B,1)
30. Rifaximinum (550 mg de 2 ori/zi sau 400 mg x 3 ori/zi în cazul hiperamoniemiei documentate) necesită asociată cu dizaharide neabsorbabile la pacienții cu EH recurentă (dezvoltarea unui al II episod de EH în decurs de 6 luni de la I) (grad de recomandări I, A,1)
31. Evitarea agravării/decompensării bolii hepatice subiacente contribuie la prevenirea EH, în cazul când este posibil (grad de dovezi II-3, A,1)
32. Pacienții cu EH grad sever, care sunt expuși riscului sau sunt incapabili să-și protejeze căile respiratorii, necesită gestionăți în secțiile de terapie intensivă (grad de dovezi III, A,1)
33. EH este un predictor al decesului, prezența sa marchează o înrăutățire atît a funcției hepatice, cît și a prognosticului, din care considerente, după primul epizod de EH, pacientul trebuie direcționat către Centrul de transplant hepatic pentru evaluare (grad de dovezi III, A,1)
34. Epizodul de EH spontană sau latentă, necesită un tratament activ (grad de dovezi II-3, A,1)
35. La pacienții cu EH persistentă sau recurentă, cu șunturi spontane porto-sistemice necesită efectuarea ecografiei Doppler, în unele cazuri angio –CT abdominală (grad de dovezi III, A,1)
36. EH persistentă sau recurentă este o indicație pentru reducerea/obliterarea șuntului chirurgical spontan (grad de dovezi II-3, A,1)
37. EH persistentă sau recurentă și sarcopenia hepatică sunt o indicație pentru transplantul hepatic (grad de dovezi II-3, A,1)
38. O dizaharidă neabsorbabilă (lactuloza, lactitol) sau rifaximină, în calitate de terapie unică sau combinată, este recomandată pentru prevenirea EH recurente evidente (grad de dovezi A1)
39. Aminoacizii cu lanț ramificat perorali sau LOLA peroral poate preveni recurența EHM
40. Educația corectă și adecvată a pacienților și a rudelor este necesară pentru reducerea recurenței EHM (grad de dovezi B1)
41. Evaluarea și managementul nutrițional sunt necesare pentru pacienții cu ciroză hepatică decompensată care au prezentat EHM (grad de dovezi B1)
42. Restricția de proteine pe termen lung trebuie evitată, fiind necesar un aport adecvat de proteine și energie (grad de dovezi B1)

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru, constituit din specialiștii Disciplina Gastroenterologie și ai Laboratorului de Gastroenterologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind encefalopatia hepatică și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale în baza posibilităților reale ale fiecărei instituții în anul curent. La recomandarea MS RM pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnostic: **Ciroza hepatică**

- Fazele bolii: **activă și neactivă**.
- Stadiile bolii: **subcompensată, decompensată**.
- Complicațiile: **Encefalopatia hepatică**

Exemplu de diagnostic clinic:

- **Ciroza hepatică de etiologie virală B, AgHBe negativă, macronodulară, faza neactivă, subcompensată, evoluție stabilă, Child-Pugh B (8 puncte). *Encefalopatie hepatică tip C, Gradul III, Recurentă, Precipitată de infecție a tractului urinar.***

A.2. Codul bolii (CIM 10):

- K74.0 Fibroza hepatică
- K74.3 **Ciroza biliară primitivă**
- K74.4 **Ciroza biliară secundară**
- K74.5 **Ciroza biliară fără precizare**
- K74.6 **Ciroza ficatului (alte și neprecizate)**
- K70.3 **Ciroza alcoolică a ficatului**
- K71.7 **Afectarea toxică a ficatului cu fibroză și ciroză**

A.3. Utilizatorii:

- Prestatorii serviciilor de AMP (medici de familie și asistentele medicale de familie);
- Prestatorii serviciilor de AMSA (medici gastroenterolog, în lipsa lor – medic internist);
- Prestatorii serviciilor de AMS (secțiile de boli interne ale spitalelor raionale, municipale și republicane (medici interniști), secțiile de gastroenterologie ale spitalelor raionale, municipale, republicane și secții de gastroenterologie și hepatologie a Spitalului Clinic Republican (gastroenterologi, hepatologi).

Notă: Protocolul la necesitate poate fi utilizat și de alți specialiști.

A.4. Scopurile protocolului:

1. A ameliora depistarea pacienților cu encefalopatie hepatică la stadiile inițiale.
2. A intensifica măsurile profilactice de apariție și progresare a encefalopatiei hepatice la bolnavii cu ciroză hepatică.
3. A îmbunătăți calitatea examinării și tratamentului pacienților cu encefalopatie hepatică utilizând strategii cost-eficiente.
4. A ameliora calitatea vieții pacienților cu encefalopatie hepatică.

A.5. Data elaborării protocolului: 2009, Reactualizare 2022

A.6. Data reviziei următoare: 2027

A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului:

Numele	Funcția
<i>Dumbrava Vlada-Tatiana</i>	dr. hab. șt.med., prof.univ., Om Emerit Departamentul Medicina Internă, Disciplina Gastroenterologie USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Lupașco Iuliana</i>	dr. hab. șt.med., conf., cerc., Șef Laborator Gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Svetlana Țurcan</i>	dr. hab. șt.med., prof.univ., Departamentul Medicina Internă, Disciplina Gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Tcaciuc Eugen</i>	dr. hab. șt.med., prof.univ., Departamentul Medicina Internă, Șef Disciplina Gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Inna Vengher</i>	dr. șt.med., conf., cerc., Cercetător științific superior în Laboratorul Gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Taran Natalia</i>	dr. șt.med., conf., cerc., Cercetător științific superior în Laboratorul Gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat:

Denumirea	Numele și semnătura
Comisia științifică-metodică de profil Medicină internă USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Sergiu Matcovschi</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte
Comisia de specialitatea a MS în Medicina de familie	<i>Ghenadie Curocichin</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte
Comisia de specialitatea a MS în Farmacologie și farmacologie clinică.	<i>Bacinschi Nicolae</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte
Comisia de specialitatea a MS în Medicina de laborator	<i>Anatolie Vișnevschi</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	<i>Dragoș Guțu</i> , director general
Compania Națională de Asigurări în Medicină	<i>Ion Dodon</i> , director general
Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății	<i>Aurel Grosu</i> , dr. hab. șt. med., prof.univ., președinte

A.8. Definițiile folosite în document

Encefalopatia hepatică este o disfuncție cerebrală, cauzată de insuficiența hepatică și/sau de șuntul portosistemic; se manifestă prin spectru larg de tulburări neuropsihice: de la manifestări subclinice până la comă, are ca substrat perturbarea difuză a metabolismului cerebral, ca urmare a metabolizării insuficiente (insuficiența hepatică) sau a ocolirii ficatului (șunturi portosistemice) de către produșii toxici azotați de origine intestinală, precum și sub acțiunea altor substanțe cu efect neurotoxic.

Asterixis, flapping tremor: mișcările de flexiune-extensiune în articulații, mai ales articulații carpiene și metacarpiene, asociate cu mișcările laterale ale falangelor; mișcările asemănătoare cu bătăile aripilor în zborul unui fluture. Se demonstrează prin fixarea antebrațului și prin hiperflexiunea dorsală a mâinii. *Flapping tremor* mai poate fi provocat prin hiperflexiunea piciorului pe gambă, prin imposibilitatea de a menține buzele în poziția de fluierat sau prin imposibilitatea menținerii ochilor închiși. Nu este specific doar pentru EH.

Apraxie: incapacitatea de a realiza gesturile adecvate unui scop, în absența oricăror tulburări neurologice elementare (deficit motor, de coordonare, tulburări de sensibilitate, mișcări involuntare).

Ataxie: tulburare de coordonare în mișcările voluntare (mai ales, ale membrilor), care se reflectă în mișcări nesigure, mers instabil; se pune în discuție după (!) excluderea unui deficit motor, a tulburărilor de tonus și a diskineziilor.

Insuficiență hepatică: sindrom care se dezvoltă în cadrul maladiilor hepatice acute sau cronice, mecanismul patogenetic principal al căruia constă în insuficiența hepatocelulară și/sau hipertensiunea portală.

Hipertensiune portală: reprezintă un sindrom clinic, cauzat de creșterea presiunii hidrostatice în sistemul venos portal (în normă – 5-10 mm Hg).

Recomandabil : nu are un caracter obligatoriu. Decizia va fi luată de medic pentru fiecare caz individual.

A.9. Informația epidemiologică

Cea mai frecventă cauză a EH este ciroza hepatică (90 -98%) [1-3]. La 70% din pacienții cu CH este prezentă EH cu grad divers de manifestare. EH manifestată se va instala în 30-40% de ciroză hepatică la diferite etape evolutive [1-3]. EH minimală (EHmin) sau nemanifestată (EHN) se întâlnește la 20-80% din pacienții cu ciroză. Riscul pentru primul episod de EH manifestată (EHM) este de 5-25% timp de 5 ani după diagnosticarea cirozei și depinde de prezența factorilor de risc [1-3]. Circa 30% din pacienții cu CH decedează prin EH severă [1-3].

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivelul de asistență medicală primară		
Descriere (măsuri)	Motivele (reper)	Pașii (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1_Profilaxia primară (C.2.4.8.1.)	Profilaxia primară a EH presupune depistarea precoce și managementul adecvat al pacienților cu ciroză hepatică. Măsurile profilactice micșorează riscul de apariție și de progresare a EH [1-3].	Obligator: <ul style="list-style-type: none"> Managementul adecvat al pacienților cu CH (vezi <i>protocolul clinic național Ciroza hepatică compensată la adult</i>) Informarea pacienților cu CH despre factorii declanșatori ai EH (C.2.2., tabele 4,5). Profilaxia factorilor precipitanți ai EH (tabele 4,5, caseta 34). Recomandabil: <ul style="list-style-type: none"> Menținerea masei corporale optime (IMC 18,5-25,0)
1.2. Profilaxia secundară (C.2.4.8.2.)	Pofilaxia secundară este direcționată spre prevenirea recidivelor și a progresării EH. [1-3].	Obligator: <ul style="list-style-type: none"> Respectarea măsurilor generale și dietetice (C.2.4.7.1., casete 23-26). Profilaxia factorilor precipitanți/declanșatori ai EH (tabele 4,5, caseta 34). Recomandabil: <ul style="list-style-type: none"> Tratament profilactic medicamentos după unul sau mai multe episoade de EH suportate (caseta 35)
1.3. Screening [C.2.3]	Screeningul EH în populația generală nu este recomandat [1]. Screeningul dereglărilor de conștiință și comportament la bolnavii cu CH poate fi benefic pentru depistarea precoce a EH [1].	Obligator: <ul style="list-style-type: none"> Screening-ul cirozei hepatice (vezi <i>PCN Ciroza hepatică compensată la adult</i>). Screening-ul EH manifeste la bolnavii cu CH cu aplicarea criteriilor West Haven (tabelul 1). Recomandabil: <ul style="list-style-type: none"> Îndreptarea la medicul specialist pentru Screeningul EH nemanifeste la anumite categorii de pacienți cu CH (tabelul 7).
2. Diagnostic		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de EH	EH poate fi suspectată la pacienții cu CH cu semne de disfuncție cerebrală prezente [1]. EH manifestă este diagnosticată și gradată în baza criteriilor clinice conform WHC și GCS [1]. Diagnosticul de EH este unul de excludere a altor cauze de disfuncție cerebrală [1].	Obligator: <ul style="list-style-type: none"> Anamneza (caseta 8). Tabloul clinic reprezintă asocierea manifestărilor a 3 sindroame principale: 1) sindromul de tulburări neuropsihice – EH propriu (caseta 10); 2) sindromul insuficienței hepatocelulare acute sau cronice (caseta 11); 3) sindromul de hipertensiune portală (caseta 12). Recomandabil: <ul style="list-style-type: none"> Evaluarea encefalopatiei hepatice prin teste psihometrice (caseta 15; anexa 1). Investigațiile paraclinice (C.2.4.3.1., casete 16-18). Efectuarea diagnosticului diferențial cu alte patologii (C.2.4.4., caseta 19, tabele 9,10)
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării	Manifestările neuropsihice ale EH nu sunt specifice; în cazuri dificile, pentru diagnostic diferențial se recomandă consultația neurologului	Se recomandă consultația neurologului pentru diagnostic diferențial în cazuri dificile. • Evaluarea criteriilor de spitalizare (caseta 20).
3. Tratamentul EH		

3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.4.7.1.)	Optimizarea regimului și a alimentației reduce progresarea procesului patologic în ficat și previne apariția și progresarea EH [1].	Obligator: <ul style="list-style-type: none"> • Recomandările generale privind modificările stilului de viață a pacientului cu CH (<i>PCN Ciroza hepatică compensată la adult</i>). • Măsuri generale și nutriționale în EH (casete 21-26).
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.4.7.2.)	Tratamentul medicamentos este indicat cu scop de profilaxie și de control al manifestărilor EH, ameliorarea stării de conștiență, prevenirea progresării EH [1].	Obligator: Tratamentul CH de bază: (<i>PCN Ciroza hepatică compensată la adult</i>) Tratament în funcție de gradul EH: <ul style="list-style-type: none"> • dizaharide neabsorbabile (Lactuloză). • antibiotice neabsorbabile (Rifaximină) aminoacizi ramificați; • probiotice, • enterosorbanți (La necesitate) (tabelul 11, casete 27-31)
4. Supravegherea (C.2.4.9.)	Supravegherea se va efectua în comun cu medicul specialist hepatolog/gastroenterolog	Frecvența și conținutul examenului medical depinde de stadiul EH (casetă 36, tabel 15).

B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (gastroenterolog/ hepatolog)

Descriere (măsuri)	Motivele (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1_Profilaxia primară (C.2.4.8.1)	Profilaxia primară a EH presupune depistarea precoce și managementul adecvat al pacienților cu ciroză hepatică. Măsurile profilactice micșorează riscul de apariție și de progresare a EH [1-3].	Obligator: <ul style="list-style-type: none"> • Managementul adecvat al pacienților cu CH compensată (<i>vezi PCN Ciroza hepatică compensată la adult</i>) • Profilaxia factorilor precipitanți/ declanșatori ai EH (C.2.2., tabele 4,5, caseta 34).
1.2. Profilaxia secundară (C.2.4.8.2)	A fost demonstrată recurența mai scăzută a episoadelor de EH după aplicarea tratamentului profilactic [1-3].	Obligator: <ul style="list-style-type: none"> • Respectarea măsurilor generale și dietetice (C.2.4.7.1., casete 23-26). • Profilaxia factorilor precipitanți/declanșatori ai EH (C.2.2.). • Tratament profilactic medicamentos după unul sau mai multe episoade de EH suportate (C.2.4.8.2., caseta 35)
1.3. Screening-ul (C.2.3)	Screeningul EH în populația generală nu este recomandat [1]. Screeningul dereglărilor de conștiență și comportament la bolnavii cu CH poate fi benefic pentru depistarea precoce a EH [1].	Obligator: <ul style="list-style-type: none"> • Screening-ul cirozei hepatice (<i>vezi PCN Ciroza hepatică compensată la adult</i>). • Screening-ul EH manifeste la bolnavii cu CH cu aplicarea criteriilor West Haven (tabelul 1). Recomandabil: <ul style="list-style-type: none"> • Screeningul EH nemanifeste la anumite categorii de pacienți cu CH (tabelul 7).
2. Diagnostic		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de EH	EH poate fi suspectată la pacienții cu CH cu semne de disfuncție cerebrală prezente [1]. EH manifestă este diagnosticată și gradată în baza	Obligator: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (casetă 8). • Tabloul clinic reprezintă asocierea manifestărilor a 3 sindroame principale: 1) sindromul de tulburări neuropsihice – EH propriu (casetă 10); 2) sindromul insuficienței hepatocelulare (casetă 11); 3) sindromul

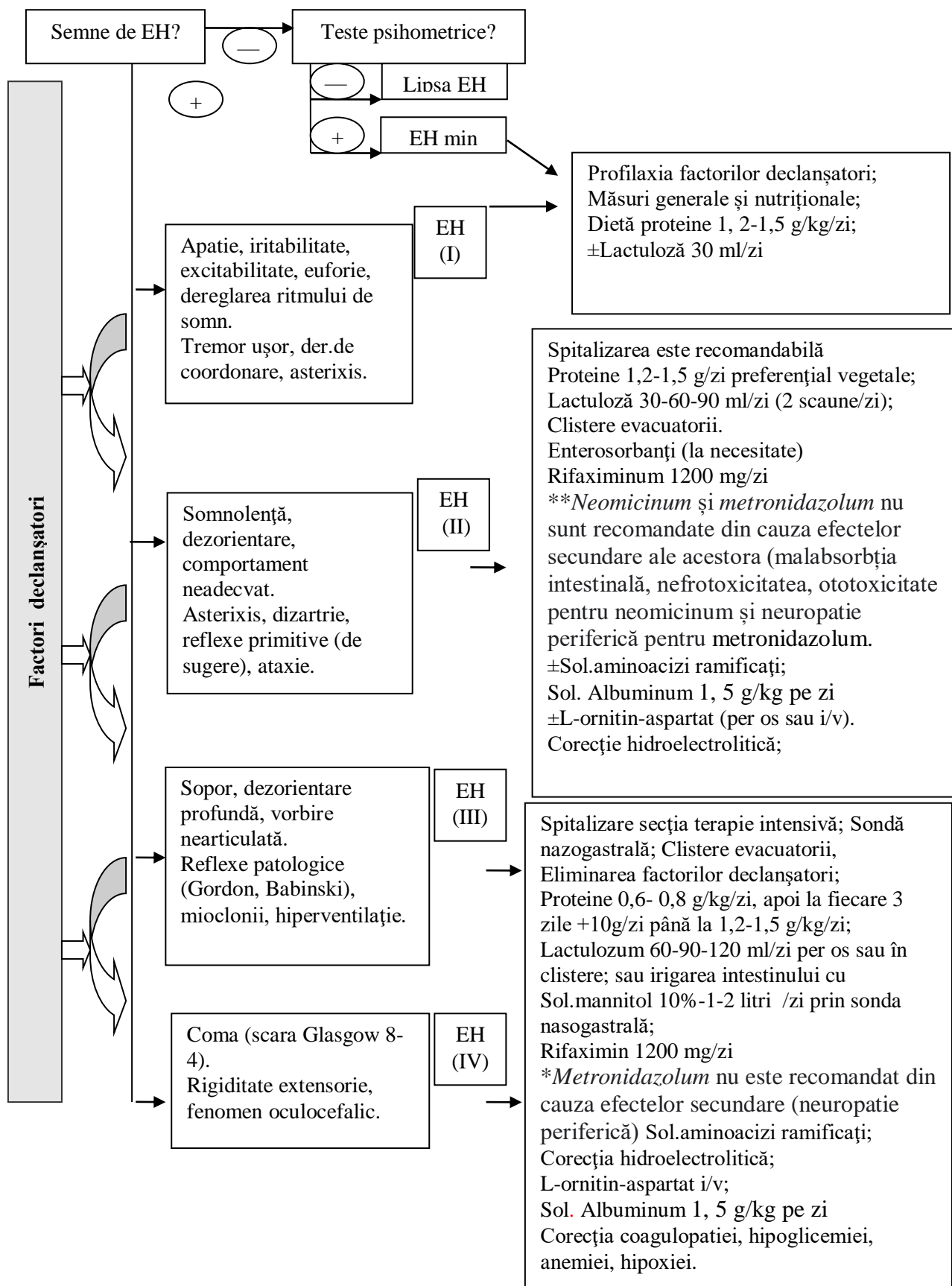
	<p>criteriilor clinice conform WHC și GCS [1]. Diagnosticul de EH este unul de excludere a altor cauze de disfuncție cerebrală [1].</p>	<p>de hipertensiune portală (caseta 12). • Efectuarea diagnosticului diferențial cu alte patologii (C.2.4.4.) Recomandabil: • Evaluarea encefalopatiei hepatice prin teste psihometrice (caseta 15). • Investigațiile paraclinice obligatorii și recomandabile (C.2.4.3.1, casete 16-18).</p>
2.2. Deciderea consultului altor specialiști și/sau spitalizării	<p>Manifestările neuropsihice ale EH sunt nespecifice; în cazuri dificile pentru diagnostic diferențial este recomandabilă consultația neurologului</p>	<p>Se recomandă consultația neurologului pentru diagnostic diferențial în cazuri dificile la pacienții cu EH. Evaluarea criteriilor de spitalizare (caseta 20).</p>
3. Tratamentul EH		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.4.7.1.)	<p>Optimizarea regimului și a alimentației reduce progresarea procesului patologic în ficat și a EH [1].</p>	<p>Obligator: • Recomandările generale privind modificările stilului de viață a pacientului cu CH (<i>PCN Ciroza hepatică compensată la adult</i>). • Măsuri generale și nutriționale în EH (casete 21-26).</p>
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.4.7.2.)	<p>Tratamentul medicamentos este indicat cu scop de reducere a manifestărilor EH, ameliorarea stării de conștiință, prevenirea progresării EH [1].</p>	<p>Obligator: Tratamentul CH de bază: (<i>PCN Ciroza hepatică compensată la adult</i>) Tratament în funcție de gradul EH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dizaharide neabsorbabile (Lactuloză). • antibiotice neabsorbabile (Rifaximină) probiotice, • aminoacizi ramificați; • enterosorbantți (la necesitate) <p>(tabelul 11, casete 27-31)</p>
4. Supravegherea (C.2.4.9.)	<p>Se va efectua în comun cu medicul de familie</p>	<p>Se recomandă examinarea complexă periodică (caseta 36, tabel 16).</p>

B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească (spitale raionale, municipale, republicane)		
Descriere (măsuri)	Motivele (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizare (C.2.4.6)	Spitalizarea este <i>necesară</i> pacienților cu progresie rapidă a EH, pacienților cu EH gradele III și IV. Spitalizarea este <i>rațională</i> pacienților cu EH, apărută după: hemoragie gastrointestinală, intervenții chirurgicale și miniinvazive, infecție acută etc.	<ul style="list-style-type: none"> • Criterii de spitalizare (caseta 20)
2. Diagnostic		
2.1. Confirmarea diagnosticului de EH (C.2.4.3.)	Diagnosticul EH se confirmă prin: datele anamnestice; rezultatele examenului clinic, testele psihometrice; instrumentale și de laborator [1]. EH manifestă este diagnosticată și gradată în baza criteriilor clinice conform WHC și GCS [1]. Diagnosticul de EH este unul de excludere a altor cauze de disfuncție cerebrală [1].	Obigator: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (caseta 8). • Tabloul clinic reprezintă asocierea de semne a 3 sindroame principale: 1) sindromul de tulburări neuropsihice – EH propriu (caseta 10); 2) sindromul insuficienței hepatocelulare acute sau cronice (caseta 11); 3) sindromul de hipertensiune portală (caseta 12) • Investigațiile paraclinice obligatorii și recomandabile (tabele 7-8; casete 13-16). • Efectuarea diagnosticului diferențial cu alte patologii (caseta 19; tabelul 9-10).
3. Tratamentul EH		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.4.7.1)	Optimizarea regimului și a alimentației reduce progresarea procesului patologic în ficat și a EH [1]. Repaos la pat pentru a reduce producția amoniacului în mușchi, este recomandat în EH avansată. După ce se ameliorează starea clinică, repaosul la pat nu este binevenit.	Obigator: <ul style="list-style-type: none"> • Recomandările generale privind modificările stilului de viață a pacientului cu CH (<i>PCN Ciroza hepatică compensată la adult</i>). • Măsuri generale și nutriționale în EH (casete 21-26). Recomandabil: Evaluarea indicațiilor pentru transplant hepatic.
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.4.7.2)	Tratamentul medicamentos este indicat cu scop de: reducere a semnelor EH; ameliorare a stării de conștiență, diminuare a progresiei EH; și prevenire a stadiului terminal al EH [1].	Obigator: Tratamentul CH de bază: (<i>PCN Ciroza hepatică compensată la adult</i>) Tratament în funcție de gradul EH: <ul style="list-style-type: none"> • dizaharide neabsorbabile (Lactulozum). • antibiotice neabsorbabile (Rifaximinum) • aminoacizi ramificați; • sol Albuminum 1, 5 g/kg pe zi • probiotice, • enterosorbanți (la necesitate) (tabelul 11, casete 27-31) Recomandabil: evaluarea indicațiilor pentru transplant hepatic.

3.3 Tratament de urgență	EH, stadiile III și IV, necesită tratament în secțiile de terapie intensivă.	Tratamentul EH în secțiile de terapie intensivă (tabelul 14)
3.4 Tratamentul chirurgical (<i>nu este subiect al protocolului dat</i>)	EH poate fi cauzată, la o parte dintre pacienți, de șunt porto-sistemic spontan (splenorenal, gastrorenal). Șuntul porto-sistemic spontan poate fi înlăturat prin metode microinvazive (ocluzie prin tehnici radiologice) sau prin intervenții chirurgicale. Transplantul de ficat este unica metodă pentru bolnavii cu EH rezistentă la tratament și în insuficiența hepatică terminală [1].	Vezi <i>Protocolul clinic național Hipertensiunea portală la adult</i>
4. Externarea	La externare este necesar de elaborat și recomandat pentru medicul de familie tactica ulterioară de management al pacientului.	Extrasul obligatoriu va conține: <ul style="list-style-type: none"> ●diagnosticul final desfășurat; ●rezultatele investigațiilor și tratamentul efectuat; ●recomandările explicite pentru pacient; ●recomandările pentru medicul de familie. (caseta 36)

C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

ALGORITM DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎN ENCEFALOPATIA HEPATICĂ



C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea EH [1-3].

EH este definită conform următoarelor criterii:

1. condiție de bază care induce la EH
2. Severitatea afecțiunii mentale (latentă, manifestă)
3. Intervalul de timp al afecțiunii mentale (epizodic, recurent, persistent)
4. Prezența evenimentelor care precipită și facilitează EH (dacă „da” sau dacă „nu”) grad de dovezi III A

Caseta 1. Clasificarea în funcție de boala de bază care a condus la dezvoltarea EH:

Tip A – EH cauzată de IH acută; condiționată de necroze masive ale parenchimului hepatic:

- hepatita acută virală, alcoolică, medicamentoasă
- afectarea acută toxică a ficatului
- infecții generalizate cu afectarea ficatului (sepsis etc.)
- necroza acută hepatică la gravide
- ischemia acută a ficatului
- șoc chirurgical
- sindrom Budd-Chiari acut etc.

Tip B – EH cauzată de șuntul sau bypass-ul portosistemic (spontan sau chirurgical în absența insuficienței hepatice).

Tip C – EH în insuficiență hepatică cronică asociată cu ciroză hepatică (cu sau fără șunt portosistemic).

Notă: Manifestările clinice ale EH tip B și C sunt similare, iar tipul A se deosebește prin posibilitatea de asociere cu creșterea presiunii intracraniene și riscul hernierii cerebrale. Managementul EH tip A a fost descris de ghidurile recente ale ALF [62,63] și nu este subiectul acestui document.

Caseta 2. Clasificarea EH în funcție de severitatea manifestărilor.

În scopuri clinice și de cercetare se recomandă schema de gradare a EH după Criteriile West Haven (WHC) (tabel 1). Clasificarea servește pentru creșterea siguranței de evaluare și trebuie folosită.

Pentru alterarea severă a conștienței (EH avansată) se propune Scorul Glasgow al Comei (GCS) (tabel 2).

Tabelul 1

Criteriile West Haven (WHC) și descrierea clinică

WHC inclusiv EH min	ISHEN*	Descriere	Criterii sugestive	Comentarii
	Lipsește	Lipsa encefalopatiei la moment și în anamneză	Rezultate normale ale testelor	
Minimală	EH nemanifestă (EHN)	Testele psihometrice sau neuropsihologice de apreciere a vitezei/ funcției psihomotorii modificate sau modificări neurofiziologice fără disfuncție mentală evidentă clinic	Rezultate anormale ale testelor psihometrice sau neuropsihologice fără manifestări clinice	Lipsa criteriilor universale de diagnostic. Se folosesc standardele locale
Grad I		<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiența conștientizării triviale • Euforie sau anxietate • Scăderea capacității de concentrare a atenției; • Alterarea capacității de 	Deși orientarea în timp și spațiu este păstrată, pacienții prezintă unele devieri cognitive/comportamentale	Constatări clinice, de obicei, nereproducibile

		efectuare a operațiilor matematice simple (adunare, scădere) • Dereglarea ritmului de somn		
Grad II	EH manifestă (EHM)	• Letargie sau apatie • Deorientare în timp • Modificări de personalitate evidente • Comportament inadecvat • Dispraxie • Asterixis	Deorientare în timp (cel puțin trei din următoarele sunt greșite: ziua săptămânii, data, luna, anotimpul, anul) ± alte simptome	Constatări clinice variabile dar reproductibile într-o oarecare măsură
Grad III		• De la somnolență până la semi-stupor • Răspund la stimuli • Stare de confuzie • Deorientare brutală • Comportament bizar	Deorientare și în spațiu (cel puțin trei din următoarele sunt greșite: țara, regiunea, orașul, strada) ± alte simptome	Constatări clinice reproductibile într-o oarecare măsură
Grad IV		Coma	Nu răspunde la stimuli dureroși	Stare comatoasă, de obicei, reproductibilă

Notă: Toate situațiile trebuie să fie în legătură cu insuficiența hepatică și/sau șuntul porto-sistemic.

EH minimală și EHN se definesc prin prezența semnelor test-depedente sau clinice de disfuncție cerebrală la pacienții cu BCDF în lipsa deorientării și asterixisului. Termenul „minimală” exprimă lipsa semnelor clinice, cognitive și alte ale EH. Termenul „nemanifestă” (în engl. „covert”) include EH minimală și EH de gradul I.

*ISHEN (*International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism*)

Tabelul 2

Glasgow Coma Scale (GCS)

Valori	1	2	3	4	5	6
Deschiderea ochilor	Nu deschide ochii	Deschide ochii ca răspuns la stimuli dureroși	Deschide ochii ca răspuns la adresare verbală	Deschide ochii în mod spontan	Nu este aplicabil	Nu este aplicabil
Funcții verbale	Nu produce sunete	Produce sunete care nu pot fi înțelese	Rostește cuvinte nepotrivite	Confuz, dezorientat	Orientat, conversează normal	Nu este aplicabil
Funcții motorii	Nu efectuează mișcări	Reacție extensorie la stimuli dureroși (răspuns tip decerebrare)	Flexie anormală la stimuli dureroși (răspuns tip decorticare)	Flexie /retragere la stimuli dureroși	Localizează stimulii dureroși	Execută instrucțiunile

Notă: Scorul conține trei grupuri de criterii: deschiderea ochilor, răspunsul verbal și motor. Aprecierea scorului se face prin suma valorilor la fiecare categorie. Suma de 15 puncte reflectă lipsa dereglărilor de cunoștință; în precomă – 14-11 puncte; somnolent – 10-9 puncte; coma profundă – 8-4 puncte. Cea mai mică sumă posibilă a GCS este 3 (coma profundă sau decesul), punctajul maximal este 15.

Caseta 3. Clasificarea EH în funcție de durată:

- *EH episodică*;
- *EH recurentă* – episoade de EH care apar la un interval de timp de 6 luni sau mai puțin;
- *EH persistentă* – modificări comportamentale permanente, care alternează cu episoade de EH manifestă.

Caseta 4. Clasificarea EH în funcție de existența factorilor precipitanți:

- *EH neprecipitată (spontană)* – apărută fără factori precipitanți;
- *EH precipitată* – dezvoltată în urma factorilor precipitanți (se specifică factorul precipitant). Factorii precipitanți pot fi identificați în aproape toate cazurile de EH episodică tip C și trebuie depistate în mod activ și tratate (tabel 3,4).

Caseta 5. Clasificarea EH în funcție de existența sau nu a insuficienței hepatice acute pe fundalul celei cronice (*acute-on-chronic liver failure - ACLF*) a fost sugerată recent [8]. Dar managementul, mecanismul și prognosticul diferă și această clasificare este încă în aria de cercetare.

Caseta 6. Descrierea episodului de EH conform factorilor de clasificare obligatorii.

Fiecare caz și episod de EH trebuie să fie descris și clasificat în funcție de toți **patru factori** (vezi *clasificarea EH*) și acesta trebuie repetat la intervale de timp relevante în funcție de situația clinică. Recomandările sunt sumarizate în tabelul 3.

Tabelul 3

Descrierea EH și exemplu clinic

Tipul	Gradul		Durata în timp	Spontană sau precipitată
Tip A	EH min	EHN (nemanifestă)	Episodică	Spontană
Tip B	Grad I			
Tip C	Grad II	EHM (manifestă)	Recurentă	Precipitată (de specificat)
	Grad III			
Tip D	Aria de cercetare			
Insuficiența hepatică acută și cronică	Managementul diferit, mecanismul și impactul de pronostic			

Notă: Pacientul cu EH trebuie caracterizat de un component al tuturor 4 coloane. Exemplu de descriere diagnostică a pacientului cu EH: „**EH, Tip C, Gradul 3, Recurentă, Precipitată de infecție a tractului urinar**”. Descrierea poate fi suplimentată cu clasificarea operativă, de exemplu cu Glasgow Coma Score.

C2.2. Factorii precipitanți ai EH

Tabelul 4

Factorii precipitanți ai EH și mecanismele de dezvoltare a EH

Factorul precipitant	Mecanismul dezvoltării EH
Hemoragia gastrointestinală	- hipovolemia, hipoxia, hipotensiunea reduc perfuzia hepatică și scad dezintegrarea amoniacului; - crește sinteza amoniacului în intestinul gros în rezultatul hidrolizei sângelui de către microflora intestinală.
Infecțiile	- sunt importante endotoxemia, creșterea catabolismului proteic și apariția hiperamoniemiei; - acidoza metabolică inhibă dezintegrarea amoniacului prin ciclul ornitinic.
Paracenteza masivă	- hipovolemia reduce perfuzia hepatică și scade inactivarea hepatică a amoniacului; - se adaugă și hipopotasiemia, care comportă și mecanismul renal al hiperamoniemiei.
Tratamentul diuretic agresiv	- se produc aceleași mecanisme ca și în cazul paracentezei; în plus, unele diuretice (mai ales tiazidele) inhibă dezintegrarea amoniacului în ciclul ornitinic.
Preparate psihotrope	- efect neurosupresiv direct.
Consumul de alcool	- efect neurosupresiv direct.
Abuzul de proteine	- crește producția de amoniac în intestinul gros
Constipația	- favorizează creșterea florei intestinale amoniogene
Operația de anastomoză portocavă	- înlăturarea ficatului din procesul de dezintoxicare.
Intervențiile chirurgicale	- pot condiționa dezvoltarea EH prin sporirea catabolismului proteic și prin acțiunea neurosupresivă a anesteziacelor generale.

Tabelul 5

Factorii precipitanți ai EH manifeste în ordinea descreșterii frecvenței

Modificat de Strauss E, da Costa MF. The importance of bacterial infections as precipitating factors of chronic hepatic encephalopathy in cirrhosis. Hepato-gastroenterology 1998;45:900-904.

<i>EH episodică</i>	<i>EH recurentă</i>
Infecții*	Deregări hidro-electrolitice
Hemoragii gastrointestinale	Infecții
Tratament diuretic abuziv	Nedeterminat
Deregări hidro-electrolitice	Constipații
Constipații	Tratament diuretic abuziv
Nedeterminat	Hemoragii gastrointestinale

* Mai multe serii de cazuri recente nepublicate confirmă rolul dominant al infecțiilor.

C.2.3. Screening-ul EH

Caseta 7. Puncte de reper vizând screeningul EH [1]

- nu este recomandat în populația generală;
- poate fi aplicat screeningul EH minimale/ nemanifeste la pacienții cu CH pentru a prognoza dezvoltarea EH manifeste;
- diagnosticul și gradarea EH min și EH nemanifestă poate fi efectuat cu ajutorul *testelor psihometrice* și neurofiziologice, care trebuie executate de către examinatori instruiți, care să respecte scenariul procedurii
- se recomandă folosirea a *cel puțin două teste*, în funcție de disponibilitate, unul dintre care să servească ca control;
- din motive de cost eficiență testările pentru EH min și EH nemanifestă pot fi utilizate *la pacienții care vor avea cel mai mare beneficiu de la testare*, cum ar fi cazurile de scădere semnificativă a calității vieții sau angajarea la serviciu care necesită siguranță publică.

Screening-ul EH la pacienți cu bolile hepatice cronice de către medicul de familie și de către medicul specialist

Intervențiile și procedurile diagnostice	Frecvența
Controlul la medic de familie, cu evaluarea dereglărilor de conștiință, motorii, intelectuale, de comportament	3-4 ori/an, în funcție de evoluția clinică
Evaluarea encefalopatiei nemanifeste prin teste psihometrice	3 ori/an
Alte examinări recomandate pentru monitoring al pacientului cu CH (vezi PCN Ciroza hepatică la adult)	2-3 ori/an

C.2.4. Conduita pacientului cu EH

C.2.4.1. Anamneza în EH

Caseta 8. Repere în evaluarea antecedentelor personale

- cunoașterea existenței patologiei ficatului, acute sau cronice;
- anamnezicul de EH suportată în trecut;
- prezența factorilor precipitanți (vezi C.2.2.)

C.2.4.2. Examenul clinic

Caseta 9. Sindroamele principale în EH:

În EH tabloul clinic reprezintă asocierea de semne a 3 sindroame principale:

- 1) sindromul de tulburări neuropsihice (EH propriu) (vezi caseta 10);
- 2) sindromul insuficienței hepatocelulare, acute sau cronice (vezi caseta 11);
- 3) sindromul de hipertensiune portală (vezi caseta 12).

Caseta 10. Tulburări neuropsihice în EH

- **Tulburări de conștiință:** inversarea ritmului de somn, somnolență, semistupor, stupor, comă.
- **Tulburări de intelect:** de la tulburări minime pînă la imposibilitatea de executat operații aritmetice simple, de desenat sau de construit din bețe de chibrit figuri simple (un romb, o stea etc.), dezorientare în timp și în spațiu, tulburări de atenție și de memorie.
- **Tulburări de comportament:** apatie, agitație, agresivitate, excitabilitate, iritabilitate, anxietate, euforie sau depresie, comportament neadecvat, bizar, excentric.
- **Tulburări neurologice:** tremor, tulburări de coordonare, ataxie, apraxie, tulburări de scris, tulburări de mers, asterixis (flapping tremor), dizartrie, vorbire monotonă, hipo- sau hiperreflexie, reflexe patologice (Gordon, Jucovski etc.), mioclonie, rigiditate musculară, hiperventilație, rigiditate de decerebrare (membrele în extensiune), fenomene oculocefalice, dispariția răspunsurilor motorii la excitanții dureroși, în faza terminală: midriază (dilatarea pupilelor), lipsa reacției pupilei la lumina, lipsa reflexelor corneale, mioclonie generalizată, plegia sfincterelor, stop respirator.

Stadiul EH se evaluează în funcție de expresivitatea tulburărilor neuropsihice (tabelul 1,2)

Caseta 11. Sindromul insuficienței hepatocelulare

- **Mirosul hepatic** (foetor hepaticus) se simte la respirația pacientului. La fel miroase și transpirația, urina, masele vomitive ale bolnavului. Cauza mirosului hepatic este dezechilibrul aminoacizilor în patologia hepatică severă, cu acumularea aminoacizilor aromatici și a produsului metabolismului proteic – metilmercaptan. În caz de comă hepatică endogenă, mirosul poate fi comparat cu cel al ficatului proaspăt, iar în caz de comă hepatică exogenă – cu mirosul de sulf sau de fructe răcoapte.

- **Stigmele hepatice:**

Steluțele vasculare (angioame vasculare) pot fi unice sau multiple cu dimensiuni de la câțiva milimetri pînă la 2 cm și mai mult. La compresiune dispar ramificațiile radiale și se observă pulsația centrală, care dispare și ea la o compresiune mai îndelungată. Steluțele vasculare se situează pe gît, față, umeri, mîini, torace, spate. Pot fi și pe mucoasa palatului dur, a faringelui, mai rar pe cea nazală. Odată cu ameliorarea stării bolnavului, se reduc și angioamele vasculare, care pot să și dispară. Ca mecanism de formare a lor este considerată creșterea conținutului de hormoni estrogeni în sînge sau activarea substanțelor vasoactive: histamină, bradikinină; modificare a sensibilității receptorilor vasculari către aceste substanțe.

Eritemul palmar și plantar se înregistrează cu o frecvență de circa 75% la bolnavii cu ciroză hepatică.

Reprezintă o hiperemie simetrică, în pete, a palmelor și a plantelor în regiunile tenară și hipotenară. Este posibilă și hiperemia vîrfurilor degetelor. La compresiune, eritemul devine mai pal. Acest simptom se explică prin anevrismele arteriovenoase.

Unghiile albe deseori se combină cu pielea „de pergament”, care are aspect îmbătrînit, zbîrcită, este uscată, atrofică, de culoare gălbuie. Aspectul tegumentelor este mai reprezentativ pe torace, pe obraji, după urechi, pe mâini, pe degete și este mai exprimat în caz de expunere la soare.L

Limba netedă și roșietică și helioza angulară (fisuri ale comisurii labiale) sunt caracteristice cirozei hepatice. Limba este puțin tumefiată, cu amprente dentare, brăzdată de fisuri. Aceste manifestări pot fi condiționate de staza venoasă și de avitaminoză. Deseori limba hepatică se asociază cu buze caracteristice – roșii, netede, „de lac”

- **Ginecomastia** la bărbați, combinată cu atrofia testiculară reflectă dereglările endocrine, cauzate de tulburarea metabolismului estrogenilor în ficatul afectat sau de reducerea sintezei de testosteron; la femei – atrofia glandelor mamare, dereglări ale ciclului menstrual

- **Sindromul hemoragic**: epistaxis, gingivoragii, erupții peteșiale, echimoze, hematoame subcutanate, hemoragii gastrointestinale, hemoroidale.

- **Ictericitatea** sclerelor, a mucoaselor, a pielii.

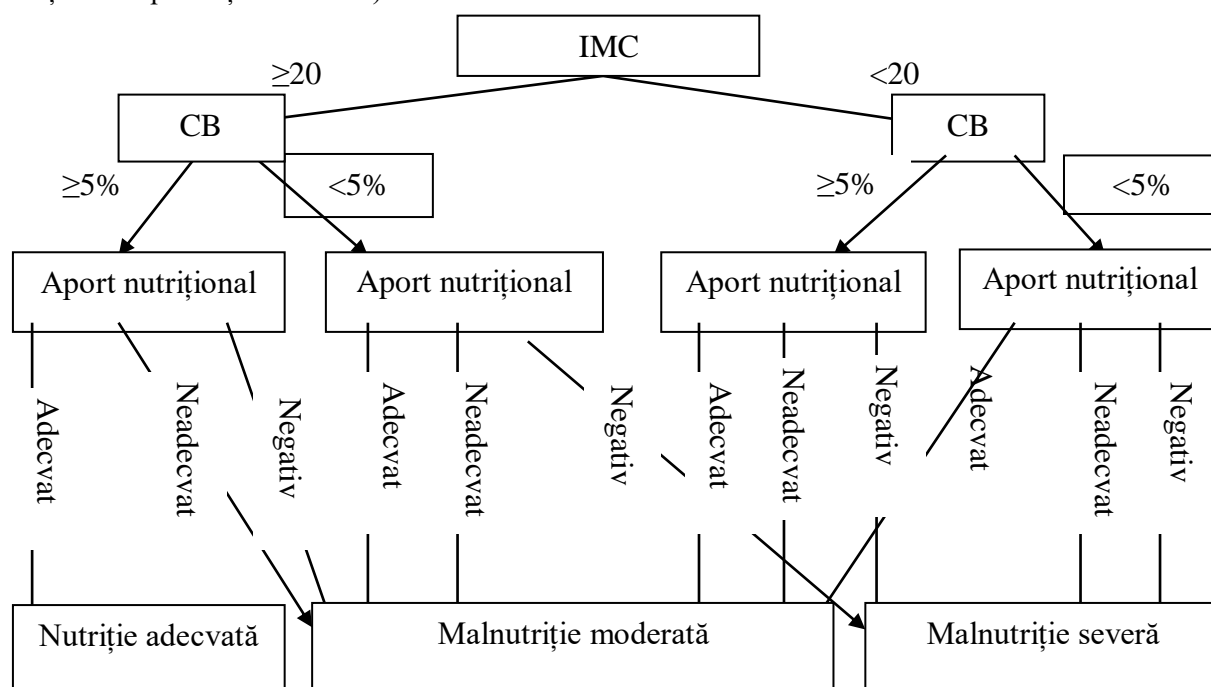
- **Sindromul edematos-ascitic** este o manifestare vizibilă a hipertensiunii portale și a lezării parenchimului hepatic. În cazurile de compresiune a venei cave inferioare, de rînd cu ascita, se observă și edemul membrelor inferioare și al scrotului.

Caseta 12. Sindromul de hipertensiune portală

- Venele dilatate ale peretelui abdominal anterior reprezintă anastomoze între sistemul venos portal și cel al venelor cave inferioare și superioare. Anastomozele din jurul ombilicului au denumirea de „capul meduzei”. Prin colateralele situate cranian de ombilic, sîngele portal nimereste în vena cavă superioară, iar prin colateralele situate mai jos de ombilic – în vena cavă inferioară. În cazurile cu bloc al circulației la nivelul venei cave inferioare, se dezvoltă colaterale între venele cavă inferioară și cea superioara, care se situează în regiunile laterale ale peretelui abdominal anterior.

- Ascita este o manifestare vizibilă a hipertensiunii portale și a lezării parenchimului hepatic. În cazurile de compresiune a venei cave inferioare, de rînd cu ascita, se observă și edemul membrelor inferioare și al scrotului.

Caseta 12-A. Aprecierea Statutului nutrițional (Schema RFH-GA pentru determinarea statutului nutrițional la pacienții cu ciroză.)



Notă: IMC – indicele masei corporale; CB – circumferința brațului

C.2.4.3. Investigații paraclinice

Caseta 13. Valoarea diagnostică a testărilor paraclinice pentru EH.

Nu există teste de laborator specifice numai EH. Testele recomandate se împart în două categorii:

1. **Teste relativ specifice:** (se pot modifica și în alte patologii) (caseta 14)
2. **Teste nespecifice** (exprimă modificări asociate EH și pot fi sugestive pentru afectarea funcției hepatice de sinteză și/sau de dezintoxicare) (caseta 16)

Caseta 14. Teste paraclinice relativ specifice pentru diagnosticul EH.

- **Hiperamoniemia** în sângele venos, poate fi utilă când nu a fost confirmată patologia hepatică și în lipsa altor cauze de dereglare a conștiinței. Valorile normale ale amoniemiei la un pacient cu EHM pune la îndoială diagnosticul de EH. Hiperamoniemia separat nu are potențial de diagnostic, de stadializare și nu posedă valoare de prognostic la pacienții cu EH și BCDF.
- **Teste psihometrice** apreciază tulburările neuropsihice minimale, la stadiile nemanifeste ale EH, dar se modifică și în encefalopatii de altă genă. (caseta 15).
- **Traseul EEG** se corelează bine cu severitatea EH. În funcție de stadiul EH se depistează încetinirea activității ritmului alfa de diferită intensitate și apariția activității gama și omega. Sensibilitatea EEG pentru aprecierea EHL este joasă – circa 30%. Modificările EEG survin precoce în dezvoltarea EH, chiar înainte de instalarea tabloului clinic bine conturat. Prezența lor sugerează diagnosticul EH, dar nu sunt specifice, întrucât pot fi regăsite în uremie, hipercapnie, în deficitul de vitamină B₁₂ și în hipoglicemie.
- **Potențiale evocate encefalice.** Cea mai sensibilă pentru depistarea EH nemanifeste este metoda potențialelor vizuale provocate P-300 (sensibilitatea circa 80%) [1,10,35].
- **Aprecierea nivelului crescut al ribonucleazelor serice** și al raportului dintre formele acide/alcaline ale acestor enzime.
- **Indicele Fisher** (raportul dintre suma aminoacizilor cu lanț lateral ramificat și suma aminoacizilor aromatici, norma 3-4,5) scade în EH până la 1,0 sau mai puțin.
- **Metodele imagistice cerebrale** se utilizează cu scop de diagnostic diferențial cu patologia cerebrală vasculară sau cu formațiuni de volum etc. (mai ales la pacienții în precoma și coma):
 - o **Computer tomografia cerebrală** în EH evidențiază întotdeauna un edem cerebral generalizat sau localizat, un grad de atrofi cerebrală, chiar în condițiile unei ciroze bine compensate.
 - o **Rezonanța magnetică nucleară** este superioară computer tomografiei cerebrale pentru evidențierea edemului cerebral și pentru evaluarea conținutului în apă a substanței cerebrale.
 - o **Spectroscopia cu rezonanță magnetică.** Metodă foarte sensibilă în depistarea EH nemanifeste și utilă pentru aprecierea gradului de EH.

Caseta 15. Teste psihometrice utilizate în diagnosticul EH nemanifeste/ minimale.

- Testul de unire a cifrelor (testul Reitan) – test de conectare mecanică a primelor 25 de numere care trebuie efectuat în maxim 40 de secunde. Orice depășire caracterizează encefalopatie (Anexa 3)
- Testul de conturare a figurilor punctate.
- Testul de construire din bețe de chibrit a figurilor simple geometrice.
- Proba de scris. Modificările esențiale de scris, imposibilitatea de a desena sau de a construi figuri simple geometrice apar în stadiile tardive ale EH (stadiile II-III) concomitent cu apariția flapping tremorului.

Caseta 16. Teste paraclinice nespecifice utilizate în diagnosticul EH.

(exprimă modificări asociate EH și pot fi sugestive pentru afectarea funcției hepatice de sinteză și/sau de dezintoxicare)

- Albumina
- Teste de coagulare
- Amoniac seric
- PCR
- TSH
- Echilibrul acido-bazic
- Aminotransferazele
- Ionograma serică (K, Na, Mg, Ca, P)

- Enzimele de colestază
- Bilirubina
- Hemoleucograma

C.2.4.3.1. Scheme de investigații paraclinice

Caseta 17. Lista de intervenții și de proceduri diagnostice la nivel de asistența medicală primară

• Teste și proceduri diagnostice pentru confirmarea CH și a gradului de insuficiență hepatică (*conform PCN Ciroza hepatică compensată la adult*)

Plus

Obligatoriu:

- Evaluarea encefalopatiei, clinic.

Recomandabil:

- Evaluarea encefalopatiei prin teste psihometrice (testul de unire a cifrelor, testul de scris).
- Valoarea punctajului după scara de apreciere a stării de conștiență Glasgow.

Caseta 18. Lista de intervenții și de proceduri diagnostice la nivel consultativ specializat

Teste și proceduri diagnostice pentru confirmarea CH și a gradului de insuficiență hepatică (*conform protocolului clinic național Ciroza hepatică compensată la adult*)

Plus

Obligatoriu:

- Evaluarea encefalopatiei clinic.
- Potasiul, Sodiul.
- Ureea, Creatinina
- Amoniac seric
- PCR
- TSH

Recomandabil:

- Testări psihometrice (testul de unire a cifrelor, testul de scris).
- Valoarea punctajului după scara de apreciere a stării de conștiență Glasgow.
- EEG.
- EcoEG.
- Tomografia computerizată cerebrală (pentru diagnosticul diferențial).
- Rezonanța magnetică nucleară cerebrală (pentru diagnosticul diferențial).
- Consultația neurologului (pentru diagnosticul diferențial).

Tabelul 7

Lista intervențiilor și procedurilor diagnostice obligatorii la nivel de staționar

Intervențiile și procedurile diagnostice	Frecvența
Intervenții și proceduri diagnostice pentru confirmarea CH și monitorizarea insuficienței hepatice conform PCN Ciroza hepatică compensată la adult PLUS	
Evaluarea encefalopatiei prin metode clinice și/sau psihometrice	1 în zi
Potasiul, Sodiul	O dată în 2-3 zile
Ureea, creatinina	O dată în 2-3 zile
Amoniac seric	1-2 ori, în funcție de evoluția clinică
PCR	1-2 ori, în funcție de evoluția clinică
TSH	O dată, în funcție de evoluția clinică

Lista intervențiilor și procedurilor diagnostice recomandabile la nivel de staționar

Intervențiile și procedurile diagnostice	Indicații
Intervenții și proceduri diagnostice pentru <i>confirmarea CH și monitorizarea insuficienței hepatice</i> conform PCN Ciroza hepatică compensată la adult	
PLUS	
Testări psihometrice (testul de unire a cifrelor, testul de scris etc.)	Depistarea precoce a EH
Valoarea punctajului după scara de apreciere a stării de conștiență Glasgow	Aprecierea gradului de inhibare a stării de conștiență în EH, stadiile III și IV
EEG	Confirmarea și aprecierea gradului de encefalopatie
EcoEG	Diagnosticul diferențial al genezei encefalopatiei
Tomografia computerizată cerebrală	Diagnosticul diferențial al genezei encefalopatiei
Rezonanța magnetică nucleară cerebrală	Diagnosticul diferențial al genezei encefalopatiei
Consultația neurologului	Diagnosticul diferențial al genezei encefalopatiei
Dozarea amoniemiei	Diagnosticul diferențial al genezei encefalopatiei

C.2.4.4. Diagnosticul diferențial**Caseta 19. Diagnosticul diferențial al EH**

Encefalopatia hepatică este un diagnostic de excludere. Simptomatologia neuropsihică a EH necesită excluderea altor cauze de encefalopatie:

- Tulburări metabolice
 - oHipoglicemie
 - oDezechilibru electrolitic
 - oUremie
 - oHipercapnie de diferite etiologii
 - oCetoacidoză diabetică sau de alte etiologii
 - oHiperamoniemie nonhepatică (tulburare congenitală a ciclului ureogenetic, sindrom Rey)
 - oÎn endocrinopatii: hipotiroidism, boala Addison etc.
- Encefalopatii toxicomedicamentoase
 - oAlcoolice: intoxicații acute, sindrom de servaj, sindrom Wernicke-Korsakoff
 - oIntoxicații medicamentoase: anxiolitice, barbiturice etc.
 - oIntoxicații cu droguri psihoactive
 - oIntoxicații cu metale grele etc.
- Leziuni neurologice intracraniene:
 - oAccidente cerebrale vasculare
 - oFormațiuni de volum (tumori, abcese)
 - oEncefalite, meningite etc.
- Dereglări neuropsihiatrice

Diferențierea EH de alte cauze de dereglare a conștienței poate fi dificilă la pacienții cu CH, cu atât mai mult cu cât CH poate coexista cu alte afecțiuni neuropsihice. Prezența semnelor neurologice de focar nu sunt caracteristice EH. În favoarea diagnosticului pozitiv de EH este ameliorarea disfuncției cerebrale, după procedurile de evacuare colonică, după administrare de lactuloză.

Diagnosticul diferențial al EH

<i>EH manifestă sau stare confuzională acută</i>	
Diabetică	(hipoglicemie, ketoacidoză, hiperosmolară, acidoză lactică)
Alcoolică	(intoxicație, Wernicke)
Medicamentoasă	(benzodiazepine, neuroleptice, opioizi)
Neuroinfecții	
Tulburări electrolitice	(hiponatriemie și hipercalcemie)
Epilepsie nonconvulsivă	

Tulburări psihiatrice	
Accident vascular intracranian	
Stres medical sever	(insuficiență de organe și inflamație)
Alte situații	
Demenție	(primară și secundară)
Leziuni cerebrale	(traumatice, neoplasmice, hidrocefalie)
Apneea obstructivă nocturnă	

Notă: Hiponatriemia și sepsisul ambele pot produce encefalopatie și pot precipita EH prin interacțiuni patofiziologice. În stadiile avansate de ciroză hepatică encefalopatia uremică și EH pot coexista.

Tabelul 10

Diagnosticul diferențial al encefalopatiei hepatice

Semnele clinice	Encefalopatia hepatică	Sindromul Wernicke	Delirul alcoolic	Hematomul subdural
Semn tipic	Asterixis	Nistagmus	Halucinații	Dureri la percuția
Anamneză	Factori precipitanți	Alcoolism + alimentație insuficientă	Abstenență îndelungată	Traumatism (poate fi amnezic)
Dezorientare în spațiu și în timp	Apare la sfârșitul stadiului II	Deseori apare la debut	Pronunțată	Variat
Comportament	Liniștit, în stadiul III – agresiv	Liniștit-apatic	Agitație pronunțată	Variat
Halucinații	Foarte rar	-	++++	-
Fobie	-	-	+++	-
Motorică	Încetinită	Necoordonată, mai ales în timpul mersului	Agitație motorie pronunțată	Depinde de localizare Sindrom de leziune în focar
Tremor	Asterixis	-	De amplitudine	
Vorbire	Încetinită	Fără modificări	Rapidă	
Semne oculare	-	Nistagmus, pareză oculară	-	Nistagmus, pareză oculară
Convulsii	-	-	++++	+

C.2.4.5. Diagnosticul pozitiv de EH

Caseta 19. Diagnosticul pozitiv de EH.

Diagnosticul pozitiv de EH se bazează pe asocierea unui context sugestiv de factori declanșatori, existența unui tablou clinic de encefalopatie (tulburări psihice și tulburări neurologice), la care examenul clinic obiectiv și investigațiile minimale permit stabilirea diagnosticului de ciroză sau atestă existența șunturilor porto-sistemice. Până în prezent nu există semne clinice și de laborator specifice pentru EH. Diagnosticul final trebuie acceptat numai în urma unui diagnostic diferențial minuțios, care va elimina alte cauze de encefalopatie - metabolice, endocrine, neurologice.

Fiecare episod de EH trebuie să fie descris incluzând 4 factori obligatorii (vezi tabelul 3).

C.2.4.6. Criteriile de spitalizare

Caseta 20. Criterii de spitalizare

EH, stadiile II-IV
EH, stadiile II-IV
EH apărută după hemoragie gastrointestinală
EH apărută după intervenții chirurgicale
EH apărută pe fundalul infecțiilor

C.2.4.7. Tratamentul EH

Caseta 21. Principii generale de tratament al EH.

În cele mai multe cazuri EH este un proces potențial reversibil, după o dietă specială și tratament adecvat, semnele EH pot să dispară. Complexul de măsuri curative în EH include:

- identificarea și înlăturarea factorilor declanșatori;
- măsuri generale (dieta corespunzătoare);
- tratament medicamentos.

Caseta 22. Obiectivele tratamentului EH.

• Identificarea, înlăturarea și controlul adecvat al factorilor precipitanți (vezi C.2.2.).

Manifestările clinice ale EH încetează după suprimarea hemoragiei digestive, lichidarea focarului de infecție, a anemiei, normalizarea echilibrului electrolitic și restituirea volumului de sânge circulant, reducerea aportului de proteine în alimentație etc.

• Combaterea hiperamoniemiei:

○Reducerea amoniogenezei și absorbției enterale:

- ♣ Regim dietetic hipoproteic de scurtă durată, în cazul intoleranței la proteine –înlocuirea acestora cu proteine vegetale. Substituție de albumină pe cale enterală, aminoacizi.
- ♣ Îndepărtarea florei intestinale amoniogene.

○Îndepărtarea amoniului tisular.

• Îmbunătățirea neurotransmiterii.

C.2.4.7.1. Măsurile generale de tratament în EH

Caseta 23. Măsuri generale în tratamentul EH.

În stadiile avansate de EH (EH gr. III-IV) se recomandă repausul la pat, la respectarea căruia scade producția amoniacului în mușchi. La ameliorarea stării clinice, regimul la pat nu este recomandat, deoarece are loc atrofia musculară și crește catabolismul proteic al mușchilor. În scopul reducerii amoniemiei, în special în EH cauzată de hemoragie digestivă, este indicată evacuarea conținutului colonului și asigurarea tranzitului intestinal.

Caseta 24. Evacuarea conținutului intestinal în tratamentul EH.

Evacuarea conținutului intestinal contribuie la reducerea amoniogenezei. Există două modalități de evacuare a conținutului colonic:

- *Clisme evacuatorii* (obligator în EH după hemoragii gastrointestinale)
- *Laxative*. Dizaharidele neabsorbabile (lactuloză/lactitol) sunt preferabile, deoarece nu provoacă pierderi mari de electroliți.

Combaterea constipației și asigurarea unui tranzit intestinal normal este o măsură cu efect profilactic pentru EH.

Caseta 25. Recomandări de nutriție (conform ghidurilor EASL, AASLD - 2014, ISHEN – 2013, ESPEN 2020)

- Toți pacienții cu EH trebuie să fie evaluați din punct de vedere al statutului nutrițional prin colectarea anamnezicului alimentar detaliat, al datelor antropometrice și forței musculare.
- Aportul energetic în 24 ore trebuie să fie 35-40 kcal/kg masă corporală ideală.
- Aportul de proteine nu trebuie restricționat la pacienții cirofici cu EH, deoarece acesta crește catabolismul proteic.
- Alimentația hipoproteică trebuie evitată, cu excepția perioadei foarte scurte la pacienții cu hemoragii gastrointestinale până la stabilizare.
- Aportul proteinelor trebuie să fie 1,5 g/kg/zi.
- La pacienții cirofici care prezintă intoleranță la proteine, trebuie administrate proteinele de origine vegetală sau AALR (0,25 g/kg/corp) pentru facilitarea aportului adecvat de proteine.
- Sunt preferabile proteinele vegetale și din lactate.
- Mesele mici sau suplimentele nutriționale lichide se distribuie pe parcursul zilei și seara înainte de somn se recomandă a fi luată o gustare.
- Suplimentarea cu AALR perorali permite aportul recomandat de azot la pacienții cu intoleranță la proteinele dietetice.

- Dieta cu conținut zilnic de fibre 25-45 g trebuie încurajată.
- La pacienții cu EH minima, suplimentele nutriționale orale trebuie utilizate atunci, îndeplinind obiectivele de alimentare nu pot fi ajustate numai prin nutriția orală.
- La pacienții cu EH severă hiperacută și amoniac seric arterial crescut, care prezintă risc de edem cerebral, suportul proteic nutrițional poate fi amânat timp de 24-48 ore până la o hiperamoniemie controlată. La inițierea administrării de proteine, amoniacul seric arterial trebuie monitorizat în scopul asigurării unei creșteri patologice aparente.
- Suplimentele orale pe termen lung, cu AALR (0,25 g/kg) sunt indicate la pacienții cu ciroză hepatică (inițiată la EH grad minim) pentru ameliorarea supraviețuirii și calității vieții.
- La pacienții cu CH, micronutrienții necesită administrații pentru tratamentul deficiențelor confirmate sau suspectate clinic.
- La pacienții cu ascită, este recomandat un aport dietetic moderat de Sodiu (60 mmol/zi), o monitorizare atentă necesită aportul scăzut de Na.

Caseta 26. Alimentația specială în caz de EH, stadiile III, IV.

Pentru prevenirea catabolismului proteic endogen rația calorică trebuie să fie 1500-2000 de kcal/zi prin alimentație orală, prin sonda nazogastrică sau parenterală.

Alimentația prin sondă nazogastrică cu amestecuri speciale asigură necesarul energetic, proteic, glucidic, lipidic și de minerale. Se începe alimentația cu doze mici 30 ml/oră, crescând cu 10 ml, la fiecare 6 ore, până la 125 ml/oră. Sunt recomandate amestecurile cu conținut minim, doar 2% de aminoacizi aromatici și cu conținut majorat (până la 50%) aminoacizi cu lanț ramificat, care sunt recomandate pacienților cu insuficiență hepatică și cu encefalopatie hepatică.

Alimentația parenterală:

- Glucozum (soluție de 20-40%) se utilizează cu scop energetic (4 kcal/g).
- Aminoacizii asigură 4 kcal/g. O particularitate a soluțiilor de aminoacizi pentru bolnavii cu EH este cantitatea redusă de aminoacizi aromatici (fenilalanina, tirozina) și a metioninei, dar cu creșterea conținutului de Arginină (6-10 g/l) și a aminoacizilor esențiali cu lanț ramificat (valina, leucina, izoleucina – 43, 2 g/l): Aminoplasma-Hepa* 10%, Hepasol Neo* etc.
- Sol. Albuminum 1, 5 g/kg pe zi, în scopul ameliorării evoluției EH, îndeosebi cu epizod acut.
- Dizaharidele non-absorbabile (administrare oral sau rectal) la pacienții cu stare mentală redusă sunt recomandate în calitate de terapie de prima linie.
- Emulsiile lipidice, de asemenea, reprezintă substraturi energetice. Trigliceridele cu lanț mediu duc la restabilirea funcției hepatocitelor, măresc viteza de utilizare a trigliceridelor, asigurând eliminarea energiei.

C.2.4.7.2. Tratament medicamentos în EH

Caseta 27. Tratamentul medicamentos în EH manifestă și EH nemanifestă

Tratamentul EH manifeste este acceptat ca necesar, iar necesitatea tratamentului EH nemanifeste este încă discutabilă.

Tratamentul episodului de EH manifestată. O parte componentă a managementului EH este și tratamentul medicamentos specific. În EH se utilizează întreg complexul de măsuri, orientate spre menținerea funcțiilor vitale. După episodul de EH manifestă este recomandată profilaxia secundară [1].

Transplantul de ficat este unica soluție pentru bolnavii cu EH rezistentă la tratament și pentru insuficiența hepatică fulminantă.

Tratamentul EH minimale și EH nemanifestate. Tratamentul EH minimale și nemanifestate, de rutină nu este recomandat, cu excepția unor cazuri speciale. Excepții pot servi unele cazuri de EH nemanifestată (grad I după West Haven criteria) când poate fi aplicat tratamentul aprobat pentru EH manifestă [1].

Caseta 28. Recomandări generale pentru tratamentul encefalopatiei hepatice manifestate (EHM) episodice tip C [1]:

1. Episodul EHM (spontan sau precipitat) trebuie tratat în mod activ. (Grad de dovezi: II-2, A, 1)
2. Este recomandată profilaxia secundară după episodul de EHM. (Grad de dovezi I, A, 1)
3. Profilaxia primară medicamentoasă de prevenire a episodului de EHM nu este recomandată, cu excepția pacienților cu ciroză cu risc înalt cunoscut de dezvoltare a EH. (Grad de dovezi II-3, C, 2)
4. EHM recurentă rebelă la tratament, asociată cu insuficiența hepatică reprezintă indicație pentru

transplantul de ficat. (Grad de dovezi I)

Abordări specifice de tratament al EHM [1]:

Patru piloni de abordare pentru managementul EH (Grad de dovezi II-2, A, 1):

- Inițierea îngrijirii la pacienții cu starea de conștiință alterată. (Grad de dovezi II-2, A, 1)
- Trebuie depistate și tratate alte cauze alternative de afectare a statutului mental. (Grad de dovezi II-2, A, 1)
- Identificarea factorilor precipitanți și corecția lor. (Grad de dovezi II-2, A, 1)
- Inițierea tratamentului empiric al EH. (Grad de dovezi II-2, A, 1)

Tabelul 11

Clasificarea în baza mecanismului patogenic al preparatelor utilizate în tratamentul EH

Acțiunea patogenică a preparatelor	Preparatele
1. Remediile care combat hiperamoniemia:	
1.1. Preparatele, care inhibă sinteza amoniacului în intestin	Dizaharidele sintetice (<i>lactuloza</i> , lactitol) Antibacteriene (Rifaximinum) <i>Metronidazolom</i> , <i>Neomicinum</i> , *În prezent nu sunt recomandate din cauza toxicității sistemice Probiotice.
1.2. Preparatele, care stimulează metabolizarea amoniacului în ficat	L-Ornitin-L-aspartat , Ornitin- α -cetoglutaratum, L-carnitinum.
1.3. Preparate acceptorii de amoniu în sânge	Benzoatum natrium, Fenilacetatum natrium
2. Preparate, acțiunea cărora este îndreptată asupra proceselor de inhibiție din SNC	Flumazenilum Acidum glutamicum
3. Medicamente cu mecanisme complexe de acțiune	Aminoacizi cu lanțul ramificat (AALR), Enterosorbanți, (la necesitate) Suplimente ce conțin Zinc.
4. Substituent de dizaharide non-absorbabile	Polietilenglicolum

Caseta 29. Valoarea terapeutică dovedită și utilitatea diverselor medicamente în tratamentul EHM

Majoritatea medicamentelor nu au fost testate prin studii riguroase randomizate și controlate, și se utilizează în baza observațiilor circumstanțiale. Acești agenți includ dizaharidele nonabsorbabile (lactulozum) și antibioticele nonabsorbabile (rifaximinum). Alte preparate, ca aminoacizii cu lanț ramificat de administrare perorală (AALR), L-ornitin-L-aspartatum (LOLA) administrat intravenos, probioticele de asemenea au fost utilizate. În condiții de spital, medicamentele perorale pot fi administrate prin sonda nazogastrică atunci când există riscul de aspirație.

Caseta 30. Recomandări care vizează tratamentul EH (conform Ghidului de management al Encefalopatiei Hepatice, elaborat de EASL și AASLD, 2014) [1]:

- Identificați și tratați factorii precipitanți ai EH. (Grad de dovezi: II-2, A, 1)
- Lactulozum este prima alegere pentru tratamentul EHM episodice. (II-1, B, 1)
- Rifaximinum asociată tratamentului cu lactulozum posedă efect de prevenire a recurențelor de EHM. (I, A, 1)
- AALR per orali pot fi folosiți ca alternativă sau ca preparate adiționale în tratamentul pacienților nonresponsivi la terapia convențională. (I, B, 2)
- LOLA i/v poate fi folosit ca agent alternativ sau adițional în tratamentul pacienților nonresponsivi la terapia convențională. (I, B, 2)

Caseta 31. Sumarul recomandărilor referitor la administrarea micronutrienților la pacienții cu ciroză și EH (conform ghidului ISHEN, 2013) [9]

- CH decompensată sau prezența riscului crescut pentru malnutriție. (2A)
- Carențele vitaminice manifestate clinic trebuie tratate specific. (2A)
- Hiponatriemia trebuie întotdeauna corectată. (1A)
- Tratamentul de durată cu formule nutriționale care conțin mangan trebuie evitat. (2B)

Lista de intervenții și de servicii în tratamentul EH la etapa ambulator

Metode terapeutice	Indicații	Posologie	
<i>Tratament de bază</i>			
Identificarea și înlăturarea factorilor declanșatori ai EH	Toate cazurile de EH		
Recomandări de nutriție (vezi caseta 25, 26)	Toate cazurile de EH		
Dizaharide neabsorbabile: Lactulozum	EH nemanifestă	De rutină nu este recomandat. În cazuri speciale 30-60 ml/zi.	
	EH manifestă (gr. II-IV)	30-60-90 ml/zi (scopul – 2 scaune semisolide/zi)	
Antibiotice neabsorbabile sau puțin absorbabile	EH manifestă (gr. II-IV)		
		Rifaximinum*	400 mg – de 3 ori/zi, 7 zile
		Neomicinum** sau	1,0 de 3 ori/zi – 5 zile
		Metronidazolium**	250 mg – de 2 ori/zi, 7 zile **În prezent nu sunt recomandate din cauza toxicității sistemice
<i>Tratament recomandabil / adițional</i>			
Aminoacizi cu lanț ramificat	Adițional		
Argininum aspartatum per os	tratamentului de bază la pacienții nonresponsivi	1-2 g/zi (1-2 fiole buvabile)	
Metabolizarea amoniacului:	EH manifestă, adițional tratamentului de bază la pacienții nonresponsivi		
L-ornitină-L-aspartatum sau		18 g/zi – per os, 2 săptămîni. În caz de recurență 18 g/zi – timp de 6 luni	
Ademetioninum		400-1600 mg/zi, 2 săptămîni	
Enterosorbanți	În EH de orice grad	Doze standard, doar la necesitate.	
Vitamine gr. B (în caz de CH alcoolică, sau deficit confirmat de vitamine) 1. Tiaminum 2. Piridoxinum 3. Ciancobalaminum	Carențe de vitamine, EH la pacienții cu consum abuziv de alcool	Doze 1. 2,58-6,45 mg/zi, 2-4 săptămîni, 2-3 ori/an 2. 10-20 mg/zi, 2-4 săptămîni, 2-3 ori/an 3. 100 mcg/zi, s.c. 7 zile, apoi peste 2 zile 7 doze, apoi cîte o doză la fiecare 3-4 zile, timp de 2-3 săptămîni	

Notă: * preparatul nu este înregistrat în RM, dar recomandat de ghidurile internațional bazate pe dovezi

Lista de intervenții și de servicii în tratamentul EH la etapa staționar

Metode terapeutice	Indicații	Posologie
<i>Tratament de bază</i>		
Identificarea și înlăturarea factorilor declanșatori ai EH	Toate cazurile de EH	
Recomandări de nutriție (vezi caseta 25, 26)	Toate cazurile de EH	
Dizaharide neabsorbabile: Lactulozum	EH nemanifestă	De rutină nu este recomandat. În cazuri speciale 30-60 ml/zi.
	EH manifestă (gr. II-IV)	30-60-90 ml/zi (scopul – 2 scaune semisolide/zi)

Antibiotice neabsorbabile sau puțin absorbabile	EH manifestă (gr. II-IV)	
Rifaximinum* sau		400 mg – de 3 ori/zi, 7 zile
Neomicinum** sau		1,0 de 3 ori/zi – 5 zile
Metronidazolom**.		250 mg – de 2 ori/zi, 7 zile **. În prezent nu sunt recomandate din cauza toxicității sistemice
Tratament recomandabil / adițional		
Aminoacizi cu lanț ramificat	Adițional tratamentul de bază la pacienții nonresponsivi	
Arginină aspartat per os sau Soluții i/v cu conținut crescut de AALR		1-2 g/zi (1-2 fiole buvabile) 250-500 ml/zi perfuzii i/v sau 0.25 g/kg/zi per os
Metabolizarea amoniacului:	EH manifestă, adițional tratamentul de bază la pacienții nonresponsivi	
L-ornitină-L-aspartat sau		Inițial 20-40 g/zi (5 g/oră) – i/v Ulterior 18 g/zi – per os, 2 săptămâni În caz de recurență 18 g/zi, per os – timp de 6 luni
Ademetioninum		400-1600 mg/zi, 2 săptămâni
Enterosorbanți	În EH de orice grad	În caz de necesitate, doze standard
Vitamine gr. B (în caz de CH alcoolică, sau deficit confirmat de vitamine) 1. Tiaminum 2. Piridoxinum 3. Ciancobalaminum	Carențe de vitamine, EH la pacienții cu consum abuziv de alcool	Doze 1. 2,58-6,45 mg/zi, 2-4 săptămâni, 2-3 ori/an 2. 10-20 mg/zi, 2-4 săptămâni, 2-3 ori/ an 3. 100 mcg/zi, s.c. 7 zile, apoi peste 2 zile 7 doze, apoi câte o doză la fiecare 3-4 zile, timp de 2-3 săptămâni
Flumazenilum*	EH provocată de benzodiazepine	0,4-1 mg/zi, i.v

Notă: * preparatul nu este înregistrat în RM

Tabelul 14

Lista de intervenții și de servicii în tratamentul din secțiile de terapie intensivă al EH, stadiile III și IV

Etapele principale	Conținutul etapei
Măsurile generale	Repaos la pat în poziție <i>head-up</i> (30-40°) Monitoring al tensiunii arteriale, al pulsului, al diurezei etc. Cateterizarea venei centrale Sonda nazogastrică Clistere evacuatorii
Alimentația	
prin sonda nazogastrică	Regim hipoproteic până la stabilizare, apoi 1,2-1,5 g/kg/zi Amestecuri pentru bolnavii hepatici: Nutrihep, Frezubip-Hepa
sau/și parenteral	Sol. 5% de Glucosum, perfuzii i.v Soluții i/v cu conținut crescut de AALR Sol Albuminum 1, 5 g/kg pe zi, până la ameliorarea stării sau timp de 10 zile Emulsii lipidice
Identificarea și înlăturarea factorilor declanșatori ai EH	Combaterea hemoragiei, infecției, hipovolemiei, hipoalbuminemiei, coagulopatiei, corecție hidroelectrolitică, etc.
Reducerea hiperamoniemiei	
Scăderea producerii amoniacului	- Lactulozum 30-120 ml/zi prin sonda nazogastrică sau în clisme

în intestin	<ul style="list-style-type: none"> - Rifaximinum* – 400 mg de 3 ori/zi prin sonda nazogastrică **<i>Metronidazolom</i> – 250-750 mg/zi peroral. **<i>În prezent nu sunt recomandate din cauza toxicității sistemice</i> - Irigarea ortogradă a intestinului cu soluție de Manitolum (2000 ml - 10% pe zi prin sonda nazogastrică pînă la dispariția sângelui din masele fecale
Stimularea metabolizării amoniacului	<ul style="list-style-type: none"> - L-ornitina-L-aspartatum - Inițial 30 g/zi (5 g/oră) – i/v; Ulterior 18 g/zi – per os, 2 săptămîni, În caz de recurență 18 g/zi, per os – timp de 6 luni - Ornitina-α-cetoglutaratum*, în perfuzii i.v., 15-25 g/zi sau i.m 2-6 g/zi - L-carnitinum – per oral 1-3 g/zi - Sol Albuminum 1, 5 g/kg pe zi, - Soluții AALR - 250-500 ml/zi perfuzii i/v - Ademetioninum – 400-800 mg/zi, i.v. sau i.m - Sol. Acidum glutamicum 1% – 300-500 ml, în perfuzii i.v.

Notă: * preparatul nu este înregistrat în RM, utilizarea este admisibilă în cazuri argumentate.

- nu este recomandat în EH asociată cu insuficiența hepatică.

C.2.4.7.3. Suportul hepatic artificial

Caseta 32. Sisteme suportive hepatice extracorporale

Pentru ameliorarea funcției de detoxicare au fost create diverse *sisteme suportive hepatice extracorporale*, începînd cu hemodializa și cu plasmafereza și terminînd cu sistemele biologice și bioartificiale hibride, în care detoxicarea se realizează cu ajutorul hepatocitelor umane sau xenogenice (porcine etc.) și al absorbantilor (Albuminum, Căro activas etc.).

Dintre sistemele de detoxicare nonbiologice cele mai eficiente sunt:

- sistema de dializă cu albumină MARS (*Molecular Absorbents Recirculating System*);
- sisteme bazate pe principiul epurării prin hemodiabsorbție BioLogicDT;
- și prin hemodiabsorbție asociată plasmaferezei BioLogicDTPF.

Cu toate că sistemele suportive hepatice sunt eficiente pentru detoxicare, mai ales în cazuri de EH acută, ele au unele *dezavantaje majore* – absență sau potențial redus de suplinire a funcțiilor hepatice de sinteză și de metabolizare.

C.2.4.7.4. Intervențiile chirurgicale

Caseta 33. Metode chirurgicale în tratamentul EH

EH poate fi cauzată, la o parte dintre pacienți, de șuntul spontan portosistemic (splenorenal, gastrosplenic). Vizualizarea șuntului este posibilă prin tehnici ultrasonore sau angiografice. Șuntul spontan portosistemic poate fi înlăturat prin metode miniinvazive (ocluzie prin tehnici radiologice) sau prin intervenții chirurgicale.

Transplantul de ficat este unica metodă, pentru bolnavii cu EH rezistentă la tratament și pentru insuficiența hepatică terminală.

C.2.4.8. Profilaxia encefalopatiei hepatice

C.2.4.8.1. Profilaxia primară a encefalopatiei hepatice

Caseta 34. Profilaxia primară a encefalopatiei hepatice la pacienții cu CH vizează profilaxia factorilor declanșatori (hemoragiei digestive, evitarea consumului de alcool, tranchilizantelor, supradozării diureticelor, sanarea focarelor de infecție, luarea unei atitudini corecte în cazurile ce necesită corecție chirurgicală a hipertensiunii portale (TIPS), evitarea ad maximum, pe cât este posibil, a intervențiilor chirurgicale.

Profilaxia primară medicamentoasă de prevenire a episodului de EH manifestă nu este recomandată, cu excepția pacienților cu ciroză cu risc înalt cunoscut de dezvoltare a EH. (Grad de dovezi II-3, C, 2)

C.2.4.8.2. Profilaxia secundară a encefalopatiei hepatice

Caseta 35. Profilaxia secundară a EH este caracterizată de tratamentul profilactic al bolnavilor ce au suportat EH sau al celor cu EH ușoară pentru a preveni exacerbarea simptomelor. Tratamentul profilactic are o importanță majoră când este bine dirijat și are un raport cost/eficiență convenabil. [1]:

- Profilaxia factorilor declanșatori (vezi C.2.2.)
- După un episod inițial de EH este recomandată Lactuloza pentru prevenirea episoadelor recurente de EH. (Grad de dovezi II-1, A, 1)
- Rifaximina în asociere la tratamentul cu lactuloză este recomandată pentru prevenirea recurențelor de EH după al doilea episod de EHM. (Grad I, A, 1)
- Tratamentul profilactic de rutină (lactuloza sau rifaximina) nu este recomandat pentru prevenirea EH post-TIPS (Grad III, B, 1)
- În circumstanțele când factorii precipitanți (infecțiile, hemoragia variceală) pot fi bine controlați sau dacă funcția hepatică și statutul nutrițional s-au ameliorat, tratamentul profilactic poate fi întrerupt (Grad III, C, 2)

C.2.4.9. Supravegherea pacienților

Caseta 36. Acțiuni necesare de executat după spitalizarea pentru EH [1]:

A. Externarea din spital:

1. Echipa medicală trebuie să *confirme statutul neurologic înainte de externare* și să aprecieze gradul deficitului neurologic atribuit EH sau altor comorbidități neurologice în scopul planificării ulterioare a managementului. Trebuie informați cei care îngrijesc pacientul despre posibilitatea schimbării statutului neurologic și că necesitățile de tratament pot fi modificate.
2. *Factorii precipitanți* și de risc pentru EH trebuie *depistați*. Managementul clinic ulterior trebuie planificat în funcție de :
 - a. Potențialul de ameliorare a funcției hepatice (de exemplu hepatita alcoolică acută, autoimună, HCV);
 - b. Prezența șunturilor portosistemice largi (care pot fi cu risc de ocluzie);
 - c. Caracteristicile factorilor precipitanți (de exemplu prevenirea/ evitarea infecțiilor, hemoragiilor gastrointestinale, diuretice, constipații).
3. Trebuie *planificată consultația după externare* pentru ajustarea tratamentului și prevenirea reapariției factorilor precipitanți. Sunt necesare legături strânse cu familia pacientului, cu medicul de familie și alte persoane care sunt implicate la îngrijirea pacientului pentru o conduită adecvată a EH și prevenirea spitalizării repetate.

B. Profilaxia după externare:

1. *Informarea* pacientului și rudelor despre:
 - a. Efectele medicației (lactulozum, rifaximinum) și efectele secundare posibile;
 - b. Importanța aderenței la tratament;
 - c. Simptomele precoce ale EH recurente;
 - d. Ce trebuie de făcut în caz de recurență (de exemplu: administrare de laxative, măsuri de combatere a constipației) – pentru recurențele ușoare și adresarea la medicul de familie sau spitalizare – în caz de EH cu febră.
2. *Prevenirea recurenței*: boala hepatică de bază se poate ameliora cu timpul prin măsuri de nutriție sau specifice, dar, de obicei, pacienții care au avut EH manifestată au insuficiență hepatică avansată fără mare speranță de ameliorare funcțională și sunt adesea candidați pentru transplantul de ficat. Managementul complicațiilor cirozei hepatice (peritonita bacteriană spontană, hemoragia variceală) trebuie instituit în corespundere cu ghidurile existente. Prevenirea farmacologică secundară este menționată în caseta 35.
3. *Monitoringul manifestărilor neurologice* este necesar la pacienții care prezintă simptome de EH pentru ajustarea tratamentului și la pacienții cu EH anterioară pentru aprecierea prezenței și gradului EH minimale sau nemanifestate, sau semnelor de recurență a EH. Aprecierea funcțiilor cognitive depinde de datele normative locale. Evaluarea funcțiilor motorii trebuie să includă mersul.
4. *Implicațiile socioeconomice* ale EH persistente sau EH minimale, sau EH nemanifestate trebuie să fie foarte minuțioase. Acestea includ scăderea performanței de lucru, a calității vieții, creșterea

riscului de accidente. Acești pacienți deseori necesită suport economic și cheltuieli mari din partea sistemului de sănătate publică. Toate aceste măsuri trebuie incluse în planul de management obligatoriu.

5. *Punctul final al tratamentului* depinde de monitoringul aplicat și de specialist, dar cel puțin trebuie să acopere 2 aspecte:
 - a. performanța cognitivă (ameliorarea în cel puțin unul din teste) și
 - b. autonomia în activitățile cotidiene (abilități de bază și operaționale).
6. *Aspectul nutrițional*: scăderea ponderală cu sarcopenie poate agrava EH și, respectiv, prioritatea nutrițională este de a asigura necesarul proteic și energetic pentru a favoriza echilibrul azotat pozitiv și a crește masa musculară.
7. *Șuntul portosistemic*: ocluzia șuntului dominant poate ameliora EH la pacienții cu EH recurentă și funcție hepatică satisfăcătoare.

Tabelul 15

Supravegherea pacienților cu EH la medicul de familie

Intervențiile și procedurile diagnostice	Indicațiile	Frecvența
Intervențiile și procedurile diagnostice – conform protocolului clinic național <i>Ciroza hepatică compensată la adult</i>		
<i>Plus</i>		
<i>Obligator:</i>		
Control și examen clinic	Pacienți cu CH cu risc de dezvoltare a EH	3-4 ori/an sau mai frecvent (după caz)
Control și examen clinic	Pacienți cu CH care au suportat un episod de EH manifestă	3-4 ori/an sau mai frecvent (după caz)
Control și examen clinic	Pacienți cu CH care au suportat 2 și mai multe episoade de EH	4 ori/an sau mai frecvent (după caz)
<i>Recomandabil</i>		
Testări psihometrice	Riscul dezvoltării episodului de EH sau recurenței.	După caz

Tabelul 16

Supravegherea pacienților cu EH la medicul specialist

Intervențiile și procedurile diagnostice	Indicațiile	Frecvența
Intervențiile și procedurile diagnostice – conform protocolului clinic național <i>Ciroza hepatică compensată la adult plus</i>		
Obligator:		
Control examen clinic și/sau psihometric Potasiul, Sodiul, Ureea, Creatinina, amoniac, albumina, PCR, TSH	Pacienți cu CH cu risc de dezvoltare a EH	3 ori/an sau mai frecvent (după caz)
Control și examen clinic și/sau psihometric Potasiul, Sodiul, Ureea, Creatinina, PCR, Amoniac, albumina	Pacienți cu CH care au suportat un episod de EH manifestă	3-4 ori/an sau mai frecvent (după caz)
Control și examen clinic și/sau psihometric Potasiul, Sodiul, Ureea, Creatinina, PCR, Albumina, amoniac	Pacienți cu CH care au suportat 2 și mai multe episoade de EH	4 ori/an sau mai frecvent (după caz)
Recomandabil		
Testări psihometrice suplimentare	Pacienții cu risc de dezvoltare a EH sau care au suportat unul sau mai multe episoade de EH manifestă	După caz
Punctajul după Scorul Glasgow		
EEG		
Eco EG		
Tehnici imagistice cerebrale (TC, RMN, etc)		
Consultația neurologului		

C.2.5. Stările de urgență**Caseta 37. Stările de urgență în EH**

EH gradele III și IV, reprezintă stare de urgență

EH gradele III și IV, reprezintă indicație pentru spitalizare în secția de terapie intensivă

Intervențiile și procedurile diagnostice sunt reflectate în *tabelele 7-8*.

Lista de intervenții și de servicii în tratamentul, EH, stadiile III și IV, este reflectată în *tabelele 13-14*.

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALELE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOL

<p>D.1. Instituțiile de asistență medical primară</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - medic de familie; - asistentă a medicului de familie; - laborant cu studii medii sau/și medic de laborator <p>Aparate, utilaj necesare pentru confirmarea și pentru monitorizarea CH (vezi PCN <i>Ciroza hepatică compensată la adult</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> - materiale tipografice pentru efectuarea <i>Testului de unire a cifrelor (anexa 1)</i> <p>Medicamente necesare pentru tratament al CH (vezi PCN <i>Ciroza hepatică compensată la adult</i>)</p> <p>Lactuloză</p> <p>Rifaximinum** sau Metronidazolum (<u>În prezent nu este recomandat din cauza toxicității sistemice</u>)</p> <p>Aminoacizi (intern): 0.25 g/kg/zi</p> <p>Probiotice (ex. <i>FlorBiotic, EqBiota, LactoG, RotaBiotic, Opefera, Subtyl, Linnex, Enterol, etc.</i>)</p> <p>L-ornitina-L-aspartat, Ademetioninum</p>
<p>D.2. Secțiile/ instituțiile consultativ-diagnostice</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - gastroenterolog certificat;; - neurolog; - chirurg/gastrochirurg; - medic specialist în diagnostic funcțional; - imagist; - medic de laborator; - laborant cu studii medii; - asistente medicale. <p>Aparate, utilaj necesare pentru confirmarea și pentru monitorizarea CH (vezi PCN <i>Ciroza hepatică compensată la adult</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> - materiale tipografice pentru efectuarea <i>Testului de unire a cifrelor (anexa 1)</i> - acces pentru efectuarea examinărilor: EEG, EcoEG, TC, RMN cerebrale <p>Medicamente necesare pentru tratament al CH (vezi PCN <i>Ciroza hepatică compensată la adult</i>)</p> <p>Lactuloză</p> <p>Antibiotice neabsorbabile - Rifaximinum sau <i>Metronidazolum</i> (<u>În prezent nu este recomandat din cauza toxicității sistemice</u>)</p> <p>Aminoacizi (intern): 0.25 g/kg/zi</p> <p>L-ornitina-L-aspartat, Ademetioninum</p> <p>Enterosorbanți (la necesitate: Cărbo activas, Povidonum, Hidrogel cum acidum metilsiliconicum, Lignin hidrolizat).</p>
<p>D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secțiile de terapie ale spitalelor raionale, municipale</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - internist; - medic specialist în diagnostic funcțional; - medic specialist în ultrasonografie și în endoscopie; - medic-imagist; - asistente medicale; - laboranți cu studii medii; - medici de laborator; - acces la consultații calificate: gastroenterolog/hepatolog, neurolog, - nefrolog, endocrinolog, chirurg/gastrochirurg. <p>Aparate, utilaj necesare pentru confirmarea și pentru monitorizarea CH</p>

	<p>(vezi PCN <i>Ciroza hepatică compensată la adult</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> - materiale tipografice pentru efectuarea <i>Testului de unire a cifrelor (anexa 1)</i> <p>acces pentru efectuarea examinărilor: EEG, EcoEG, TC, RMN cerebrale</p> <p>Medicamente necesare pentru tratament al CH (vezi PCN <i>Ciroza hepatică compensată la adult</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Emulsii lipidice pentru alimentație parenterală. - Lactuloză. - Antibiotice non-absorbabile – Rifaximinum** sau <i>Metronidazolom</i> (În prezent nu este recomandat din cauza toxicității sistemice) - Tratament antibacterial, conform sensibilității culturilor, cu evitarea antibioticelor hepatotoxice și nefrotoxice - Sol. Albuminum 1,5 g/kg, pînă la ameliorarea clinică sau pentru 10 zile - Aminoacizi: Argininum aspartatum, L-ornitina-L-aspartat, Ademetioninum, Hepasol Neo*, sol. Aminoplasma Hepa* 10%, Albuminum, Acidum glutamicum, Ornitin-α-cetoglutarat**. - Sol. Clorură de potasiu 4%, sol. NaCl 0,9%, sol. Glucosum 5%. - Enterosorbanți (la necesitate: Cărbo activas, Povidonum, Hidrogelum cum acidum metilsiliconicum, Ligninum hidrolizatum)
<p>D.4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secțiile de gastrologie/ hepatologie ale spitalelor municipale și republicane</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - gastroenterolog/hepatolog; - medic specialist în diagnostic funcțional; - medic specialist în ultrasonografie și în endoscopie; - medic-imagist; - asistente medicale; - laboranți cu studii medii; - medici de laborator; - acces la consultații calificate: neurolog, nefrolog, endocrinolog, chirurg/gastrochirurg. <p>Aparate, utilaj necesare pentru confirmarea și pentru monitorizarea CH (vezi PCN <i>Ciroza hepatică compensată la adult</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> - materiale tipografice pentru efectuarea <i>Testului de unire a cifrelor (anexa 1)</i> <p>acces pentru efectuarea examinărilor: EEG, EcoEG, TC, RMN cerebrale</p> <p>Medicamente necesare pentru tratament al CH (vezi PCN <i>Ciroza hepatică compensată la adult</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Emulsii lipidice pentru alimentație parenterală. - Lactuloză. Antibiotice non-absorbabile - Rifaximinum sau <i>Metronidazolom</i> (În prezent nu este recomandat din cauza toxicității sistemice) - Tratament antibacterial, conform sensibilității culturilor, cu evitarea antibioticelor hepatotoxice și nefrotoxice - Sol. Albuminum 1,5 g/kg, pînă la ameliorarea clinică sau pentru 10 zile - Aminoacizi: Argininum aspartatum, L-ornitina-L-aspartat, Ademetioninum, Hepasol Neo*, sol. Aminoplasma Hepa* 10%, Albuminum, Acidum glutamicum, Ornitin-α-cetoglutarat**. - Sol. Clorură de potasiu 4%, sol. NaCl 0,9%, sol. Glucosum 5%. Enterosorbanți (la necesitate)

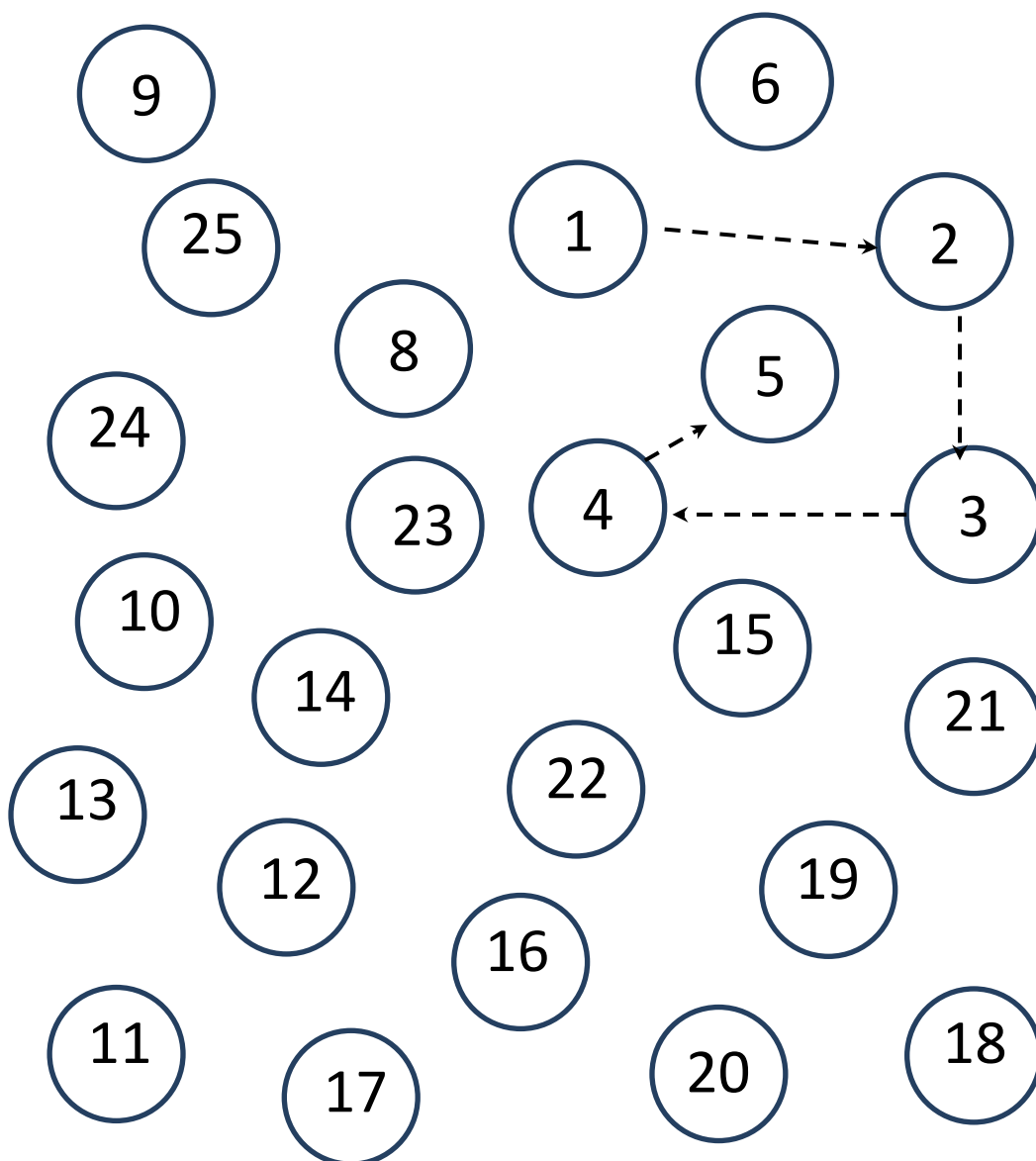
Notă: * medicament combinatie; ** medicamentul nu este înregistrat în RM


E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PCN

Nr.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1	A spori măsurile profilactice de prevenire a apariției, progresării și recidivelor de EH la pacienții cu CH	1.1 Ponderea pacienților adulți cu CH, cărora, în mod documentat, li s-a oferit informația (discuții, ghid al pacientului) despre factorii de risc pentru EH - de către <i>medicul de familie</i> , pe parcursul unui an (în%).	<i>Numărul pacienților adulți cu CH, cărora, în mod documentat, li s-a oferit informația (discuții, ghid al pacientului) despre factorii de risc pentru EH - de către medicul de familie, pe parcursul unui an x 100.</i>	<i>Numărul total de pacienți adulți cu CH, care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an.</i>
		1.2. Ponderea pacienților adulți cu CH, cărora, în mod documentat, li s-a oferit informația (discuții, ghid al pacientului) despre factorii de risc pentru EH - de către <i>medicul din staționar</i> , pe parcursul unui an (în%).	Numărul pacienților adulți cu CH, cărora, în mod documentat, li s-a oferit informația (discuții, ghid al pacientului) despre factorii de risc pentru EH - de către <i>medicul din staționar</i> , pe parcursul unui an x 100.	<i>Numărul total de pacienți adulți cu CH, care au efectuat tratament în staționar pe parcursul ultimului an.</i>
2	A ameliora depistarea EH în stadiile inițiale	2.1 Ponderea pacienților adulți cu CH diagnosticați la stadiile nemanifeste ale EH pe parcursul unui an (în%).	Numărul pacienților adulți cu CH diagnosticați la stadiile nemanifeste ale EH pe parcursul unui an x 100.	Numărul total de pacienți adulți diagnosticați cu EH (de orice grad), care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul unui an.
3	A spori calitatea examinării și tratamentului pacienților cu EH	3.1. Ponderea pacienților adulți cu EH, examinați și tratați conform recomandărilor din PCN <i>Encefalopatia hepatică la adult</i> , în condiții de ambulator, pe parcursul unui an (în%).	Numărul de pacienți adulți cu EH, examinați și tratați conform recomandărilor din protocolul clinic național <i>Encefalopatia hepatică la adult</i> , în condiții de ambulatoriu, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți adulți, cu diagnosticul de EH, care se află sub supravegherea medicului de familie, pe parcursul ultimului an.
		3.2. Ponderea pacienților adulți cu EH, examinați și tratați conform recomandărilor din PCN <i>Encefalopatia hepatică la adult</i> , în staționar, pe parcursul unui an (în%).	Numărul de pacienți adulți cu EH, examinați și tratați conform recomandărilor din PCN <i>Encefalopatia hepatică la adult</i> , în staționar, pe parcursul ultimului an x 100.	Numărul total de pacienți adulți cu EH, care au făcut tratament în staționar, pe parcursul ultimului an.
4	A spori numărul de pacienți cu CH, la care EH este controlată adecvat	4.1 Ponderea pacienților adulți cu EH, supravegheați de către medicul de familie conform recomandărilor din protocolul clinic național <i>Encefalopatia hepatică la adult</i> , pe parcursul unui an (în%).	Numărul de pacienți adulți cu EH, supravegheați de către medicul de familie conform recomandărilor din protocolul clinic național <i>Encefalopatia hepatică la adult</i> , pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți adulți, cu diagnosticul de EH, care se află sub supravegherea medicului de familie, pe parcursul ultimului an
		4.2 Ponderea pacienților adulți cu CH, care au dezvoltat EH, stadiile III-IV, pe parcursul unui an (în%).	Numărul de pacienți adulți cu CH, care au dezvoltat EH, stadiile III-IV, pe parcursul unui an x 100	Numărul total de pacienți adulți, cu diagnosticul de CH, care se află sub supravegherea medicului de familie, pe parcursul ultimului an

Testul de unire a cifrelor

Numele pacientului _____	Data examinării _____
	Ora examinării _____
Rezultat (sec) _____	



Tip	Severitatea	Evoluția în timp	Factori de facilitare și precipitare	Agenți de scădere amoniacului
A Insuficiența hepatică acută	Quantificarea/neuromonitorizarea pacienților se referă la unitatea de terapie intensivă			
B Șuntul porto-sistemic (patologia hepatică nemanifestă) C Ciroza hepatică (insuficiența hepatică+ Șuntul porto-sistemic)	nemanifestă { EH min..... Gradul 1 WH.. Gradul 2 WH..... manifest { Gradul 3WH.... Gradul 4 coma...	 ...episodic ...recurent ≥ 2 timp 6 luni ...persist (Demenția)	Da/nu Raportare posibilă despre factorul precipitant	Da/nu Pentru toate condițiile
D Insuficiența hepatică acută și cronică	Aria de cercetare Managementul diferit, mecanismul și impactul de pronostic			

EVALUAREA ENCEFALOPATIEI HEPATICE ÎN CIROZA HEPATICĂ

Examinarea factorilor precipitanți

- Regim dietetic dereglat (supradozaj zilnic de proteine)
- Constipație
- sângerări gastrointestinale (inclusiv sângerări intraabdominale la pacienții cu CHC)
- infecție (sistemică sau locală)
- medicamente psihoactive (supradozare de medicamente sedative sau analgezice)
- supradozare de agent diuretic
- Șunt porto-sistemic intrahepatic transjugular (TIPS)

Examinarea sistemului respirator și circulator

- Hipoxie
- Hipotensiune
- Starea de congestie

Evaluarea tipului dominant al patologiei

- tip de leziune hepatocelulară (inclusiv tipul acut-pe-cronic)
- tip shunt

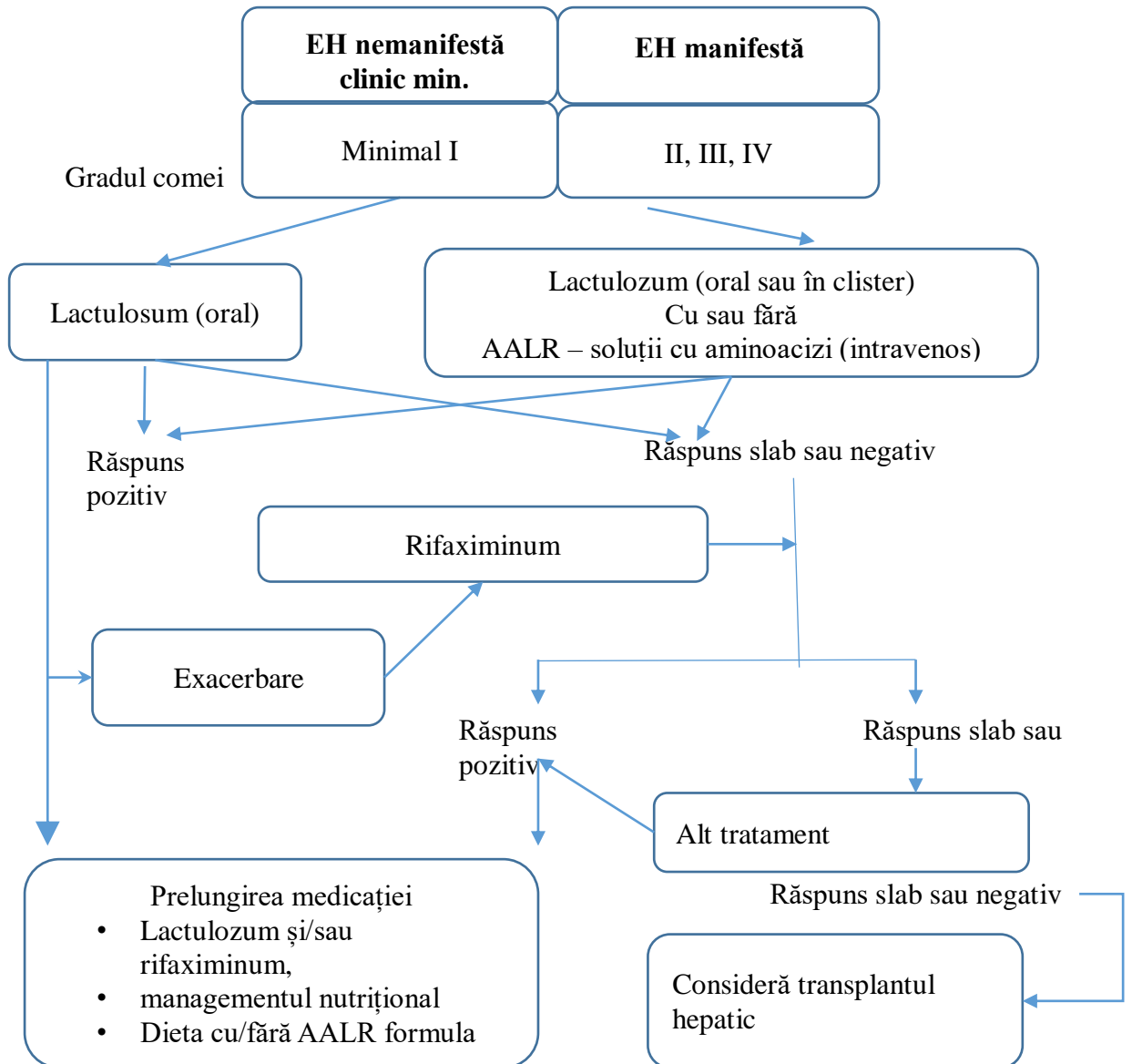
Evaluarea datelor de laborator

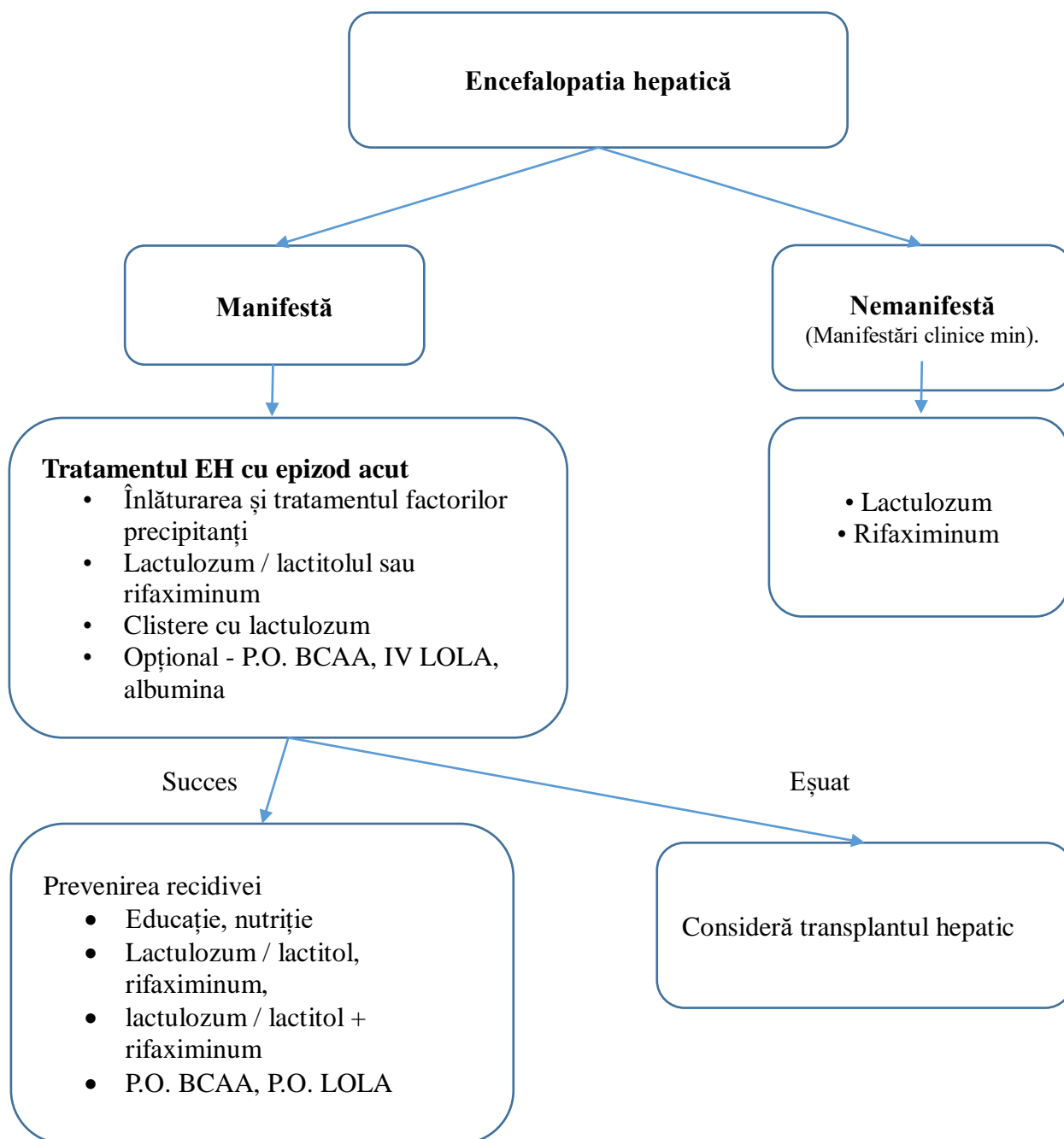
- Scorul Child-Pugh
- Scorul MELD
- Concentrația amoniacului seric
- Concentrația aminoacizilor serici (BCAA/AAA ratio sau BCAA/Tyr ratio)
- Funcția renală (ureea, creatinina, filtrația glomerulară)
- Glucoza serică
- Carnitina serică (generală, și acyl-carnitina)
- Microelemente (Zn, Cu, Se, Mg)

Evaluarea complicațiilor

- Sarcopenia
- Edem cerebral
- gastropatia portală hipertensivă (GPH)
- Insuficiența renală (inclusiv sindromul hepatorenal)
- Diabet zaharat
- Infecții (sistemice)
- Peritonita bacteriană spontană (PBS)
- Carcinom hepatocelular

Selectarea tratamentului





Factorii precipitanți în EH

<i>Factorul precipitant</i>	<i>Teste de diagnostic</i>	<i>Tratamentul</i>
Hemoragiile gastrointestinale	Endoscopie digestive, examen digital rectal, materii fecale la sine 42ccult	Transfuzie, tratament prin endoscopie sau radiologie intervențională, medicamente vasoactive
Infecțiile	R-grafia torace, proteina C reactivă, urograma, Hemoleucograma desfășurată, urocultura, hemocultura, paracenteza diagnostică	Tratament antibacterian conform sensibilității culturilor
Constipația	Anamneza bolii, R-grafia panoramică abdominală	Laxative, sau clister
Administrarea excesivă de proteine	Anamneza bolii	Limitarea administrării proteinelor
Dehidratarea	FCC, elasticitatea pielii, HTA	Reducerea dozei de diuretice, substituție de Albumină, sau aminoacizi
Disfuncția renală	Creatinine serică, azotul ureic seric, cistatina serică, electroliți serici	Stoparea sau reducerea dozei de diuretice, substituție de Albumină,
Hiponatriemia	Concentrația Na seric	Stoparea sau reducerea dozei de diuretice, restricția de fluide
Hipocaliemia	Concentrația K seric	Stoparea sau reducerea dozei de diuretice
Benzodiazepine	Anamneza bolii	Stoparea benzodiazepinelor, flumazenilului
Opioide	Anamneza bolii	Stoparea opioizilor, naloxonei
Disfuncție hepatică acută	Teste funcționale hepatice, coagulograma desfășurată	Tratament conservativ, transplantul hepatic

Ghidul pacientului cu EH

Varianta completă al Ghidului pacientului cu ciroza hepatică, vezi protocolul clinic național *Ciroza hepatică compensată la adult*

Encefalopatia hepatică este o afectare reversibilă a creierului de către produșii toxici care nu au fost neutralizați de către ficat, ca urmare a afectării funcției ficatului.

În encefalopatia hepatică sunt caracteristice diferite modificări de conștiență, intelect, comportament, dereglări neuromusculare. Encefalopatia hepatică poate să nu fie manifestă (nu poate fi observată de către pacient și de persoanele din jur), poate fi depistată doar de către medic cu ajutorul testelor speciale.

Cel mai sever grad al encefalopatiei hepatice este **coma** (starea de inconștiență), la baza acesteia este insuficiența hepatică acută sau cronică.

CE POATE CONDIȚIONA APARIȚIA SAU ACCENTUAREA ENCEFALOPATIEI?

- Abuzul de preparate diuretice, vărsăturile, diareea.
De ce? Ele sunt însoțite de o pierdere mare de lichide și de dereglarea compoziției electrolitice în sânge.
- Sângerarea din varicele esofagiene sau ale stomacului, din ulcerul gastric și/sau din cel duodenal, din eroziunile mucoasei stomacului și a esofagului.
De ce? În timpul sângerărilor din porțiunile superioare ale tractului gastrointestinal, sângele ajunge în lumenul intestinal unde este metabolizat și absorbit. În rezultat se acumulează o cantitate mare de produși toxici, mai cu seamă amoniac. Compușii toxici nu sunt inactivați în totalitate în ficat și, astfel, pătrund în creier. În plus, în aceste condiții, creierul suferă din cauza hipoxiei.
- Infecțiile respiratorii, ale sistemului urinar etc.
- Constipațiile (absorbția crescută a compușilor toxici în intestin).
- Abuz de proteine în alimentație.
De ce? Proteinele sunt principala sursă de formare a amoniacului în intestin.
Amoniacul – principalul compus toxic ce acționează asupra creierului.
- Alcoolul (deprimare a sistemului nervos central și acțiune toxică la funcțiile ficatului).
- Utilizarea medicamentelor ce inhibă activitatea creierului (hipnoticele etc.).

CUM SĂ NE COMPORTĂM ÎN CONDIȚIILE CASNICE?

- Odihniți-vă, imediat ce simțiți oboseala.
- Ritmicitatea scaunului este foarte importantă pentru pacienții cu ciroză hepatică. Frecvența optimă ar fi un scaun de două ori pe zi. Bolnavilor de ciroză hepatică, pentru normalizarea tranzitului intestinal și a compoziției florei intestinale în favoarea celei „benefice”, li se recomandă utilizarea lactulozei. Lactuloza este un preparat din zahăr sintetic neabsorbabil și nedigerabil, care servește ca sursă principală de energie pentru bacteriile intestinale „benefice” (lacto- și bifidobacteriile). În acest mod bacteriile „malefice” care sintetizează compușii toxici (în primul rând, amoniacul) rămân fără sursă de alimentație și mor. Lactuloza se administrează în acea doză în care determină un scaun semiformat, în medie de două ori pe zi. Doza variază de la 1-3 lingurițe pînă la 1-3 linguri. Preparatul nu are contraindicații, poate fi administrat copiilor mici și femeilor gravide.

- Pentru îmbunătățirea digestiei, bolnavilor cu ciroză hepatică li se recomandă preparate enzimactice. Selectarea preparatului optim se face cu ajutorul medicului curant.
- Reținerea apei în organism (edeme, ascită) necesită limitarea consumului de sare pînă la 2-3 g pe zi, a lichidelor pînă la 1000-1500 ml per zi

Pentru controlul nivelului stării de conștiență (stadiul encefalopatiei), indicăm utilizarea unui test simplu – scrisul. Țineți un zilnic și în fiecare zi scrieți o frază scurtă. Prezentați zilnicul rudelor. Imediat ce observați modificarea scrisului, administrați Lactulozum și adresați-vă medicului curant.

RECOMANDĂRILE DIETETICE PRINCIPALE IN EH

Pentru majoritatea pacienților cu ciroză hepatică aportul energetic zilnic optimal trebuie să fie 35-40 kcal/kg masă corporală ideală.

Aportul proteic zilnic optimal trebuie să fie 1,2-1,5 g/kg masă corporală ideală

Se vor prefera proteinele de origine vegetală și din lactate.

Mesele se distribuie uniform pe parcursul zilei și este binevenită o gustare înainte de somn (de preferat cu hidrocarburi).

Alcoolul este contraindicat pacienților cu ciroză hepatică!

Concluzie

Ciroza hepatică nu este o maladie letală, ea poate fi și trebuie tratată. Pacienții cu encefalopatie hepatică în ciroza hepatică necesită control medical permanent.

Comportamentul pacientului în condițiile casnice determină evoluția bolii!

Fișa standardizată de audit medical bazat pe criteriile din protocol

Fișa standardizata de audit bazat pe criteriile pentru protocolul clinic național „Encefalopatia hepatică la adult”		
	Domeniul Prompt	Definiții și note
1	Denumirea IMSP evaluată prin audit	
2	Persoana responsabilă de completarea fișei	Nume, prenume, telefon de contact
3	Numărul fișei medicale a bolnavului staționar f.300/e	
4	Data de naștere a pacientului	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
5	Mediul de reședință	0 = urban; 1=rural; 9 = nu se cunoaște.
6	Genul/sexul pacientului	0 = masculin; 1 = feminin; 9 = nu este specificat.
7	Numele medicului curant	
8	Patologia	Glaucom primar
INTERNAREA		
9	Data internării în spital	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut
	Timpul/ora internării la spital	Timpul (HH: MM) sau 9 = necunoscut
10	Secția de internare	Secția de profil terapeutic = 0; Secția de profil chirurgical = 1; Secția de terapie intensivă = 2;
11	Data debutului simptomelor	Data (DD: MM: AAAA) 0 = până la 6 luni; 1 = mai mult de 6 luni; 9 = necunoscută
12	Aprecierea criteriilor de spitalizare	Au fost aplicate: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
13	Tratament administrat la Departamentul de urgență	A fost administrat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște=9
14	În cazul răspunsului afirmativ indicați tratamentul (medicamentul, doza, ora administrării):	
15	Transferul pacientului pe parcursul internării în secția de terapie intensivă în legătură cu agravarea stării generale a pacientului	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
DIAGNOSTICUL		
16	Evaluarea semnelor critice clinice	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
17	Anamneza	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
18	Evaluarea factorilor de risc	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
19	Examenul clinic	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
22	Investigații paraclinice recomandabile realizate	Au fost efectuate: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
TRATAMENTUL		
23	Tratamentul corespunde recomandărilor PCN	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
24	Răspuns terapeutic	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
27	Screening-ul complicațiilor	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
EXTERNAREA ȘI MEDICAȚIA		
28	Data externării sau decesului	Include data transferului la alt spital

29		Data externării (DD-LL-AAAA) sau 9=necunoscută
30	Durata spitalizării	ZZ
31	Implementarea criteriilor de externare	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
32	Prescrierea recomandărilor la externare	Externat din spital cu indicarea recomandărilor: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
DECESUL PACIENTULUI		
33	Decesul în spital	Nu = 0; Decesul cauzat de ciroza hepatică = 1; Alte cauze de deces = 2; Nu se cunoaște = 9.

Bibliografie:

1. Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: ISHEN practice guidelines. *Hepatology* 2013; 58: 325–336.
2. Chatur Acharya, Jasmohan S. Bajaj. Current Management of Hepatic Encephalopathy. *The American Journal of GASTROENTEROLOGY*. Received 20 December 2017; accepted 8 June 2018. © 2018 The American College of Gastroenterology,
3. Christopher F. Rose, Piero Amodio, Jasmohan S. Bajaj, Radha Krishan Dhiman et al. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *Journal of Hepatology* 2020 vol. 73 j 1526–1547
4. Kazuyuki Suzuki, Akinobu Kato, Yasuhiro Takikawa. Therapeutic Strategies and Current Management for Hepatic Encephalopathy in Liver Cirrhosis. *OBM Hepatology and Gastroenterology*, 2019, volume 3, issue 3, doi:10.21926/obm.hg.1903027
5. Montagnese S, Russo FP, Amodio P, Burra P, Gasbarrini A, Loguercio C, Marchesini G, Merli M, Ponziani FR, Riggio O, Scarpignato C. Hepatic encephalopathy 2018: A clinical practice guideline by the Italian Association for the Study of the Liver (AISF). *Digestive and Liver Disease*, 2018, G Model YDLD-3946; No. of Pages 16
6. Morgan MY, Madden AM, Soulsby CT, Morris RW. Derivation and validation of a new global method for assessing nutritional status in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 2006; 44: 823–835.
7. Plauth M, Cabre E, Campillo B, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: *Hepatology.Clin Nutr*, 2009; 28: 436–444.
8. Plauth M, Cabrè E, Riggio O, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr*, 2006; 25: 285–294.
9. Stephan C. Bischoff, William Bernal, Srinivasan Dasarathy, Manuela Merli end all. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. *Journal Clinical Nutrition* 39 (2020) 3533–3562. Journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/clnu>.
10. The Korean Association for the Study of the Liver (KASL). Guideline. KASL clinical practice guidelines for liver cirrhosis: Varices, hepatic encephalopathy, and related complications. Yoon Jun Kim, Seoul National University College of Medicine, Korea. *Clin Mol Hepatol* Volume 26, Number 2, April 2020.
11. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba H, Ferenci P, Mullen KD, Weissenborn K, Wong P. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 2014, Vol. 60, No. 2: 715-735.
12. Xiao-Yuan Xu, Hui-Guo Ding, Wen-Gang Li, Ji-Dong Jia, Lai Wei, Zhong-Ping Duan, Yu-Lan Liu, En-Qiang Ling-Hu, Hui Zhuang. Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines on management of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*, 2019, 2019 Sep 28; 25 (36): 5403–5422.