

# MEDICA

## ACADEMICA

TARUS  
M e d i a

- **CMR:** 5 credite EMC/abon. anual (tipărit sau electronic) + 18 credite EMCD/10 chestionare consecutive
- **CFR:** 10 credite EFC/abon. anual (tipărit sau electronic)
- **CMDR:** 5 credite EMC/abon. anual (tipărit)
- **OBBCSSR:** 5 credite EMC/abon. anual (tipărit sau electronic)
- **OAMGMAMR:** 5 credite EMC/abon. anual (tipărit)

**Hipertensiunea arterială  
și Boala cronică  
de rinichi**

**Prevenția  
complicațiilor renale  
în diabetul zaharat**

**Transplantul renal  
în BCR și impactul  
asupra calității vieții**

Prof. Adrian Covic, nefrologie, Iași:

# E o eroare că pacientul covid e trimis la infecțioase

## Studiul DAPA-CKD

**FORXIGA® (dapagliflozin) este primul și singurul inhibitor SGLT2 indicat pentru tratamentul pacienților cu BCR cu sau fără DZ2<sup>1-4</sup>**

**Studiul DAPA-CKD a fost oprit mai devreme datorită rezultatelor clare de eficacitate în populația de studiu<sup>5</sup>**

### Designul studiului<sup>5</sup>

**Obiectiv primar:** compus din reducere susținută  $\geq 50\%$  a RFG<sub>e</sub>, BRST\* sau deces de cauză CV



**DAPACKD** a fost un studiu clinic randomizat, cu design dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, care a inclus 4304 de pacienți adulți cu BCR, randomizați la **FORXIGA®** (10 mg o dată/zi) sau placebo, cu perioada mediană de monitorizare de 2,4 ani.

### Obiectiv primar compus<sup>1,5</sup>

**39%**  
RRR

pentru obiectivul compus din progresia BCR, BRST\* și deces de cauză renală sau CV<sup>1</sup> vs placebo

**(5,3% RRA)** (9,2% vs 14,5%)

RR 0,61; ÎI 95% 0,51-0,72;  $P < 0,0015$

### Obiectiv secundar<sup>5</sup>

**31%**  
RRR

pentru mortalitatea de orice cauză vs placebo

**(2,1% RRA)** (4,7% vs 6,8%)

RR 0,69; ÎI 95% 0,53-0,88;  
 $^*P_{\text{nominal}} = 0,004$

### Obiective secundare compuse<sup>5</sup>

**44%**  
RRR

pentru obiectivul compus din reducere susținută  $\geq 50\%$  a RFG<sub>e</sub>, BRST sau deces de cauză renală

**(4,7% RRA)** (6,6% vs 11,3%)  
RR 0,56; ÎI 95% 0,45-0,68;  $P < 0,001$

**29%**  
RRR

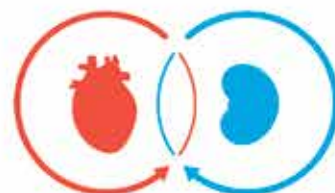
pentru obiectivul compus din deces de cauză CV sau spitalizare din cauza IC vs placebo

**(1,8% RRA)** (4,6% vs 6,4%) RR 0,71; ÎI 95% 0,55-0,92;  $^*P_{\text{nominal}} = 0,009$

### Rezultate de siguranță

**Profilul de siguranță pentru FORXIGA® a fost evaluat la pacienții cu BCR, cu sau fără DZ2<sup>5,7</sup>**

- ✓ Ratele episoadelor de hipoglicemie majoră au fost similare celor din grupul cu placebo și observate doar la pacienții cu DZ2<sup>6,7</sup>
- ✓ Nu a fost observată creșterea ratei de cetoacidoză diabetică la pacienții cu sau fără DZ2<sup>6</sup>
- ✓ Rate scăzute de ITU<sup>7</sup>
- ✓ Ratele de cetoacidoză diabetică au fost similare celor din grupul cu placebo<sup>6</sup>



**FORXIGA® (dapagliflozin) este indicat pentru tratamentul bolii cronice de rinichi la pacienții adulți cu sau fără DZ2.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Obiectiv primar compus din reducere susținută  $\geq 50\%$  a RFG<sub>e</sub>, BRST și deces de cauză renală sau CV. BRST a fost definită prin necesitatea de dializă (peritoneală sau hemodializă) ca tratament de întreținere cel puțin 28 de zile sau transplant renal sau RFG<sub>e</sub> susținută  $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  cel puțin 28 de zile. <sup>2</sup>Criteriile de includere au inclus utilizarea iECA sau BRA în doză maximă tolerată aprobată și stabilă, cel puțin 4 săptămâni înainte de screening, dacă nu existau contraindicații din punct de vedere medical. Pacienții au avut RFG<sub>e</sub> în intervalul  $75 - 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . <sup>3</sup>Studiul DAPA-CKD a fost oprit mai devreme pentru eficacitate fără precedent. Datorită acestei întreruperi premature a studiului neplanificată anterior p acestui obiectiv secundar este considerat nominal. <sup>4</sup>Rata componentei individuale deces de cauză CV a fost comparabilă cu placebo (3,0% vs 3,7%; HR 0,81; ÎI 95% 0,58, 1,12)<sup>5</sup>. În studiul DAPA-CKD, numărul de pacienți cu reacții adverse severe asociate infecțiilor tractului urinar a fost 20 (0,9%) în grupul de tratament cu FORXIGA și 15 (0,7%) în grupul cu placebo. <sup>5</sup>IECA = inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; BRA = blocant al receptorilor angiotensinei; RRA = reducerea riscului absolut; BCR, boală cronică de rinichi; ÎI = interval de încredere; CV = cardiovascular; DAPA = dapagliflozin; CAD = cetoacidoză diabetică; RFG<sub>e</sub> = rata filtrării glomerulare estimată; BRST = boală de rinichi în stadiu terminal; RR = rata de risc; RRR = reducerea riscului relativ; ISGLT2 = inhibitor al co-transportorului 2 de sodiu-glucoză; DZ2 = diabet zaharat de tip 2; ITU = infecție a tractului urinar.

**Referințe:** 1. Forxiga Rezumatul Caracteristicilor Produsului august 2021. 2. Invokana [Rezumatul Caracteristicilor Produsului]. Napp Pharmaceuticals Limited, Cambridge; 2020. 3. Jardiance [Rezumatul Caracteristicilor Produsului]. Boehringer Ingelheim Limited, Germania; 2020. 4. Steglatro [Rezumatul Caracteristicilor Produsului]. Merck Sharp & Dohme Limited, Marea Britanie; 2021. 5. Heerspink HJL, et al. N Engl J Med. 2020;383(15):1436-1446. 6. Wheeler DC, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(1):22-31. 7. Heerspink HJL, et al. N Engl J Med. 2020;383(15):1436-1446 (anexă suplimentară). Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății. Acest produs se eliberează doar pe baza prescripției medicale PRF. Pentru informații suplimentare, vă rugăm consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului. RO-9497/09.2021



# Doza de frică x.0



**DELIA BUDURCĂ**  
redactor-șef  
delia.budurca@tarus.eu

Poate ar fi muuult mai simplu dacă doza de frică x.0 injectată cu obstinație și asupră de măsură în spațiul public ar fi redusă, fie și pentru faptul că nu poți să crești doza la infinit fără să dai în adicție și, în final, în moartea subiectului. Caz în care nu mai poți trage foloase nici din el și nici din boala lui.

Mă gândesc că poate ar fi momentul să privim lucrurile în context, cifrele în perspectivă, să nu mai măsurăm morții de la începutul erei noastre și să ne luăm o clipă zăbavă să reflectăm la ce am trăit și la cum am reacționat. Panica nu e un sentiment pe care să-l poți duce mult timp în spate, e pericolul cu care te obișnuiești și ajungi să nu-ți mai pese.

Radicalizarea în una sau alta dintre direcții nu e soluția și, privind în trecutul trăit, nu numai în istoria îndepărtată sau mai recentă, se vede bine unde s-a ajuns. Ne mirăm acum că au fost omorâți copii în Canada de către Biserică, nu prea mai înțelegem cruciadele sau cum de popoare întregi au fost dirijate și împinse către crimă și dezastru de conducători abili și manipulatori.

Nu este nimic nou de pe timpul romanilor, îmi spunea tata când eram copil, și nu înțelegeam, pentru că mi se părea un noroc să trăiesc în lumea modernă, cu automobile și avioane. Dar omul, psihologia sa a rămas în esență aceeași, și chiar dacă a rezolvat foametea și se mișcă mai rapid. Lupta pentru putere și tortura e la fel de acerbă, chiar dacă tehnicile s-au mai schimbat și se folosesc instrumente diferite.

Așteptăm saltul la un nivel superior de conștiință. ▲

## ȘTIRI 6

### LEADERSHIP

Prof. Adrian Covic, nefrologie, Iași:  
E o mare eroare că pacientul covid e  
trimis la infecțioase 8

### EMC

Boala cronică de rinichi - puntea  
dintre Nefrologie și alte specialități  
medicale 14

Hipertensiunea arterială și Boala  
cronică de rinichi 20

Boala de rinichi  
și diabetul zaharat 26

Prevenția complicațiilor renale în  
diabetul zaharat 30

Transplantul renal în boala cronică de  
rinichi în stadiul final și impactul asupra  
calității vieții pacientului 36

Pseudotumoră inflamatorie de țesut  
subcutanat - observații clinico-  
terapeutice 40

### CALEIDOSCOPI

Pe urmele lui Mihai Eminescu, la Viena  
Confesiunile celui care nu se grăbește  
să creadă, fără să cerceteze! 44

### FILE DIN ISTORIA MEDICINEI ROMÂNESCII

Despre asigurările sociale de sănătate  
în Banat (IV) 50

## NOTĂ PENTRU AUTORI:

Începând cu ediția martie 2019 a *Medica Academica*, autorii materialelor științifice publicate vor primi însumat 15 credite, conform art. 25(1) din Decizia nr. 12/2018 a Colegiului Medicilor din România. Mai precis, acest număr de credite va fi împărțit între autorii materialului.

# MEDICA ACADEMICA

ISSN 2067 - 0605 ISSN 2068 - 1747

Publisher



Adresa:

Bd. Metalurgiei, nr. 78,  
București. Tel: 021-321 01 90

### COMITET EDITORIAL:

**Delia Budurcă**, redactor-șef, [dbudurca@yahoo.com](mailto:dbudurca@yahoo.com)  
**Raluca Băjenaru**, redactor, [raluca.bajenaru@yahoo.com](mailto:raluca.bajenaru@yahoo.com)  
**Mădălina Ciulley**, redactor, [madalina.ciulley@tarus.eu](mailto:madalina.ciulley@tarus.eu)  
**Grigore Iuga**, redactor coordonator suplimente, [grigoreiuga67@gmail.com](mailto:grigoreiuga67@gmail.com)  
**Silviu Munteanu**, colaborator, [silviu.vodamunteanu@yahoo.ro](mailto:silviu.vodamunteanu@yahoo.ro)  
**Prof. Traian Mihăescu**, colaborator  
**Cornel Mănilă**, grafică, [cornel.manila@tarus.eu](mailto:cornel.manila@tarus.eu)  
**Cristina Drăghescu**, abonamente, [cristina.draghescu@tarus.eu](mailto:cristina.draghescu@tarus.eu)  
**Cristina Ailincă**, abonamente, [cristina.ailinca@tarus.eu](mailto:cristina.ailinca@tarus.eu)  
**Adrian Baltag**, layout, [abaltag@gmail.com](mailto:abaltag@gmail.com)  
**Top O'Rush Graphic Design**, pre-press

Publicațiile TARUS Media se adresează profesioniștilor din sistemul de sănătate și sunt furnizate "ca atare", fără niciun fel de garanție, expresă sau implicită. Conținutul materialelor publicate și al celor publicitate este integral în responsabilitatea autorilor și, respectiv, a utilizatorilor spațiului publicitar; de asemenea, nu reprezintă punctul de vedere al instituțiilor unde lucrează autorii. Utilizatorii spațiului publicitar răspund de informațiile incluse în machete, iar TARUS Media nu poate fi făcută răspunzătoare pentru niciun fel de pierdere sau prejudiciu generate de utilizarea acestora.

Nicio parte a publicației nu poate fi reproducă, stocată ori transmisă sub nicio formă și nici prin intermediul unui mijloc de comunicare electronic ori mecanic, prin fotocopiare, înregistrare sau în orice altă manieră, fără ca în prealabil să fie solicitată în scris permisiunea TARUS Media.

#### Publicație creditată cu:

• **CMR: 5 credite EMC**/abon. anual (tipărit sau electronic) + **18 credite EMCD/10** chestionare consecutive • **CFR: 10 credite EFC**/abon. anual (tipărit sau electronic) • **CMDR: 5 credite EMC**/abon. anual (tipărit) • **OBBCSSR: 5 credite EMC**/abon. anual (tipărit sau electronic) • **OAMGMAMR: 5 credite EMC**/abon. anual (tipărit) • **Categoria CNCIS: B**  
**Creditele EMC** se acordă la sfârșitul perioadei de abonare, după completarea a zece chestionare consecutive!

### CONSILIU ȘTIINȚIFIC:

Președinte: Prof. dr. **Irinel Popescu**  
Prof. dr. **Viorel Alexandrescu**, Prof. dr. **Rodica Anghel**, Prof. dr. **Petru Armean**,  
Prof. dr. **Ion Așchie**, Prof. dr. **Mariana Așchie**, Prof. dr. **Constantin Bălăceanu-Stolnici**,  
Prof. dr. **Ileana Benga**, Prof. dr. farm. **Marius Bojiță**,  
Prof. dr. **Alexandru Bucur**, Prof. dr. **Vasile Burlui**, Prof. dr. **Constantin Ciucea**,  
Prof. dr. **Alexandru Vlad Ciurea**, Prof. dr. **Tudorel Ciurea**,  
Conf. dr. farm. **Ileana Cococar**, Prof. dr. **Nicolae Constantinescu**,  
Prof. dr. **Silviu Constantinoiu**, Prof. dr. **Constantin Copotoiu**,  
Prof. dr. **Cătălin Copăescu**, Prof. dr. **Gheorghe-Andrei Dan**, Prof. dr. **Radu Deac**,  
Acad. Prof. dr. **Leon Dănilă**, Prof. dr. farm. **Titica Dogaru**, Prof. dr. **Cristian Dragomir**,  
Prof. dr. **Carmen Gînghină**, Prof. dr. **Nicolae Gorun**, Prof. dr. **Mircea Grigorescu**,  
Prof. dr. **Ioan Ieșcu**, Prof. dr. **Constantin Ionescu-Tîrgoviște**, Dr. **Gladys Al Jashi**,  
Prof. dr. **Dezideriu Laky**, Prof. dr. **Fulger Lazăr**, Prof. dr. **Mihai Lucan**,  
Prof. dr. farm. **Dumitru Lupuliasa**, Prof. dr. **Petru Mircea**,  
Prof. dr. **Virgil Păunescu**, Prof. dr. **Gheorghe Peltecu**, Prof. dr. **Dan Poenaru**,  
Prof. dr. **Virgil Răzeșu**, Prof. dr. **Sorin Riga**, Prof. dr. **Ioan Romoșan**,  
Prof. dr. **Dan Sabău**, Prof. dr. **Adrian Săftoiu**, Prof. dr. **Vasile Sărbu**,  
Prof. dr. **Margit Șerban**, Dr. **Mihaela Tanco**, Prof. Dr. **Ioan Tofolean**,  
Prof. dr. **Vlad Tica**, Prof. dr. **Liliana Ana Tuță**, Prof. dr. **Ion Țintoiu**,  
Prof. dr. **Cristian Vlădescu**, Acad. Prof. dr. **Victor Voicu**

### IMPORTANT PENTRU AUTORI:

Revista *Medica Academica* publică cu prioritate materiale originale. Autorii vor confirma originalitatea materialului prin e-mail. Reamintim că apariția aceluiași material sau a unor părți din acesta în mai multe publicații se numește autoplăgiat și acest fenomen este incriminat de legislația privind cercetarea științifică. De asemenea, autorii trebuie să informeze redacția despre posibile conflicte de interese.



insulină glargin (100 U/mL) și lixisenatidă

# O SOLUȚIE PENTRU OBȚINEREA CONTROLULUI GLICEMIC LA PACIENȚII DUMNEAVOASTRĂ CU DIABET ZAHARAT TIP 2



Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății. Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală PRF. Rezumatul Caracteristicilor Produsului, data revizuirii iulie 2020

Acest medicament face obiectul unor măsuri de reducere la minimum a riscului. Pentru informații complete, vă rugăm să citiți în întregime RCP

Sanofi Romania SRL, strada Gara Herăstrău, nr. 4, clădirea B, etajele 8-9, sector 2, București 022334, România  
Tel: +40 21 317 31 36; Fax: +40 21 317 31 34  
MAT-RO-2100053 - 1.0 - 02/2021



# Premii pentru 20+ de ani în piața farmaceutică românească

Cei mai longevivi executivi din piața farmaceutică românească au fost omagiați cu prilejul unui eveniment organizat de compania Expand Health, specializată în servicii de recrutare și training, în cadrul unui eveniment organizat pe 9 septembrie 2021 la Clubul Diplomaților. Evenimentul, conceput de Carmen Viașu (foto jos), fondator și director general Expand Health, și de echipa sa, a fost moderat de Delia Budurcă, jurnalist, Redactor-Şef Medica Academica. Premiile au fost acordate în ordine cronologică, după data de intrare a profesionistului în piața farmaceutică. Premianții au fost: Valentina Călin (Minifarm), Carmen Popescu (Cegedim), Massimo Bonsi (Solartium), Roxana Cîlțea (Sanofi), Gabriel Grigore (Trident pharma), Dana Stănciulescu (Core Invest Health), Ioana Teodorescu (Montavit), Mariana Wencz (Medimow), Elena Al-Moushaly (Sanofi), Beatrice Ancuța (Totem), Arina Gholmieh (Egis Pharmaceuticals), Cristina Banciu (Egis Pharmaceuticals), Valentin Geană (Innotech), Mirela Iordan (Pfizer), Stana Moisescu (Teva), Liviu Anton (Dr. Reddy's), Dana Bosânceanu (Dr. Reddy's), Diana Grăjdan (Ivatherm), Carmela Rădulescu (Alfasigma), Virgil Popescu (Hyllan), Bogdan Ungureanu și Claudia Firez (Sun Pharma), Bogdan Ciontu (Aflofarm), Rucsandra Hurezeanu (Ivatherm), Vlad Huțanu (Takeda), Dana Inczeffi-Duma (Viatris), Marian Bălășoiu (Dr. Reddy's), Iulia Ionescu (Sanofi), Silvia Mănescu (Boiron), Iris Matei (Magnaform), Daniela Stere (Bioeel), Iulian Berciu (Pfizer), Corina Bolohan (Desitin), Dana Diaconu (Novartis), Doru Mircea (Doctrina), Ion Petrovai (Freshblood Healthtech), Cristina Rădoi (Servier), Ruxandra Toporan (GE), Carmen Georgescu (Astellas), Bogdan Lazăr (Ipsen), Traian Marinescu (Boiron), Călin Mustață (Sunwave), Cezar Niță (ROHC Consulting), Bogdan Savu (GL Pharma), Gina Treistaru (Sunwave), Corina Verde (Hipp), Otilia Vicol (Novartis), Marius Ciupercă (Setrio), Lucia Costea (Secom), Ana-Maria Neculiță (Optical Network), Ionela Pațachia (Medical Business), Roxana Ștefan Negulescu (Naos Skincare), Delia Budurcă (Tarus Media). Participanții au evocat momente de



la începuturile activității lor în piața farmaceutică românească. Evenimentul, dinamic dar și emoționant, a oferit un loc comun preocupărilor și memoriei profesioniștilor din piața farmaceutică românească, în permanentă dezvoltare din anii '90 încoace. Înființată în 1999, compania Expand Health oferă servicii specifice pentru companii farmaceutice, de consultanță, training și dezvoltare, de recrutare, leasing de forță de muncă, proiecte CSO (echipe externalizate). În acest răstimp de mai mult de 20 de ani, compania a dezvoltat peste 2000 de proiecte CSO și mii de specialiști au fost recrutați și pregătiți pentru acest domeniu. (D. B.)

# ROWAtinex®

capsule și picături orale, soluție

## Remediul natural al sistemului urinar

### Indicații terapeutice

- Profilaxia și tratamentul litiazei urinare.
- Adjuvant în tratamentul infecțiilor urinare ușoare-moderate și nefropatiilor.

- Antispastic/Spasmolitic
- Favorizează dizolvarea și eliminarea calculilor urinari
- Acțiune antibacteriană



#### Rowatinex capsule

O capsulă moale gastrorezistentă conține alfa-pinen 24,8 mg, beta-pinen 6,2 mg, camfen 15 mg, cineol 3 mg, fenconă 4 mg, borneol 10 mg, anetol 4 mg și excipienți: capsula -ulei de măsline, învelișul capsulei - gelatină, glicerol 85%, p-hidroxibenzoat de etil sodic, p-hidroxibenzoat de propil sodic (E217), galben amurg FCF 85% (E110), galben de chinolină 70% (E104). Rowatinex soluție 100 g picături orale, soluție, conțin: alfa-pinen 24,8 g, beta-pinen 6,2 g, camfen 15 g, cineol 3 g, fenconă 4 g, borneol 10 g și anetol 4 g și excipient: ulei de măsline. Grupa farmacoterapeutică: alte produse urologice, antispastice urinare.

**Contraindicații:** hipersensibilitate la oricare dintre componente, colică renală severă, anurie, infecții grave ale tractului urinar, litiază urinară care necesită ulterior tratament chirurgical. **Atenționări și precauții:** deoarece capsulele conțin galben amurg FCF 85% (E110) pot să apară reacții alergice. Datorită conținutului de parahidroxibenzoați și esterii ai acestora, Rowatinex capsule poate provoca reacții alergice (chiar întârziate) și, în mod excepțional, bronhospasm. **Interacțiuni:** trebuie utilizat cu prudență la pacienții tratați cu anticoagulante orale sau alte medicamente metabolizate la nivel hepatic care au un indice terapeutic mic.

**Atenționări speciale:** la pacienții cu colică renală se recomandă supravegherea medicală a tratamentului. **Sarcina și alăptarea:** deși nu s-au raportat efecte teratogene, Rowatinex nu trebuie administrat în primul trimestru de sarcină. Deoarece nu sunt disponibile informații suficiente, Rowatinex nu trebuie administrat femeilor care alăptează. Rowatinex nu influențează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. **Doze și mod de administrare:** Rowatinex capsule Adulți: doza recomandată este de o capsulă Rowatinex de 3-4 ori pe zi, cu 30 de minute înainte de mese sau conform recomandării medicului. Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani: doza recomandată este de o capsulă Rowatinex de 1-2 ori pe zi, cu 30 de minute înainte de mese sau conform recomandării medicului. Rowatinex soluție Adulți: doza recomandată este de 3-5 picături orale, soluție Rowatinex de 4-5 ori pe zi, cu 30 minute înainte de mese sau capsulă Rowachol de 3-4 ori pe zi. Copii și adolescenți

Copii cu vârsta mai mare de 6 ani: doza recomandată este de 1 capsulă Rowachol de 1-2 ori pe zi.

#### Mod de administrare

Capsulele de Rowachol trebuie administrate cu 30 de minute înainte de mese.

Fiecare capsulă conține:  $\alpha$ -pinen 13,6 mg,  $\beta$ -pinen 3,4 mg, mentol 32 mg, mentonă 6 mg, borneol 5 mg, camfen 5 mg, cineol 2 mg. Excipienți cu efect cunoscut: p-hidroxibenzoat de etil sodic, p-hidroxibenzoat de propil sodic (E217).

conform recomandării medicului. Dacă apar dureri colicative, doza recomandată este de 20-30

picături orale, soluție Rowatinex, care la nevoie se poate repeta după 15-20 minute sau maxim 40 picături orale, soluție Rowatinex în doză unică. Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani: doza recomandată este de 1-2 picături orale, soluție Rowatinex de 3-4 ori pe zi, cu 30 de minute înainte de mese sau conform recomandării medicului. **Reacții adverse:** Ocazional: au fost raportate tulburări gastrice ușoare și tranzitorii. Rar: au fost semnalate vărsături. S-au raportat două cazuri ușoare de intoleranță medicamentoasă. Pot să apară reacții alergice, chiar întârziate (vezi pct. Atenționări și precauții).

**Supradozaj** În caz de supradozaj pot să apară iritație gastrică cu greață, vărsături și diaree. Dacă medicamentul a fost înghițit de puțin timp, se va efectua lavaj gastric. Pacientul trebuie supravegheat cu atenție și, dacă este necesar, se va institui tratament simptomatic. Trebuie monitorizate funcțiile cardiace, respiratorie, renală și hepatică. Studiile toxicologice la animale au evidențiat faptul că dozele mari de uleiuri esențiale pot provoca deprimarea sistemului nervos central cu stare de stupoare și insuficiență respiratorie sau stimularea sistemului nervos central până la stare de excitație și convulsii.

**Păstrare** A nu se utiliza după data de expirare înscrisă pe ambalaj. A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original. A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor. **Ambalaj** Rowatinex capsule Cutie cu un flacon din sticlă încoloră a 30 capsule moi gastrorezistente. Rowatinex soluție Cutie cu un flacon din sticlă brună a 10 ml picături orale, soluție și un aplicator pentru picurare.

**Producător** Rowa-Wagner GmbH&Co. KG Arzneimittelfabrik, Germania

**Deținătorul Autorizației de punere pe piață** Rowa-Wagner GmbH & Co. KG Arzneimittelfabrik, Frankenforster Strasse 77 D-51427 Bergisch Gladbach, Germania  
Data ultimei verificări a prospectului Rowatinex capsule moi gastrorezistente: mai 2017, Rowatinex picături orale, soluție: aprilie 2015.

Medicament care nu se eliberează pe bază de prescripție medicală. Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății. Pentru informații complete consultați rezumatul caracteristicilor produsului. Raportare reacții adverse: [farmacovigilenta@remedia.ro](mailto:farmacovigilenta@remedia.ro)



Prof. Adrian Covic, nefrologie, Iași:

# E o mare eroare că pacientul covid e trimis la infecțioase

Prof. Adrian Covic, nefrologie, președintele societății române de profil, a menținut programul de transplant renal deschis la Iași în cea mai intensă perioadă a fricii, aprilie - mai 2020. În contextul pandemiei, patologia nefrologică, complexă și frecventă, a avut în mod special de suferit. Pacientul cronic este mai expus la covid, dar și suportă boala mai greu, având multiple comorbidități.

Centrul de nefrologie condus de Prof. Adrian Covic a contribuit, prin experiența câștigată în pandemie, la actualizarea ghidurilor europene specializate și la crearea unui Registru European post covid. În ce măsură pandemia de covid19 a fost o oportunitate pentru cercetare?! Timpul va decanta valoarea de "zgomotul de fond științific".



DELIA BUDURCĂ  
redactor-șef  
delia.budurca@tarus.eu

## În contextul pandemiei, cum a evoluat patologia nefrologică?

Primul aspect e că în momentul de față boala cronică de rinichi reprezintă aproape cea mai frecventă patologie cronică. După unele estimări moderne, cam 10% din populație. Al doilea, e o patologie cronică care interferează, în spirală negativă, cu alte patologii recunoscute – diabetul zaharat, insuficiența cardiacă, pacientul vârstnic, urologic, pacientul hipertensiv complicat. Această patologie cronică, complexă și frecventă, în pandemie – mai ales în 2020 – a avut foarte puțin acces la serviciile publice, dar și private, de calitate. A existat o frică de prezentare, pacienții au fost respinși în diferite spitale, diferite sisteme medicale, și foarte multe din aceste patologii s-au agravat. E o trăsătură comună recunoscută pentru patologii cronice, în general în lume. Boala cronică de rinichi a fost în mod particular atinsă de pandemie.

Pacienții dializați, hemodializați, au fost în vârful aisbergului de patologii care au suferit în timpul covidului, și cu mortalitate mare. Una dintre primele situații mediatizate a fost aceea a pacienților dializați, infectați covid, și care s-au prăpădit din

nefericire la București la Spitalul Universitar, într-un centru privat. Și de aici o întregă explozie de cazuri cu interpretări mai mult sau mai puțin corecte. Pentru pacienții dializați există un transport comun, inițial fără multe reguli; nu vreau să spun că nu a existat o abordare corectă medicală, dar evident că procedurile au fost cu totul diferite după valul 1 și 2, la noi și în lume. Acesta e al doilea palier.

Un al treilea palier e cel al pacientului transplantat, unde inițial – și în Europa, și în România – programele de transplant au fost temporizate sau chiar sistate, pentru că nu exista siguranță, nu existau proceduri de novo, exista chiar o frică.

## Programul de transplant renal la Iași, deschis în pandemie

Prin prisma acestor trei planuri, în mod particular la Iași – încep cu ultimul nivel, recunoscut în momentul de față – noi am ținut programul de transplant deschis, singurii inițial și printre puținii din Europa. Am creat procedurile, am arătat că se poate face, pacienții au fost în continuare transplantați și nu a existat niciun risc important pentru ei. Sigur că munca a fost înzecită, iar frica a fost înșutită, ca să spunem așa.





### **Ați fost cumva împotriva curentului, cum de ați păstrat programul de transplant deschis?**

Poate a fost combinația a doi factori – o dorință mai mare de a servi pacientul, în contextul descris, și de a pune pacientul pe primul plan și nu fricile doctorilor. Doi, un colectiv dedicat într-un spital dedicat în care am putut – de la portar la director – să rezolvăm toate problemele care au apărut, și nu să le amânăm. De la circuite, laboratoare, mod de testare a personalului, a pacienților, documentare în literatură, sală de intervenție etc, etc, deci toate.

La noi transplantul n-a fost oprit deloc, în țară până în septembrie. În 2020 am avut peste 40 de transplanturi, în septembrie făcuserăm 20 și demonstraserăm că se poate. Trep-tat-trep-tat au reluat și colegii de la București și Cluj. Cam până în septembrie a fost oprit, iar în Europa au fost locuri în care s-a menținut la un nivel de avarie; cam pe la sfârșitul verii s-a reluat.

Întorcându-ne și la celelalte două paliere, noi am fost centrul care în regiunea Moldova am organizat dializa cazurilor complicate, grave, și cu echipe am asigurat supraviețuirea acelor spitale “renumite” în sens negativ – am trimis echipe, medici la Suceava, Bârlad, Neamț, în mai multe locuri. Plus că am asigurat transferul tuturor cazurilor grele, care în momentul respectiv nu mai aveau practic unde să dializeze. Suceava e un caz-școală, pentru o săptămână întreaga secție de nefrologie a fost pulverizată, metaforic vorbind, și am trimis doctori, rezidenți, asistente, am preluat cazurile, chiar atunci când spitalul a fost preluat și militar.

**Experiența românească, valoroasă la nivel european**  
**Cum stăm acum cu mortalitatea pacienților dializați în context covid. A fost mai ridicată atunci, am învățat niște lecții, acum unde ne situăm?!**

Per ansamblu – la noi, dar și în România – n-am stat cu mult mai rău, până în final, decât Europa. Unul din lucrurile pe care le-am făcut, științific vorbind, a fost că noi am inițiat la nivel european un registru și am transmis mult din experiența noastră Registrului european care a republicat acum în reviste prestigioase actualizări privind factorii de risc, diferite abordări terapeutice. Tot grupul nostru a inițiat schimbarea ghidului, ca să zic așa.

Registrul european de boli renale și European Renal Association au avut un proiect coordonat din Olanda de culegere a datelor pacienților dializați infectați covid. Cu factorii de risc, de comorbiditate, de supraviețuire, cu abordări terapeutice... Acest program a avut numeroase colaborări, teme de studiu, cel puțin zece publicații în reviste mari care au împins înainte abordarea pacientului dializat. Întorcându-mă la întrebare, în România pe final n-a fost o mortalitate mai mare decât mortalitatea medie din Europa, ba chiar în unele locuri mai mică. A fost mai mare comparativ cu mortalitatea obișnuită la pacienții dializați.

În momentul de față stăm bine, dar sunt două aspecte. Unul e că suntem în valul 4 – pe culmea ascendentă și părem că n-am învățat mare lucru, am să fiu provocator acum, la nivel de România – iar doi, din punct de vedere al pacienților dializați, care au supraviețuit covidului, există un sindrom de post covid, și grupul nostru are un grant câștigat la nivel național, grant tip IDEI, se numește CardioScars – în care evaluăm, de exemplu, statutul cardiovascular și nu numai al pacienților care au trecut prin covid.

Pe acest palier, al bolnavilor cronici, cred că e zona în care România a învățat cel mai mult – bolnavii cronici trebuie să aibă acces în spitale, acum lucrul ăsta e recunoscut.

### **Care e legătura între virusul SARS-CoV-2 și rinichi?!**

În infecția acută este cert în momentul de față că există și insuficiență renală acută, sau injurie acută renală, AKI, specifică sau inițiată de covid. Aș zice că nu e mai frecventă decât afectarea miocardică; în ordine ar fi afectarea pulmonară, miocardică, renală.

Dar este spectrul pacientului cu boală renală terminală, transplantat, dializat etc, care din varii motive este mai sensibil la covid. Dacă face și covid, la dânsul mortalitatea este exponențial mai mare față de oricare alt pacient. Sunt multiple explicații. Pe de-o parte e imunodeficiența subclinică,

comorbiditățile asociate, cardio-pulmo-renale, modul cum răspunde la medicație, de la faptul că nu răspunde la vaccin până la faptul că medicația imunomodulatoare e diferită, și în sfârșit abordarea terapiei intensive, care e puțin diferită. Cumva, acest bolnav e mai complex și mai sensibil.

### **Se infectează mai ușor?**

#### **Sau e la fel de expus dar mai greu de tratat, suportă mai greu boala?**

În primul rând riscul de a se infecta e mult mai mare. Transportul, faptul că vine în mediul spitalicesc de 2-3 ori pe săptămână, că este mai imunodeprimat, vârstnic și cu comorbidități. Doi, din păcate apărarea acestui pacient este deficitară de la vaccinare – noi de-acum am văzut că deși am vaccinat cu celeritate și destul de mult – și procentajul e mai mare decât în populația generală, nivelul de anticorpi și la noi și în Europa nu e la fel de mare. Se discută despre necesitatea unei doze booster, despre faptul că ar fi trebuit să testăm răspunsul la vaccinare etc. Apoi, sunt mult mai fragili din momentul în care se infectează. Organismul este mai imunodeprimat subclinic, e nevoie de oxigen și ventilație, e mult mai dificil de recuperat, statusul cardiovascular este mult mai fragil și atunci mortalitatea este mai mare.

### **E o mare eroare că pacientul covid e trimis la infecțioase**

#### **Apropo de lecțiile învățate, împărțirea spitalelor în covid și non-covid cum ați aprecia-o?!**

Acum vorbesc ca un profesor de medicină internă și cu specializare și în cardio, și în nefrologie. Am făcut foarte rapid, prin mai – dacă nu cumva s-a pierdut în negura arhivelor de la MS – un document în care spuneam că trebuie renunțat la politica de spitale covid. Singura replică primită atunci a fost o recunoaștere implicită că am dreptate, dar nu a fost publică, s-a spus că în felul ăsta sperăm “să nu fie depășite spitalele”. Știți că a fost la modă termenul ăsta, să nu fie spitalele depășite. Eroarea e profundă de a le împărți în spitale covid pentru că au fost făcute spitale covid spitale de mână a doua, spitale de rezervă, spitale în care...

#### **...în timp ce cele de mână-ntâi erau goale pușcă.**

Corect! Dar nu numai asta, problema e că nu s-a neapărat de mână a doua prin doctori, ci prin abordare. Pacientul covid nu-ți moare prin covid. Foarte puțină lume vrea să

pună punctul pe i. Și-acum e o mare eroare că pacientul este trimis la infecțioase. El nu primește un tratament specific antiinfecțios decât în rare cazuri. Pacientul se prăpădește prin faptul că are multiple comorbidități. Acestea ar trebui văzute de echipe generale mixte, cu cardiolog, intensivist, pneumolog, nefrolog etc. Ar trebui făcute toate eforturile să nu ajungă să fie ventilat și intubat. Experiența Germaniei arată că mai degrabă aceste cazuri supraviețuiesc, decât dacă îl ventilezi sau dacă îl ventilezi incorect, cum s-a făcut inițial.

În Iași Spitalul Spiridon a fost foarte corect din acest punct de vedere, a făcut un pavilion pe profil de medicină internă și foarte multe cazuri au fost salvate. Spre deosebire de alte spitale, covid, unde pacienții erau mai degrabă întemnițați și nu erau văzuți decât de către, eu știu, un specialist dermatolog sau chirurg, deși el avea covid. Și atunci nu recunoșteau gravitatea sau agravarea cazului.

#### **Ați spus “întemnițați”?!?**

Da, da, era în aprilie, chiar după experiența Suceava, au fost cazuri fără gravitate internate și ținute cu forța în spital. Noi am susținut că această politică va duce la o respingere din partea populației, va duce la derizoriul cazurilor grave. Eu sunt pentru internarea cazurilor grave, cred că pacienții gravi trebuie văzuți în echipe mixte, profesioniste, complicate. Cazurile care nu sunt grave nu trebuie internate cu forța 14 zile și ținute într-o izolare în care, de multe ori, nu le vedea nimeni.

#### **Ce alte lucruri nu am învățat?**

Sunt multe. În dializă, de exemplu, partea cu transportul a rămas absolut identică, sunt în continuare aberații birocratice pentru că, de exemplu, se susține dializarea în tură separată deși tu ai camere separate și circuite separate. Nu e lămurită povestea cu doza a 3-a de vaccinare booster la unii pacienți, nu este lămurită partea de tampon. Toate spitalele – vorbesc de cele județene, mari – au sau nu au un tampon, care sunt regulile după care funcționează, după care se internează, care sunt testările – rapide versus PCR, cum se fac bilanțurile, cum se descarcă aceste zone tampon, diferențiat când suntem pe val, pe val în creștere etc. Nu am reușit să punem la punct un sistem național, aceste reguli trebuiau stabilite clar. Sigur, pe ici pe colo sunt anumite lucruri rezolvate, stăm mai bine ca înainte, dar ele trebuiau să fie de-acum ca o carte de reguli, ca o carte albă.





Pot spune că anumite lucruri s-au făcut în nefrologie, anumite lucruri în medicină internă, dar spun asta ca medic implicat, nu sunt un organizator de sănătate.

### **Ca președinte al Societății române de nefrologie ce-ați putut face?**

Am răspuns. Iar local am menținut deschise dializa, transplantul, abordarea pacienților cronici și am asigurat dializa în zonă. Ca președinte al societății organizăm primul și singurul congres al unei societăți medicale care va fi on site. E pe 5 - 7 octombrie, în plin val 4, și pare a fi singurul congres național în momentul de față care va fi non-online, să spun așa, la Iași, cu sprijinul Univ. "Gr.T. Popa".

### **Foarte mult zgomot de fond științific**

**Pentru că sunteți un cercetător din România foarte bine poziționat la nivel internațional, cum ați văzut din punct de vedere al cercetătorului virusul SARS-CoV-2? A fost o oportunitate?**

Au fost și oportunități, și probleme. Ca problemă, foarte multe dintre cercetările în desfășurare au avut de suferit, foarte multe protocoale clinice, cercetări fundamentale, trebuie s-o recunoaștem. Și finanțarea a fost bulversată. Au fost și proiecte noi, pentru că a fost o apetență de a finanța tot ce conținea cuvântul "covid", și pe bună dreptate. Au fost finanțate și proiecte foarte valoroase, dar, din păcate, și foarte mult zgomot de fond științific. În timp lucrurile se vor decanta, evident, cum se întâmplă tot timpul în medicină. Ca unul care a fost demult în peisaj am văzut lucrul ăsta și când a fost HIV-ul, de exemplu. Sigur că după aceea lucrurile au fost mai limpezi, dar inițial a fost foarte mult zgomot de fond.

Un ultim aspect absolut vital, dar care a avut foarte mult de suferit, este partea de

discuții și de conectivitate între cercetători. Cercetătorii au nevoie și de discuții informale, de a se vedea față în față, de a vedea ce face unul și altul. La nivel european vorbim de programele COST, concepute exact pentru a pune în comun diferite centre, cercetători, de a vedea ideile și de a promova diferite resurse. A trecut totul online, exact contrar spiritului COST-ului. Chiar s-au dus în derizoriu. Sigur că pentru bani europeni, și nu numai la noi, s-au făcut diferite întâlniri online, dar după părerea mea n-au avut o mare valoare științifică. Era chiar programul făcut ca să promoveze inter-centre, cercetarea interdisciplinară, intersectorială. De aceea foarte mulți n-au mai avut aceeași apetență de a publica cercetări originale.

### **Ca și cercetător constat că n-am văzut documente bazate pe date științifice**

**Să vorbim puțin și de componenta psihologică, pentru că în modul cum a fost gestionată pandemia, cumva medicii au rămas într-un plan secundar. Politicul a preluat conducerea iar pentru populație s-a generat o adevărată psihoză. Cum ați perceput-o dvs, ca medic?**

O să vă răspund în mai multe planuri și o să fiu și puțin controversat. Nu sunt de acord cu dvs, cred că era bine dacă politicul era în plan. Dar și în Europa, politicul s-a retras sau mai degrabă s-a ascuns în spatele unor specialiști sau pseudo-specialiști. Au spus că trebuie să luăm măsurile x, y, z, justificate de partea științifică următoare. Cred că politicul trebuia să-și asume anumite măsuri – să spună da, m-au sfătuit următorii cercetători, cu nume și prenume, și cu un document în spate, pentru că ceea ce eu ca și cercetător recunoscut constat e că n-am văzut documente, bazate pe date, adică nimeni nu... Tuturor le-a fost frică. Dar un cercetător știe că știința evoluează, că ceea ce e astăzi corect mâine s-ar putea să fie mai puțin corect. Asta nu înseamnă că tu ești rău intenționat, înseamnă că pe baza datelor de-acum, cele mai bune pe care le ai, asta e recomandarea. De-asta aceste recomandări sunt în schimbare și iterative. Recunoști că anumite lucruri trebuie corectate, le corectezi etc. Ori aceste documente științifice, și la noi în România, și în Europa, au lipsit. Politicul, de asemenea, s-a retras. N-au fost cinstiți să spună: Eu, politicianul X, premierul Y, pe baza datelor furnizate de specialistul A, B, C, publicate în revistele Z, îmi asum următoarea decizie. De-asta ajungem la decizii pe care oamenii fie că nu le înțeleg, fie că le iau în derâdere,

fie că alimentează pseudoștiința, de genul că ai voie să organizezi un eveniment cultural cu 200 de oameni și nu un eveniment științific cu 150 de oameni.

Cred că asta e o mare problemă, că ar trebui să avem mai multe documente științifice.

### **Mai ales acum, după atâta timp.**

Doi: cred că medicii sunt niște eroi când își fac treaba bine dar, îmi asum, cred că colegii mei medici ar trebui să încerce să fie mai puțin vedete tv. **Nu cred că un medic are rolul să fie vedetă tv și să dea indicații în stânga sau dreapta. Nu cred că trebuie să fie nici erou pro-vaccinare nici erou anti-vaccinare.** Rolul doctorului, al cercetătorului serios, e să aibă grijă de pacient. De a furniza indicații corecte, recomandări corecte, documente științifice corecte autorităților de la nivel local până la nivel național și european. Nici nu știu când au timp așa-zii specialiști să fie toată ziua la televizor. Și de-aici reversul medaliei – lumea ba îi percepe inițial bine, ba după aceea sunt vinovații de serviciu.

Iar în sfârșit există o parte explicabilă – pentru că sindromul de long covid determină o afectare în planul conștiinței și al SNC și al abordării psihologice, iar dacă o combini cu ce se întâmplă în media, în societate, în accesul la vacanțe, la muncă, impactul este destul de mare.

### **Sunteți fiul unor medici renumiți și ați pornit în carieră, ar spune unii, dintr-o poziție privilegiată. Acest lucru mai mult v-a încurcat sau v-a impulsionat?! Asta se vede în statura dvs. științifică, ați fost profesor la o vârstă foarte tânără... Cum vă uitați acum la acest lucru?**

În primul rând *a priori* în România, spre deosebire de alte locuri din lume, normale, lumea consideră că ai un avantaj nemeritat și că de fapt ești vinovat, ești favorizat. Eu a trebuit să muncesc de două sau de zece ori mai mult decât alții, și chiar și când am realizat foarte multe lucruri mult timp unele erau privite cu circumspecție din toate punctele de vedere. E fără discuție.

E și un avantaj, iar fără discuție, deși puțină lume pune degetul pe i, că jurământul lui Hippocrate, în treimea sa inițială – colegii medici știu – face referire exact la acest lucru. Că trebuie să ai grijă de copiii ucenicului tău, ca să urmeze această carieră medicală șamd. Îți conferă avantaje – legat de accesul la literatură, pentru că în trecut era extrem de redus, de accesul la o gândire și formare medicală – e ca și cum ai avea trainerul tău personal, tot

timpul – și accesul la o etică a muncii. Există această etică a muncii în familie, și sunt multe cazuri și în istoria medicinei românești și a celei mondiale în care li se insuflă o anumită etică și abordare față de muncă. E un avantaj de necontestat din toate punctele de vedere, de care sunt mândru. La rândul meu sper să-l transmit și copiilor mei, și copiilor mei de suflăt adică studenților, rezidenților mei... Sunt rezidenți pe care i-am format și îi consider clar ca pe copiii mei. Nu cred că este un sens negativ, peiorativ sau un minus. În străinătate, dacă tot ne dorim o țară ca afară, sunt nenumărate astfel de familii de medici în care există o bună transmitere a cunoștințelor medicale, a eticii, a patosului, a tot ce vrei dvs. Sunt destul de multe și în România, dar ne ferim să le prezentăm, și de frica unor comentarii a priori negative, ei se ascund. Sunt destul de numeroase. E un subiect mai sensibil sau privit într-o anumită lumină. Eu sunt mândru de ambii mei părinți, din toate punctele de vedere. Sunt mândru că sunt copilul lor și nu cred că aș fi reușit toate lucrurile fără să am educația nu numai medicală, dar și intelectuală, și, repet, patosul și etica muncii pe care mi-au dat-o părinții mei.

### **Pentru că noi avem abonați medici, poate vreți să le transmiteți ceva celor mai tineri, colegilor dvs...**

Două lucruri: primul, să nu le fie frică și întotdeauna să încerce să-și asume riscuri. Ne îndreptăm într-o direcție opusă, vedeți cât de frecventă e în practica medicală expresia “să fim acoperiți”. Al doilea, mai important, e să pună întotdeauna pacientul în centrul activității lor. Să-l considere pe fiecare pacient ca pe mama sau tatăl său. E important să fie în centru, mai ales într-o medicină din ce în ce mai tehnologizată, mai protocolizată, mai online, din cauza vremurilor pe care le trăim. Cred că am uitat în această medicină că trebuie să punem pacientul în centru. Cred că trebuie să avem curajul să redevenim membri ai cetății – nu e nicio politică, întotdeauna trebuie să fim centrali în ceea ce spunem dar să avem curaj în ceea ce spunem, pentru că cumva foarte multă lume este tăcută. Este fie acel sentiment de inutilitate, fie să nu superi, însă nu e o supărare dacă spui lucrurilor pe nume corect, central. Trebuie să învățăm în societate să ascultăm părerea altora, să nu fim agresivi și să argumentăm.

Eu recunosc că în ceea ce v-am spus poate nu am dreptate în tot, aștept să mă contrazică cineva. 

# WEBINAR LIVE

## TRATAMENTE INOVATIVE ÎN ONCOLOGIE



Co-organizator



Un eveniment



Ediția a IX-a , Vineri 10 decembrie 2021, 15:00-21:00

### Coordonatori științifici

Prof. Dr. Irinel POPESCU și Conf. Dr. Adina CROITORU

### Speakeri

- Prim. Assoc. Prof. Mag. Dr. Domagoj JAVOR, University Clinic Krems, Viena
- Prof. Dr. Alina TĂNASE, Institutul Clinic Fundeni, București
- Dr. Simona DIMA, Institutul Clinic Fundeni, București

### Subiecte:

- Bolile hematologice maligne
- Bolile inflamatorii intestinale
- Carcinomul hepatocelular
- Carcinomul gastric
- Cancerul colorectal
- Cancerul pulmonar
- Cancerul renal
- Melanomul malign
- Radiologia intervențională și cardiovasculară



Parteneri media



Participare: GRATUIT – pentru medici oncologi și specialitățile conexe  
ÎNREGISTRARE - [webinartarusmedia.ro](http://webinartarusmedia.ro)

Contact

Madalina CIULLEY - Event Project Manager  
Tel: +40 745 624 635 - [madalina.ciulley@tarus.eu](mailto:madalina.ciulley@tarus.eu)

[www.tarusmedia.ro](http://www.tarusmedia.ro)

 [facebook.com/tarusmedia](https://facebook.com/tarusmedia)



# Boala cronică de rinichi – puntea dintre Nefrologie și alte specialități medicale

Conceptul de Boală cronică de rinichi (BCR) a fost introdus inițial în SUA, în anul 2002, de un grup de experți, în cadrul Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI)<sup>1</sup> și ulterior actualizat la nivel mondial (2012) de Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO).<sup>2</sup> Scopul era de a ameliora evoluția pacienților cu afecțiuni ale rinichiului prin standardizarea diagnosticului, crearea cadrului pentru planificarea îngrijirilor și facilitarea comunicării dintre nefrologi atât cu medicii cu alte specialități, cât și cu pacienții. În același timp, era urmărită descrierea mai precisă a epidemiologiei afecțiunilor rinichiului.



PROF. DR.  
GABRIEL MIRCESCU

Universitatea de Medicină și Farmacie  
"Dr. Carol Davila" București  
Spitalul Clinic de Nefrologie "Dr. Carol  
Davila" București

Boala cronică de rinichi a fost definită folosind două categorii de criterii: (a) prezența indicatorilor afectării rinichiului, care preced instalarea insuficienței renale, cel mai frecvent proteinurie peste 150mg/zi sau albuminurie peste 30mg/zi (mai rar alți indicatori ai afectării rinichiului cum sunt anomalii morfologice sau imagistice ale rinichiului, anomalii electrolitice sau acido-bazice reflectând disfuncții tubulo-interstițiale și modificările ale sedimentului urinar) sau (b) prezența insuficienței renale, adică reducerea sub 60mL/min a filtratului glomerular estimat pe baza creatininei serice. Pentru afirmarea cronicității este necesară persistența ambelor categorii de indicatori mai mult de 3 luni (Tabelul I).<sup>2,3</sup>

Astfel, diagnosticul BCR a devenit extrem de simplu: sunt necesare doar două determinări succesive în interval de 3 luni ale creatininei serice și ale proteinuriei (inclusiv cu benzi indicatoare). Însă, deoarece BCR este asimptomatică la 85% dintre pacienți până în stadii avansate, trebuie depistată activ. Studiile au arătat că măsurarea creatininei și a proteinuriei la întreaga populație nu

este eficientă economic (cost mare pentru un caz nou diagnosticat). De aceea, este recomandată numai testarea persoanelor cu risc mare de BCR: cu diabet zaharat, HTA, boli cardio-vasculare, obstrucții ale căii urinare sau cu rude de gradul I având BCR.<sup>2</sup>

Prima consecință a introducerii conceptului de Boală cronică de rinichi a fost prevalența neașteptat de mare în populația generală, contrastând cu prevalențele mici ale afecțiunilor "tradițional nefrologice", cum sunt glomerulopatiile. Astfel, prevalența BCR a fost estimată la nivel mondial la 13,4%, mai mare în Europa (18,4%) decât în SUA (15,5%).<sup>4</sup> În țara noastră, a fost estimată la 7,4% și 10,8%.<sup>5</sup> De aceea, BCR a fost considerată o problemă de sănătate publică, ceea ce a crescut apreciabil vizibilitatea nefrologiei.

**Boala cronică de rinichi este o problemă de sănătate publică din cauza prevalenței ridicate (13%) și a costurilor sociale mari.**

Boala cronică de rinichi trebuie privită ca un sindrom, deoarece substratul ei este extrem de variat, iar natura afectării renale poate modifica abordarea terapeutică. De aceea, diagnosticul BCR trebuie completat cu afecțiunea renală de bază, ceea ce necesită, de obicei, consult nefrologic. Deoarece există puține date referitoare la cauzele BCR în populația generală, etiologia BCR este evaluată după datele pacienților care încep tratamentul substitutiv al funcțiilor renale. Nefropatia diabetică este principala cauză (38,2%, diabetul zaharat tip II cel mai frecvent, 32,5%), urmată de bolile vasculare ale rinichiului (nefroangioscleroza

## Tabelul I. Criteriile de diagnostic al BCR (oricare cu o durată mai mare de 3 luni) (KDIGO, 2013)<sup>2</sup>

| a) Indicatori ai lezării rinichiului                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Albuminurie >30 mg/zi (proteinurie >150mg/zi)                                               |
| Anomalii ale sedimentului urinar (hematurie, cilindri hematici etc.)                        |
| Anomalii electrolitice, acido-bazice sau metabolice datorate disfuncțiilor tubulilor renali |
| Leziuni histologice ale rinichiului (biopsie renală)                                        |
| Leziuni structurale ale rinichi diagnosticate prin examene imagistice                       |
| Transplant renal                                                                            |
| b) Rata filtrării glomerulare mai mică de 60 mL/min/1,73m <sup>2</sup>                      |

hipertensivă, ateroscleroza cu ischemie renală, 24,8%). Abia apoi urmează afecțiunile nefrologice propriu-zise, glomerulopatiile, bolile chistice ale rinichiului și nefropatiile tubulo-interstițiale (28,8%) (Tabelul II).<sup>6</sup>

Numai 25% dintre pacienții ce Boala cronică de rinichi provin din practica nefrologică, cea mai mare parte (40%) provine din practica de diabetologie, iar restul (25%) din cea de cardiologie. Astfel, îngrijirea pacienților cu BCR este inerent multidisciplinară.

Boala cronică de rinichi este asociată puternic cu riscul de evoluție nefavorabilă a pacienților, adică mortalitate generală și de cauză cardiovasculară, de progresie a BCR și de tratament de substituție a funcțiilor renale (dializă și transplant). Riscul de evoluție nefavorabilă crește atât cu reducerea eRFG, cât și cu creșterea proteinuriei, iar creșterea a fost cuantificată, astfel încât să fie ușor accesibilă clinicienilor (Tabelul III).

Important, pe măsura înaintării în vârstă, riscul de deces devine mai mare decât riscul renal. La eRFG sub 30mL/min, persoanele 65 ani au un risc mai mare de deces decât de TSFR (Figura 1).<sup>7</sup>

Boala cronică de rinichi este asociată cu creșterea riscului de inițiere a tratamentului substitutiv renal și cu cel de deces, de cauză generală și cardiovasculară.

Tratamentul poate influența evoluția BCR, prin reducerea riscului renal, dar și a celui renal. Principalele măsuri terapeutice

**Tabelul II. Etiologia Bolii cronice de rinichi<sup>6</sup>**

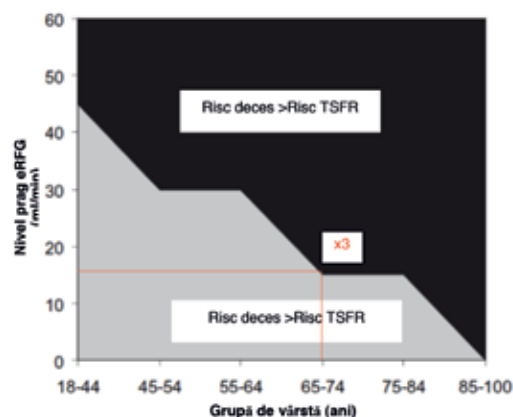
| Tip                             | Exemple                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Prevalență (%) |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Nefropatie diabetică            | Diabet tip II<br>Diabet tip I                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 32,5%<br>5,7%  |
| Boli vasculare ale rinichiului  | HTA, Boli ischemice ale rinichiului                                                                                                                                                                                                                                                                             | 24,8%          |
| Glomerulopatii                  | Nefropatia cu IgA, Nefropatia membranoasă, Glomeruloscleroza focală și segmentară, Nefropatia cu leziuni glomerulare minime, Glomerulonefrita membrano-proliferativă, Nefropatia lupică, Vasculitele, Glomerulopatiile asociate infecțiilor VHC, (VHB, HIV, endocardită), Amiloidoza și gamapatiile monoclonale | 18%            |
| Boli chistice                   | Polichistoza renală<br>Obstrucții ale căii urinare,                                                                                                                                                                                                                                                             | 7%             |
| Nefropatii tubulo-interstițiale | Infecții, Sarcoidoză, Toxicitatea medicamentelor (AINS, inhibitori ai pompei de protoni, litu etc.)                                                                                                                                                                                                             | 3,8%           |
| Altele/necunoscute              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 8,2%           |

**Tabelul III. Categoriile de risc în funcție de albuminurie și eRFG în Boala cronică de rinichi<sup>2</sup>**

| Categoriile risc în Boala cronică de rinichi (KDIGO, 2012)  |     |       | Categoriile albuminurie               |                               |                       |
|-------------------------------------------------------------|-----|-------|---------------------------------------|-------------------------------|-----------------------|
|                                                             |     |       | A1<br><30mg/g*<br>absentă –<br>urme** | A2<br>30-299mg/g<br>urme – 1+ | A3<br>>300mg/g<br>>1+ |
| Categoriile eRFG (mL/min 1,73m <sup>2</sup> )               | G1  | >90   | 12                                    | 12                            | 6                     |
|                                                             | G2  | 60-89 | 12                                    | 12                            | 6                     |
|                                                             | G3a | 45-59 | 12                                    | 6                             | 4                     |
|                                                             | G3b | 30-44 | 6                                     | 4                             | 4                     |
|                                                             | G4  | 29-15 | 4                                     | 4                             | <3                    |
|                                                             | G5  | <15   | <3                                    | <3                            | <3                    |
| Risc minim                                                  |     |       |                                       |                               |                       |
| Risc mic                                                    |     |       |                                       |                               |                       |
| Risc mediu                                                  |     |       |                                       |                               |                       |
| Risc mare                                                   |     |       |                                       |                               |                       |
| Risc foarte mare                                            |     |       |                                       |                               |                       |
| Cifrele din tabel indică intervalul de monitorizare în luni |     |       |                                       |                               |                       |
| * Raport albumină/creatinină în urină (mg/g)                |     |       |                                       |                               |                       |
| ** Albuminurie determinată cu bandeleta indicatoare         |     |       |                                       |                               |                       |

sunt modificarea stilului de viață (reducerea aportului de sare, renunțarea la fumat, controlul obezității), controlul hipertensiunii arteriale și al proteinuriei, controlul hiperlipemiei și al glicemiei (la diabetici), iar în stadii avansate (eRFG sub 30mL/min), reducerea aportului de proteine.<sup>2</sup> Însă, deoarece există puține studii controlate adresate pacienților cu BCR care să evalueze cu suficientă acuratețe prognosticul cardiovascular, prognosticul CV este derivat din studiile planificate cu suficientă putere pentru a estima riscul renal (Tabelul IV).<sup>8</sup>

Aplicarea concomitentă a măsurilor terapeutice – tratamentul multifactorial – crește eficiența intervenției. De exemplu, reducerea concomitentă a PA (sub 130/80mmHg), a hemoglobinei glicozilate (sub 6,5%), a colesterolului total (sub 175mg/dL) și a trigliceridelor (sub 150mg/dL) a redus cu 20%



**Figura 1. Relația dintre reducerea eRFG, înaintarea în vârstă și riscul de deces sau de tratament substitutiv al funcțiilor renale (TSFR)<sup>7</sup>**

**Tabelul IV. Măsuri terapeutice care pot influența evoluția Bolii cronice de rinichi**

|                                                                              | Reducere risc  |        |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------|
|                                                                              | Cardiovascular | Renal  |
| Modificarea stilului de viață                                                |                |        |
| Reducerea aportului de sare (<5g/zi) <sup>2</sup>                            | ?              | ?      |
| Oprirea fumatului <sup>9</sup>                                               | 20%            | 20%    |
| Controlul greutateii (la obezii) <sup>10</sup>                               | 40%            | ?      |
| Controlul PA (<140/80mmHg) <sup>11,12</sup>                                  | □              | 23-32% |
| Controlul proteinuriei (<0,5g/zi) <sup>13</sup>                              | 18%            | 28%    |
| Controlul hipercolesterolemiei (<) <sup>14,15</sup>                          | 23%            | □      |
| Controlul hiperuricemiei (<6mg/dL) <sup>16</sup>                             | 57%            | 68%    |
| Reducerea aportului de proteine (când eRFG scade sub 30mL/min) <sup>17</sup> | ?              | 33%    |

nu numai evenimentele cardiovasculare, ci și progresia nefropatiei sau a retinopatiei, la pacienți cu BCR și diabet zaharat tip 2. Efectul a fost mai mare după 8 ani de intervenție. Bolnavii au fost examinați la 3 luni, iar numai 5 bolnavi trebuie tratați pentru a evita un eveniment CV.<sup>18</sup> Rezultate asemănătoare au fost obținute și la pacienți cu BCR, dar fără diabet zaharat.<sup>12</sup>

**Tratamentul multi-factorial este mai eficient, dar este de lungă durată, necesită îngrijire multidisciplinară și are ca element central educația pacientului.**

**MEDICII DE FAMILIE.** Fiind asimptomatică la peste 80% dintre pacienți (cei aflați în stadii inițiale, când eRFG este peste 30-45mL/min), pentru depistare sunt necesare investigații de laborator – examenul sumar de urină, creatinina serică – mai ales la cei cu risc mare de BCR – HTA, diabet zaharat, boli cardiovasculare, cu rude de gradul I în tratament substitutiv renal – la fiecare consultație anuală de bilanț. Deoarece majoritatea condițiilor care favorizează BCR sunt cunoscute medicului de familie, el este într-o poziție cheie pentru diagnosticul precoce ale BCR.

Dacă este diagnosticată BCR, planul terapeutic și de monitorizare este stabilit împreună cu specialistul nefrolog.

Îngrijirea celor cu BCR diagnosticată este ambulatorie, preponderent de către medicii de familie, până când eRFG scade sub 30mL/min, când pacienții trebuie referiți nefrologilor. Trimiterea la nefrologi este impusă la un pacient stabil de accelerarea reducerii eRFG peste 5mL/min/an, lipsa de control al HTA sau de apariția complicațiilor insuficienței renale (anemie, tulburări hidro-electrolitice, acido-bazice sau ale metabolismului mineral).

**Deoarece majoritatea condițiilor care favorizează BCR sunt cunoscute medicului de familie, el este într-o poziție cheie**

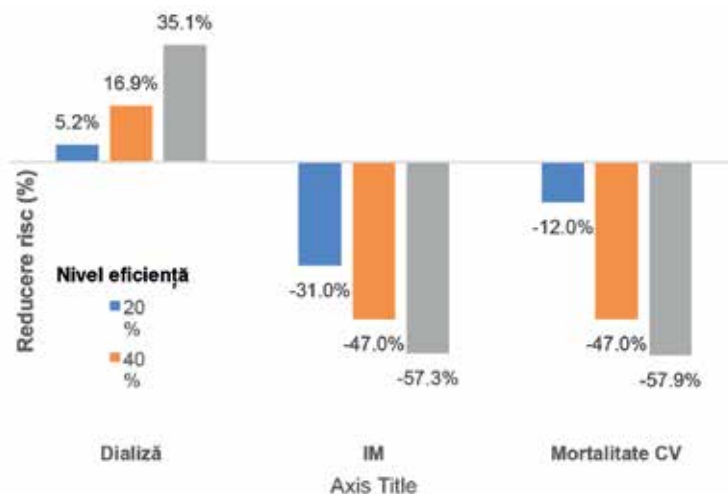
pentru diagnosticul precoce ale BCR. Mai mult, îngrijirea celor cu BCR diagnosticată este ambulatorie, preponderent făcută de către medicii de familie, până când eRFG scade sub 30mL/min sau apar complicații ale insuficienței renale,

**MEDICII SPECIALIȘTI ÎN NUTRIȚIE-DIABETOLOGIE.** Cea mai mare parte de pacienților cu BCR are diabet zaharat, diabetologii pot surprinde BCR incipientă în cursul monitorizării pacienților și îi pot referi pentru evaluare nefrologică, având în vedere că mai puțin de jumătate dintre diabetici au leziuni renale atribuite exclusiv diabetului. În același timp, controlul glicemiei este un element important al prevenirii progresiei BCR și al complicațiilor micro- sau macro-vasculare. Pe de altă parte, BCR ridică probleme specifice în conducerea tratamentului anti-diabetic, iar valorile țintă ale hemoglobinei glicozilate sunt incerte, ceea ce impune individualizarea terapiei în funcție de particularitățile fiecărui pacient.

Declinul funcțional renal poate fi rapid atunci când eRFG scade sub 30mL/min, impunând planificarea din timp a tratamentului substitutiv renal în colaborare cu nefrologii.

Pe de altă parte, manipulările dietetice (reducerea rației proteice) sunt delicate la diabetici, impunând nefrologilor colaborare cu diabetologi – nutriționiști.

**Diabetologii pot surprinde Boala de rinichi în stadii incipiente, contribuie la limitarea progresiei BCR prin asigurarea controlului bun al glicemiei și al stării de nutriție, intervin în planificarea din timp a inițierii tratamentului substitutiv renal.**



**Figura 2. Modelarea rezultatelor intervenției multi-disciplinare cu diferite niveluri de eficiență (IM – infarct miocardic)<sup>19</sup>**



**MEDICII SPECIALIȘTI ÎN**

**CARDIOLOGIE.** Majoritatea pacienților cu BCR au vârste peste 65 ani și numeroase co-morbidități cardiovasculare. Pe de altă parte, BCR crește mult riscul cardiovascular, dar nu este recunoscută ca factor de risc independent, ci este privită mai curând ca leziune de organ. Mai mult, studiile controlate adresate celor mai multe măsuri terapeutice specifice cardiologiei, invazive sau nu, au exclus pacienții cu BCR în stadii avansate, inclusiv pe aceia sub TSFR. De aceea, BCR în stadii avansate este o provocare, atât pentru cardiologi cât și pentru nefrologi. De aceea, pacienții cu BCR trebuie considerați ca având risc foarte mare și abordați ca atare, prin colaborare strânsă cardiologi-nefrologi, pentru a evita atât limitarea accesului la tratament specific, cât și complicațiile terapeutice.

**Pacienții cu BCR și afecțiuni cardiovasculare trebuie considerați a avea risc foarte mare și abordați terapeutic prin colaborare Cardiologie – Nefrologie, pentru a acoperi lipsa de cunoaștere în acest domeniu.**

**PSIHOLOGII.** Boala cronică de rinichi, mai ales în stadii avansate, creează pacienților serioase probleme de adaptare. Pe de altă parte, modificarea stilului de viață și aderența la programele terapeutice constituie, de asemenea, probleme. Consilierea psihologică poate contribui în mare măsură la rezolvarea lor.

**Consilierea psihologică contribuie semnificativ la creșterea acceptării de către pacienți a modificărilor stilului de viață și a programului terapeutic. De asemenea, este necesară pentru depășirea momentului critic al inițierii tratamentului substitutiv renal.**

**MEDICII SPECIALIȘTI ÎN**

**NEFROLOGIE.** În stadiile incipiente ale BCR (eRFG peste 30mL/min), aceștia diagnostichează boala renală primară și stabilesc împreună cu medicii de alte specialități programul de îngrijire (monitorizare, tratament).

În stadiile avansate (eRFG sub 30mL/min), sunt direct responsabili de tratamentul complicațiilor insuficienței renale (anemie, diselectrolitemii, acidoză, tulburări ale metabolismului mineral). De asemenea, trebuie să planifice, împreună cu ceilalți colegi, cu pacientul și familia sa, momentul inițierii și modalitatea optimă de tratament substitutiv renal.

**Nefrologii stabilesc diagnosticul bolii renale primare, programul de îngrijire în stadiile inițiale ale BCR și în stadiile avansate, tratează complicațiile insuficienței renale cronice și pregătesc bolnavul pentru inițierea tratamentului substitutiv renal.**

Abordarea multi-disciplinară a pacienților cu Boală cronică de rinichi a fost încercată în mai multe centre. Modelarea efectelor sugerează că ameliorarea prognosticului cardio-vascular crește numărul pacienților cu BCR care necesită tratament substitutiv renal.<sup>19</sup>

**Conceptul de Boală cronică de rinichi este util pentru facilitarea comunicării între nefrologie și colegii cu alte specialități, iar prin creșterea colaborării poate fi ameliorată evoluția pacienților.** ▲

**BIBLIOGRAFIE:**

1. KDOQI, N. KDOQI *Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification*. 2002; Available from: [http://kidneyfoundation.org/cache/ky/professionals/KDOQI/guidelines\\_ckd/index.htm](http://kidneyfoundation.org/cache/ky/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/index.htm).
2. \*\*\*KDIGO, *Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. Kidney Int, 2013. Suppl(3): p. 1-150.
3. Mirescu, G., *Boala cronică de rinichi, in Compendiu de specialități medico-chirurgicale*, V. Stoica and V. Scripcaru, Editors. 2016, Editura Medicală: București. p. 473-514.
4. Hill, N.R., et al., *Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis*. PLoS ONE, 2016. 11(7): p. e0158765.
5. Mota, E., et al., *Prevalence of chronic kidney disease and its association with cardio-metabolic risk factors in the adult Romanian population: the PREDATORR study*. Int Urol Nephrol, 2015. 47(11): p. 1831-8.
6. Baumgarten, M. and T. Gehr, *Chronic kidney disease: detection and evaluation*. Am Fam Physician, 2011. 84(10): p. 1138-48.
7. O'Hare, A.M., et al., *Age Affects Outcomes in Chronic Kidney Disease*. Journal of the American Society of Nephrology, 2007. 18(10): p. 2758-2765.
8. Weir, M., *Management of hypertension in patients with chronic kidney disease*. Journal of Indian College of Cardiology, 2016. 6(Supplement 2): p. S6-S10.
9. Orth, S.R., et al., *Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease*. Kidney International. 54(3): p. 926-931.
10. Chagnac, A., et al., *The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity*. J Am Soc Nephrol, 2003. 14(6): p. 1480-6.
11. Samak, M.J., et al., *The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study*. Ann Intern Med, 2005. 142(5): p. 342-51.
12. Ruggenenti, P., et al., *Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial*. The Lancet. 365(9463): p. 939-946.
13. de Zeeuw, D., et al., *Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy*. Circulation, 2004. 110(8): p. 921-7.
14. Baigent, C., et al., *The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial*. Lancet, 2011. 377(9784): p. 2181-2192.
15. Wong, M.G., et al., *Lowering cholesterol in chronic kidney disease: is it safe and effective?* European Heart Journal, 2015. 36(43): p. 2988-2995.
16. Goicoechea, M., et al., *Allopurinol and Progression of CKD and Cardiovascular Events: Long-term Follow-up of a Randomized Clinical Trial*. American Journal of Kidney Diseases, 2015. 65(4): p. 543-549.
17. Gameata, L., et al., *Ketoanalogue-Supplemented Vegetarian Very Low-Protein Diet and CKD Progression*. Journal of the American Society of Nephrology : JASN, 2016. 27(7): p. 2164-2176.
18. Gaede, P., et al., *Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2008. 358(6): p. 580-91.
19. Orlando, L.A., et al., *The Chronic Kidney Disease Model: A General Purpose Model of Disease Progression and Treatment*. BMC Medical Informatics and Decision Making, 2011. 11(1): p. 41.

# Tehnologia BD Rowa™

## Circuitul clientului în farmacie



## Sisteme de automatizări Rowa Vmax



- + Reduce spațiul necesar depozitării
- + Timp câștigat de către clienți
- + Fără erori în distribuire
- + Stocul corect și actualizat
- + Control total al datelor de expirare



# AICI

primesc  
un sfat bun  
pentru  
a 10 000-a oară



## BD Rowa™ Plus pentru dumneavoastră

Vă pasă de sănătatea clienților dumneavoastră. Cu sprijinul nostru de la distanță aveți soluția prin care, alături de colegi, puteți acorda atenția necesară aspectelor importante din farmacie. Sărbătoriți împreună cu noi sistemul automatizat de ridicare a comenzilor BD Rowa™ cu numărul 10.000!

Acum disponibil și în România!

prin **Remedia**  
Farmaceutica REMEDIA

 **BD Rowa™**



# Hipertensiunea arterială și Boala cronică de rinichi

Relația dintre hipertensiunea arterială (HTA) și BCR este biunivocă: hipertensiunea arterială poate determina și accelera progresia Bolii cronice de rinichi (BCR), iar Boala cronică de rinichi produce creșterea presiunii arteriale, din ce în ce mai greu de controlat terapeutic, pe măsură ce BCR avansează. În ambele situații, riscul cardiovascular este amplificat. De aceea, abordarea și tratamentul corect al HTA sunt deosebit de importante pentru pacienții cu BCR și se află la intersecția dintre specialitățile medicale (medicină de familie, nefrologie, cardiologie).



PROF. DR.  
ADALBERT SCHILLER  
Universitatea de Medicină și Farmacie  
"Victor Babeș" Timișoara

## Definiția și clasificarea hipertensiunii arteriale

Ghidul European pentru HTA al ESC-ESH (*European Society of Cardiology European Society of Hypertension*) definește hipertensiunea arterială atunci când valorile tensiunii arteriale, măsurate în anumite condiții, depășesc 140/90 mmHg, astfel:

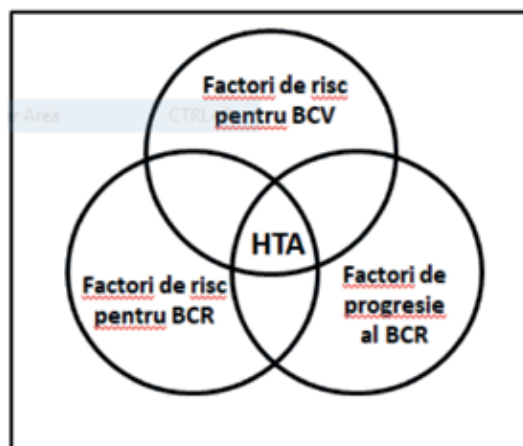
- Gradul 1: TAS= 140-159mmHg sau TAD=90-99 mmHg
- Gradul 2: TAS= 160-179mmHg sau TAD=100-109mmHg
- Gradul 3: TAS≥ 180mmHg sau TAD≥ 110mmHg<sup>2,3,4</sup>

## Relația dintre HTA și BCR

Guyton, părintele fiziopatologiei moderne, susținea că rinichii sunt implicați în toate formele de hipertensiune arterială.

În realitate, relația dintre HTA și BCR este dublă: pe de o parte HTA este unul dintre cei mai importanți factori de risc ai BCR, generând nefroangioscleroza hipertensivă și fiind a doua cauză majoră de BCR terminală (cu necesități de dializă), dar, în același timp, reducerea funcției renale, indiferent de cauză, crește prevalența HTA până la 80-95% dintre pacienți, în funcție de severitatea BCR.<sup>5</sup>

HTA, prezentă și necontrolată la bolnavul cu BCR (alături de alți factori de progresie),



favorizează progresia BCR spre BCR terminală care necesită tratament prin dializă sau transplant.

După cum știm, HTA este în același timp și factor major de risc cardiovascular, astfel că putem considera HTA ca o țintă, atât în prevenția apariției și progresiei BCR, cât și în privința apariției bolilor cardiovasculare (BCV).

## Patogeneza HTA în BCR

În cazul unui pacient hipertensiv, rinichiul poate fi implicat atât ca "victimă", cât și ca "agresor". Hipertensiunea poate fi secundară, cauzată de o afectare renală (HTA renovasculară sau parenchimatosa).



ASIST. UNIV.  
ADELINA MIHĂESCU  
Universitatea de Medicină și Farmacie  
"Victor Babeș" Timișoara

sau primară, lezând rinichiul prin nefroangioscleroză.

Hipertensiunea arterială la rândul ei produce leziuni renale atât microvasculare (remodelare hipertensivă), cât și macrovasculare (ateroscleroză). Dacă leziunea macrovasculară poate produce stenoza de arteră renală, leziunile microvasculare de remodelare apar inițial și mai ales la nivelul arterelor interlobare, arcuate și a arteriolelor aferente. Aceste modificări sunt reprezentate de disfuncție endotelială și hipertrofie miointimală. Procesul descris nu este uniform, astfel că vor exista artere și arteriole afectate, dar și neafectate. Arteriolele afectate vor reduce hipoperfuzia glomerulilor aferenți, fenomen care activează sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA). În glomerulii neafecți, activarea SRAA va genera hipertensiune intraglomerulară care, în timp, va antrena albuminurie/proteinurie și scleroză glomerulară. În același timp, albuminuria/proteinuria, dar și pasajul glomerular de citokine pro-inflamatorii vor activa mecanismele de inflamație/fibroză la nivel tubulointerstițial. Procesele complexe induse după modelul de mai sus vor reduce populația de nefroni. Pe plan clinic, fenomenele de mai sus evoluează cu albuminurie, reducerea funcției renale și reducerea în dimensiune a rinichilor.<sup>7</sup>

Modificările glomerulare induse de hipertensiune nu se produc simultan la toți glomerulii și nici nu sunt constante la toți indivizii supuși hipertensiunii arteriale cronice. Există o susceptibilitate proprie a glomerulului și a individului la acțiunea hipertensiunii arteriale cronice, ale cărei cauze nu au putut fi încă descifrate; se consideră că reactivitatea particulară ar fi cauzată de un complex de factori genetici, endocrini, paracrini disfuncționali sau de leziuni renale preexistente.<sup>7</sup>

### Prevalența HTA în BCR

Există o prevalență crescută a HTA la pacienții cu BCR față de populația generală, chiar și la pacienții cu leziuni renale cronice și funcție renală păstrată. Procentul hipertensivilor crește de la 65 la 95%, pe măsură ce funcția renală scade de la 85 la 15 ml/min.<sup>8</sup>

La prevalență crescută a HTA în BCR contribuie o serie de factori:

- Retenția de sodiu și de apă qvasiprezentă la pacienții renali cronici determină hipervolemie
- Activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) produsă de ischemia globală (în cazul stenozei de arteră renală) sau regională (în cazul ischemiei totale sau parțiale a unor glomeruli)
- Hipertensiunea poate fi cauză a bolii cronice de rinichi, determinând modificări de nefroangioscleroză hipertensivă
- Activitatea crescută a sistemului nervos simpatic, dovedită în cadrul bolii cronice de rinichi
- Complicațiile cronice ale BCR – hiperparatiroidismul secundar și anemia – pot determina hipertensiune, atât prin tulburările hidro-electrolitice produse direct (hipercalcemia din hiperparatiroidism stimulează vasoconstricția), cât și prin efecte secundare ale tratamentului acestor afecțiuni (eritropoetina umană recombinată folosită în tratamentul anemiei are ca efect advers apariția sau agravarea hipertensiunii arteriale).
- Disfuncția endotelială demonstrată în uremie, care determină reducerea vasodilației mediate de oxidul nitric sau de citokine endoteliale.
- Pacienții cu BCR fac parte din categoria “non-dipper”, la care absența scăderii naturale a tensiunii arteriale în timpul nopții ar putea explica, prin expunerea prelungită la valori tensionale crescute, riscul crescut de complicații cardiovasculare.<sup>9</sup>

### Măsurarea presiunii arteriale la pacienții cu BCR

Pacienții care au o tensiune arterială aflată în ținte la măsurarea în cabinetul medical necesită și evaluarea PA la domiciliu sau ambulatorie pe 24h, deoarece o tensiune necontrolată la măsurătorile proprii sau cele ambulatorii de 24h definesc **tensiunea arterială necontrolată mascată**, care este un factor de prognostic negativ pentru riscul cardiovascular sau pentru progresia bolii cronice de rinichi spre dializă.<sup>10</sup>

În condiții fiziologice există o scădere a tensiunii arteriale în timpul somnului cu aproximativ 10-20% față de valorile din timpul zilei. La pacienții cu BCR se pierde acest mecanism fiziologic, aceștia încadrându-se în categoria de “non-dipper”, într-o proporție de până la 80%, prevalența crescând odată cu avansarea disfuncției

renale. Pacienții din categoria “non-dipper” au un risc crescut de mortalitate și de complicații cardiovasculare și necesită ajustarea medicației antihipertensive. Nu se cunoaște cu exactitate mecanismul pierderii adaptării fiziologice a tensiunii arteriale la somn, dar din datele prezente se consideră că un rol important îl are retenția hidrosalină prezentă încă din stadiile incipiente ale BCR, precum și sindromul de apnee în somn care are o prevalență crescută la pacienții renali.<sup>11</sup>

### Valorile țintă ale tratamentului anti-hipertensiv la pacienții cu BCR

Există o mare varietate de ghiduri internaționale ale societăților europene și americane de cardiologie, diabet, medicină internă și nefrologie care, începând din 2011 până în prezent, au făcut recomandări de ținte terapeutice pentru valorile tensiunii arteriale. Consensul general recomandă menținerea unor ținte terapeutice de <140/90mmHg la pacienții hipertensivi, cu sau fără diabet zaharat, cu sau fără boală cronică de rinichi. Ghidurile nefrologice elaborate de KDIGO (grupul de lucru Kidney Disease Improving Global Outcome) au recomandat menținerea TA <130/80mmHg la pacienții cu BCR și albuminurie >30mg/g, cu sau fără diabet zaharat. Totuși, aceste recomandări au ca nivel de evidență opinia experților, motiv pentru care o nouă întrunire a experților nefrologi a stabilit și publicat concluziile că nu există dovezi concludente că ținta de <130/80mmHg ar fi superioară din punct de vedere al protecției cardiovasculare față de ținta de <140/90mmHg, la pacienții renali. Astfel, se menține o țintă universală, până în prezent, de <140/90mmHg a tensiunii arteriale la pacienții cu sau fără afectare renală.<sup>11</sup>

*Hipertensiunea arterială rezistentă* este o problemă frecvent întâlnită la pacienții cu BCR. HTA rezistentă se definește ca lipsa obținerii țintelor de tensiune arterială în condițiile utilizării a cel puțin 3 hipotensoare la doze maxime, dintre care unul este un diuretic.<sup>12</sup>

Înainte de a diagnostica hipertensiunea ca fiind rezistentă se impune excluderea “pseudorezistenței”, dată în principal de hipertensiunea “de halat alb” (pusă în evidență prin monitorizarea ambulatorie a HTA sau prin măsurarea acesteia de către pacient la domiciliu) și de complianța scăzută la autoadministrarea medicației (în principal

datorită costului crescut al medicației, efectelor adverse, unei scheme laborioase de tratament sau unei slabe comunicări doctor-pacient).<sup>12</sup>

Datele din literatură evaluează prevalența HTA rezistente la pacienții cu BCR la 23-25%, în condițiile evaluării tensiunii arteriale prin monitorizare ambulatorie, cu o creștere a rezistenței la 38% după creșterea dozelor sau numărului medicamentelor hipotensoare de către nefrolog.<sup>13</sup>

### Tratamentul HTA la pacienții cu BCR

#### RESTRICȚIA DE SARE

Majoritatea pacienților cu BCR se află într-o stare de hiperhidratare, datorită retenției renale de sodiu și apă. Hipertensiunea la pacienții cu BCR este, în majoritatea cazurilor, sensibilă la sare. Din acest motiv, restricția de sare duce la scăderea tensiunii arteriale. O dietă hiposodată amplifică efectul hipotensor al multor medicamente antihipertensive, în special cele care acționează pe sistemul renină-angiotensină-aldosteron (inhibitori ai enzimei de conversie și sartani), după cum s-a evidențiat în studii randomizate, controlate.<sup>14</sup> Ghidurile nefrologice (KDIGO) recomandă scăderea aportului dietetic de clorură de sodiu la sub 5g/24h, dar cu nivel de evidență 1C.<sup>15</sup>

#### Diureticele

La pacienții cu BCR și semne clinice de hiperhidratare (edeme, stază pulmonară) diureticele sunt recomandate ca hipotensoare de primă linie. La un RFG >30ml/min au eficiență bună diureticele tiazidice. După scăderea RFG sub 30ml/min sunt eficiente doar diureticele de ansă, de tip furosemid (cu timp de acțiune 6-8h) sau torasemid (cu acțiune de 12h). În cazul persistenței hiperhidratării în ciuda dozelor mari de diuretic de ansă (160-240mg furosemid/zi), se poate adăuga un diuretic tiazidic, obținându-se astfel blocarea reabsorbției de sodiu și apă pe întreg tubul urinar.

De cele mai multe ori pacienții cu BCR necesită doze mai mari de diuretic decât pacienții fără afectare renală, atât datorită scăderii numărului de tubi urinari funcționali, cât și datorită hipoalbuminemiei care însoțește unele boli renale, furosemidul acționând prin legarea de albumine serice.<sup>11</sup>



## Medicația inhibitoare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron

Obținerea controlului tensional optim la pacienții cu BCR are ca scop atât reducerea riscului cardiovascular, cât și reducerea progresiei BCR. Factorii cei mai importanți care determină progresia spre stadiul final al BCR sunt: boala renală de bază, hipertensiunea arterială și proteinuria. Controlul acestor factori duce la încetinirea degradării funcției renale.

Rezultatele studiilor experimentale demonstrează un beneficiu net asupra progresiei funcției renale a medicamentelor care scad și proteinuria pe lângă controlul tensiunii arteriale. Aceste medicamente fac parte, în principal, din clasa celor care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), mecanismul implicat fiind scăderea mai accentuată a presiunii intraglomerulare prin vasodilatație de arteriolă aferentă și eferentă.<sup>16</sup>

Inhibitorii sistemului renină-angiotensină-aldosteron au un efect antiproteinuric și de scădere a progresiei degradării funcției renale atât prin mecanism hemodinamic (vasodilatația arteriolelor eferentă și aferentă cu scăderea presiunii intraglomerulare), prin ameliorarea directă a permeabilității și selectivității membranei glomerulare, cât și printr-un efect antifibrotic tubulointerstițial.<sup>16</sup>

Meta-analizele efectuate pe studii randomizate au concluzionat că nu există diferențe între eficacitatea inhibitorilor enzimei de conversie (IECA) față de cea a blocanților receptorilor de angiotensină 2 (BRA), în ceea ce privește efectul antiproteinuric la pacienții cu BCR. Totuși, dozele eficiente antiproteinurice ale IECA sau BRA sunt cele maxime, uneori depășind dozele necesare controlului tensional. Efectul antiproteinuric al IECA și BRA este potențat de scăderea sodiului în dietă și de administrarea concomitentă de diuretic.<sup>17</sup>

Efectele adverse cele mai importante ale medicației inhibitoare a SRAA sunt scăderea accentuată a RFG (mai ales în caz de hipovolemie sau ischemie renală), cu favorizarea injuriei acute a rinichiului și hiperpotasemia. Riscul de hiperpotasemie este scăzut dacă  $RFG > 40 \text{ ml/min}$ , valoarea inițială a potasiului seric este sub  $4,5 \text{ mEq/l}$  și tratamentul include un diuretic asociat.<sup>18</sup>

În lipsa efectelor adverse severe (scăderea marcată cu peste 30% a filtrării glomerulare sau hiperpotasemia severă) nu există contraindicații pentru utilizarea IECA sau BRA

la orice valoare a creatininei serice, în special dacă se asociază cardiopatie ischemică sau hipertofică.

## Alegerea antihipertensivelor la pacienții cu BCR

Alegerea secvenței terapeutice anti-hipertensive la pacienții cu BCR depinde de starea de hidratare a pacientului. În cazul coexistenței hipervolemiei simptomatice (edeme, stază centrală) se indică inițierea terapiei cu diuretice.

Asocierea proteinuriei peste  $0,5\text{-}1\text{ g/24h}$  sau a diabetului zaharat indică necesitatea alegerii, ca a doua linie de terapie hipotensoare, a unui IECA/BRA, acestea având potențial maxim hipotensor, antiproteinuric și de scădere a progresiei degradării funcției renale.

În cazul în care după introducerea celui de-al doilea hipotensor în doze optime nu se obține control tensional, a treia linie terapeutică poate fi un blocant al receptorilor de calciu de tip non-dihidropiridinic (cu efecte antiproteinurice dovedite prin studii clinice), dacă patologia cardiacă o permite sau dihidropiridinic (în special dacă pacientul nu prezintă edeme și proteinurie).

Studiul REIN-2 a dovedit că blocantele de calciu dihidropiridinice (felodipina), deși scad tensiunea arterială până la control optim, nu au efecte reoprotectoare la pacienții proteinurici non-diabetici cu BCR.<sup>19</sup>

În cazul unei hipertensiuni arteriale rezistente se adaugă a patra linie terapeutică – inhibitori centrali sau alfa-blocanți.

O alegere eficientă pentru scăderea tensiunii arteriale și efect antiproteinuric adițional este și antagonistul de receptor mineralocorticoid (spironolactona sau eplerenona), dacă BCR nu este avansată și efectele adverse – în special hiperpotasemia – nu sunt severe. Introducerea antialdosteronicilor se recomandă doar în cazul în care există posibilitatea practică de monitorizare a funcției renale și în special a potasemiei, cu recomandarea fermă de a se suprima terapia cu aceste medicamente, ca de altfel și a celor inhibitoare a SRAA, în caz de episoade injurii acute a rinichiului, care duc la scăderea bruscă a funcției renale și la creșterea severă și uneori letală a potasiului seric.

## Administrarea nocturnă a medicației anti-hipertensive

Deoarece majoritatea pacienților cu BCR sunt nondipper (un important predictor

al prognosticului cardiovascular), s-a dovedit experimental că administrarea unui medicament hipotensor seara duce la restabilirea modelului fiziologic de scădere a tensiunii arteriale în timpul nopții și reducerea evenimentelor cardiovasculare.<sup>20</sup> Astfel, se preferă administrarea seara a dozelor de IECA sau BRA pentru ameliorarea prognosticului cardiovascular al pacienților cu BCR.

## Concluzii

Hipertensiunea arterială poate fi cauză sau efect al bolii cronice de rinichi. În oricare din situații, există un cerc vicios între hipertensiunea arterială, BCR și boala cardiovasculară. Terapia anti-hipertensivă este esențială la pacienții cu BCR, dar în alegerea medicației trebuie să se țină

seama de o sumă de factori, cu implicații directe în efectele pozitive sau negative ale tratamentului, cum ar fi: cauza bolii renale, stadiul BCR, prezența sau absența proteinuriei, comorbiditățile metabolice și cardiovasculare, vârsta pacientului. Scopul tratamentului hipotensor trebuie să fie atât scăderea riscului cardiovascular, cât și prezervarea funcției renale, ceea ce, de cele mai multe ori, necesită tratament integrat și colaborare între specialitățile medicale. Monitorizarea valorilor tensionale și a funcției renale este apanajul medicului de familie atât timp cât RFG este mai mare de 30mL/min. În același timp, medicului de familie îi revine rolul, extrem de important, de a semnaliza lipsa de control a PA sau accelerarea degradării funcției renale medicului nefrolog. ▲

## BIBLIOGRAFIE:

1. KDIGO CKD Work Group KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease *Kidney International*, 3 (Suppl. 1)(2013), pp. S1-S150
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560.
3. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311:507.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31:1281.
5. Monhart, Václav. (2013). Hypertension and chronic kidney diseases. *Cor et Vasa*. 55. e397-e402. 10.1016/j.cvasa.2013.07.006.
6. Middleton, John P. et al. Hypertension, chronic kidney disease, and the development of cardiovascular risk: a joint primacy, *Kidney International*, 2010; 77(9): 753–755
7. Mennuni S, Rubattu S, Pierelli G, Toci G, Fofi C, Volpe M. Hypertension and kidneys: unraveling complex molecular mechanisms underlying hypertensive renal damage. *J Hum Hypertens*. 2014;28:74–79
8. Buckalew VM Jr, Berg RL, Wang SR, et al. Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Am J Kidney Dis* 1996; 28:811.
9. Mann FEJ. Overview of hypertension in acute and chronic kidney disease. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on September 20, 2017.)
10. Minutolo R, Gabbai FB, Agarwal R, et al. Assessment of achieved clinic and ambulatory blood pressure recordings and outcomes during treatment in hypertensive patients with CKD: a multicenter prospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2014; 64(5):744–752. [PubMed: 25082100]
11. Judd E, Calhoun AD. Management of Hypertension in CKD: Beyond the Guidelines. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015 March; 22(2): 116–122. doi:10.1053/j.ackd.2014.12.001.
12. D.A. Calhoun, D. Jones, S. Textor et al., "Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research" *Circulation*, vol. 117, no. 25, pp. 510–526, 2008.
13. L. De Nicola, S. Borrelli, F.B. Gabbai et al., "Burden of resistant hypertension in hypertensive patients with non-dialysis chronic kidney disease," *Kidney and Blood Pressure Research*, vol. 34, no. 1, pp. 58–67, 2011.
14. Slagman MC, Waanders F, Hemmelder MH, et al. Moderate dietary sodium restriction added to angiotensin converting enzyme inhibition compared with dual blockade in lowering proteinuria and blood pressure: randomised controlled trial. *BMJ* 2011; 343:d4366.
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter*, Suppl. 2012; 2: 337–414.
16. Mann JFE, Bakris GL. Antihypertensive therapy and progression of nondiabetic chronic kidney disease in adults ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on September 20, 2017.)
17. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148:30
18. Weinberg JM, Appel LJ, Bakris G, et al. Risk of hyperkalemia in nondiabetic patients with chronic kidney disease receiving antihypertensive therapy. *Arch Intern Med* 2009; 169:1587.
19. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365:939.
20. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:2313.



**ZirComBi**  
Simbiotic vitaminizat

## Expertul în refacerea microbiotei intestinale la pacienții cu sindrom de intestin iritabil

Supliment alimentar pe bază de *Bifidobacterium longum* BB536® (4 miliarde per plic), *Lactobacillus rhamnosus* HN001 (1 miliard per plic) și vitamina B6 (clorhidrat de piridoxină, 1,4 mg\*).

\*100% valoare nutritivă de referință.



**Zir-FOS®**  
Simbiotic vitaminizat

## Expertul în refacerea microbiotei intestinale post-antibioterapie sistemică

Supliment alimentar pe bază de *Bifidobacterium longum* BB536® (5 miliarde per plic), fructo-oligozaharid Actilight și complex de vitamine B\* (B1=1,1 mg; B2=1,4 mg; B6=1,4 mg; B12=2,5 µg).

\*100% valoare nutritivă de referință.

Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății. ZirComBi și Zirfos® sunt suplimente alimentare. Citiți cu atenție prospectul și informațiile de pe ambalaj. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la acest produs la adresa de e-mail: [drugsafety.ro@alfasigma.com](mailto:drugsafety.ro@alfasigma.com)

Alfasigma România S.R.L.  
Str. Cluceru Udricani, nr. 18, parter și etaj 1, sector 3, București  
Tel.: +40 31.805.35.26; +40 31.805.35.27 Fax: 031.805.35.28  
e-mail: [contact@addenda.ro](mailto:contact@addenda.ro)

**ALFASIGMA** 



# Boala de rinichi și diabetul zaharat

Asocierea dintre diabetul zaharat și boala renală a fost recunoscută la peste trei milenii de la prima descriere a diabetului zaharat, în 1552 î.Hr.



PROF. DR. EUGEN MOȚA  
Universitatea de Medicină și Farmacie  
Craiova

Boala de rinichi diabetică (BRD) este principala cauză de inițiere a tratamentului substitutiv al funcțiilor rinichiului (TSFR) în Statele Unite și în întreaga lume. Printre complicațiile diabetului zaharat, boala cronică de rinichi (BCR) rămâne una dintre cele mai devastatoare, deoarece este strâns asociată cu mortalitatea precoce atât în diabetul zaharat tip 1, cât și în cel de tip 2.

Oricare stadiu al bolii de rinichi diabetice este puternic asociat cu riscul cardiovascular, iar particularitățile bolnavului diabetic impun colaborare între cardiologi și diabetologi pentru îngrijire.

BRD este o complicație micro-vasculară care se dezvoltă la aproximativ 30% dintre pacienții cu diabet zaharat tip 1 (DZ1) și la aproximativ 40% dintre pacienții cu diabet zaharat tip 2 (DZ2).

Prevalența BRD a însoțit creșterea dramatică a prevalenței diabetului zaharat la nivel mondial. Prevalența diabetului zaharat la adulții din Statele Unite a crescut de la 9,8% în perioada 1988-1994, la 12,3% în perioada 2011-2012.

În România, prevalența diabetului zaharat este de 11,6%, conform studiului PREDATORR (2013). La nivel mondial, în anul 2015, era estimat că 415 milioane de persoane aveau diabet zaharat, iar până în anul 2040 numărul lor va crește la 642 milioane, disproporționat de mult în țările cu venituri mici sau medii. Creșterea spectaculoasă a prevalenței diabetului zaharat are ca suport pandemia globală a obezității. Prevalența generală a obezității la adulți a crescut, între anii 1980 și 2000, de la 15% la 31% în Statele Unite, iar până în anii 2013-2014, prevalența ajustată a obezității a fost de până la 35% la bărbați și 40% la femei. În România, prevalența obezității este de

31,4% și a supraponderiei de 34,6%, conform studiului PREDATORR (2013).

**Hiperglicemia și hipertensiunea** sunt primii și cei mai puternici factori de risc pentru BRD, atât pentru inițierea, cât și pentru progresia bolii.

Controlul glicemic slab, la pacienții cu DZ1, este un predictor independent al progresiei până la dezvoltarea albuminuriei (proteinuriei) și/sau a bolii cronice de rinichi în stadiu final. Două studii clinice, care au inclus pacienți cu DZ1 și DZ2 în stadiu incipient, au arătat că un control intensiv al glicemiei la debutul bolii are un efect favorabil de lungă durată asupra riscului dezvoltării BRD. Acest efect, denumit și "memorie metabolică", sugerează că un control glicemic intensiv timpuriu poate preveni leziuni ireversibile, cum ar fi modificările epigenetice, asociate hiperglicemiei. La pacienții cu DZ1, controlul intensiv al glicemiei, care a vizat un nivel al HbA1C  $\leq 7\%$ , a redus, în 9 ani, riscurile de dezvoltare a microalbuminuriei cu 34% și a macroalbuminuriei cu 56%, comparativ cu tratamentul standard. După o perioadă de urmărire medie de 22 de ani, grupul de pacienți tratat intensiv a prezentat un risc cu aproximativ 50% mai mic de declin a eGFR sub 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Rata medie a scăderii eGFR a fost de 1,56 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pe an la pacienții cu terapie standard, și de 1,27 ml/min/1,73m<sup>2</sup> pe an la cei cu terapie intensivă. În mod similar, la pacienții cu DZ2 nou diagnosticați, după 10 ani de control intensiv al glicemiei, care a vizat o HbA1C de 7%, a determinat reducerea cu 24% a dezvoltării complicațiilor microvasculare, inclusiv BRD, comparativ cu terapia convențională. După 12 ani, controlul intensiv al glicemiei a determinat reducerea cu 33% a riscului de dezvoltare a microalbuminuriei sau a proteinuriei "clinice" și reducerea semnificativă a proporției pacienților cu

dublarea nivelului creatininei serice (0,9% față de 3,5%) comparativ cu grupul de pacienți tratați convențional.

La pacienții cu DZ nou-diagnosticați, terapia anti-hipertensivă cu menținerea valorii țintă a presiunii arteriale  $<150/85$  mmHg, urmăriți în medie 15 ani, a determinat reducerea semnificativă a riscului cu 37% a complicațiilor microvasculare, comparativ cu grupul pacienților tratați cu o țintă a presiunii arteriale  $<180/105$  mmHg. Fiecare creștere cu 10 mmHg a presiunii arteriale sistolice medii a fost asociată atât cu creșterea cu 15% a riscului de a dezvolta micro- și macroalbuminurie, cât și cu declinul funcției renale ( $eGFR <60$  ml/min la  $1,73m^2$ ) sau cu dublarea nivelului creatininei serice. La pacienții cu DZ2, presiunea sistolică bazală  $>140$  mmHg a fost asociată cu un risc mai mare de boală cronică de rinichi în stadiul final și de deces.

Dezvoltarea bolii de rinichi diabetice este asociată cu multiple modificări ale structurilor rinichiului. Cea mai veche și mai constantă modificare este îngroșarea membranei bazale glomerulare, care este evidentă după 1,5-2 ani de la diagnosticul DZ1. Evoluează în paralel cu îngroșarea membranei bazale capilare și tubulare. Se produc și alte modificări glomerulare, care includ pierderea fenestrațiilor endoteliale, expansiunea matricei mezangiale și pierderea podocitelor. La pacienții cu DZ1, expansiunea volumului mesangial este detectabilă la 5-7 ani după diagnostic, iar RFG, albuminuria și hipertensiunea sunt puternic corelate cu expansiunea mezangială și oarecum mai puțin cu grosimea membranei bazale glomerulare.

Așa cum s-a arătat anterior, diabetul zaharat de tip 2 are o prevalență ridicată în populația generală. De aceea, nu este surprinzător că pacienții cu DZ2 pot dezvolta și alte nefropatii. Astfel, în mai mult de 40% dintre cazurile considerate a avea BRD, examenul histopatologic renal a demonstrat alte leziuni decât cele caracteristice diabetului zaharat. Deși bolile vasculare ale rinichiului au fost frecvent diagnosticate, au fost observate și nefropatii glomerulare care necesită tratament specific. De aceea, este necesară colaborarea dintre diabetologi și nefrologi pentru îngrijirea acestor bolnavi. Mai mult, odată ce  $eRFG$  scade sub  $30ml/min$ , complicațiile insuficienței renale și pregătirea pentru inițierea TSFR impun asistență nefrologică specializată.

Caracteristicile demografice și tratamentul pot influența prevalența și manifestările clinice ale bolii de rinichi diabetice.

În ultimii 30 de ani, prevalența bolii renale diabetice a rămas staționară în Statele Unite, dar prevalența albuminuriei a scăzut, în timp ce prevalența ratei scăzute a filtrării glomerulare estimate a crescut. În Statele Unite, albuminuria a scăzut de la 20,8% în perioada 1988-1994, până la 15,9% în perioada 2009-2014 (raportul de prevalență ajustat, 0,76;  $P < 0,001$  pentru tendință),  $eRFG <60$  ml/min la  $1,73 m^2$ , a crescut de la 9,2% în 1988-1994, până la 14,1% în 2009-2014. Este posibil ca  $eRFG$  redus să fie o consecință pe termen lung a evoluției diabetului zaharat, probabil datorită creșterii speranței de viață.

## Concluzii

Boala de rinichi diabetică se dezvoltă la aproximativ 40% dintre pacienții cu diabet zaharat și este cauza principală de inițiere a TSFR la nivel mondial. Istoria naturală a bolii de rinichi diabetice include hiperfiltrarea glomerulară, albuminuria progresivă, scăderea ratei filtrării glomerulare, creșterea presiunii arteriale și, în final, inițierea TSFR sau deces prin afecțiuni cardiovasculare. Alterările metabolice asociate cu diabetul zaharat conduc la hipertrofie glomerulară, glomeruloscleroză, inflamație tubulointerstițială și fibroză. În ciuda terapiei curente, există un risc rezidual mare de debut și de progresie a BRD.

Îngrijirea pacienților cu diabet zaharat este multidisciplinară, fiind necesară colaborarea dintre specialiști diabetologi, nefrologi, cardiologi și medici de medicină generală.

În populația adultă americană cu diabet zaharat, prevalența generală a BRD nu s-a schimbat semnificativ, dar prevalența albuminuriei a scăzut, în timp ce prevalența  $eGFR$  insuficienței renale cronice ( $eRFG$  sub  $60ml/min$ ) a crescut.

Pe măsură ce epidemia BRD continuă să evolueze nestingherită, sunt necesare tratamente noi pentru a reduce progresia acestei boli. Studiile cu antagoniști ai endotelinei sau ai receptorilor pentru mineralocorticoizi, ca și cu noi agenți de anti-diabetici, cum sunt inhibitorii SGLT-2, au rezultatele promițătoare, sugerând îmbunătățiri majore în următorul deceniu în tratamentul diabetului și al complicațiilor sale. 



## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. **DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI:** RINOCLENIL 100 µg/doza spray nazal, suspensie. 2. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:** 100 ml spray nazal, suspensie, conțin dipropionat de beclometazon 77.00 mg. Excipient cu efect cunoscut: clorură de benزالconiu 27.00 mg. Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1. 3. **FORMA FARMACEUTICĂ:** Spray nazal, suspensie, Suspensie albă, opalescentă. 4. **DATE CLINICE:** 4.1. **Indicații terapeutice:** Profilaxia și tratamentul rinitei sezoniere, perene și vasomotorie. 4.2. **Doze și mod de administrare:** Adulți și copii peste 6 ani: două pufuri în fiecare nară o dată pe zi. La copii se consideră o schemă de administrare cu o doză fracționată respectiv un puf în fiecare nară de 2 ori pe zi. Efectul acțiunii nu este imediat iar pentru beneficiul terapeutic maxim este recomandată utilizarea cu regularitate timp de mai multe zile. Produsul nu se va administra la copii cu vârsta sub 6 ani. 4.3. **Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1; infecții tuberculoase și infecții locale virale sau fungice; opii cu vârsta sub 6 ani. În general este contraindicat în sarcină și în perioada de lactație (vezi pct. 4.6.). 4.4. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare.** La administrare în special la utilizarea produselor de uz topic pe termen îndelungat pot apărea fenomene de sensibilizare și în mod excepțional reacții adverse sistemice al acestei categorii de produse. În acest caz este necesar să se întrerupă tratamentul și să se instituie terapia corespunzătoare. La copii dacă tratamentul este prelungit cu corticosteroizi se recomandă să se verifice perioada de creștere. Rinoclenil poate controla în cele mai multe cazuri rinitele alergice, sezoniere, stimularea crescută anormală a agenților alergeni putând necesita o suplimentare a terapiei, în special pentru a controla simptomele oculare. Este necesar să se ia măsuri la pacienții care trec la terapia cu steroizi sistemici la Rinoclenil dacă există suspiciuni de insuficiență funcției suprarenale. În caz de infecții bronșice sau bronhoree abundentă este necesar un tratament adecvat pentru a permite difuzia optimă în căile respiratorii. Se recomandă precauții în cazul pacienților cu glaucom, ulcere sau afecțiuni oto-rino-laringologice. Trebuie controlată tehnica de inhalare a pacientului pentru a fi siguri că acțiunea aerosolului se sincronizează cu inspirația, asigurând eliberarea optimă a medicamentului în căile respiratorii. Rinoclenil conține clorură de benزالconiu, care la doze de peste 10 µg/doză administrată poate provoca bronhospasm. 4.5. **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune.** Nu se cunosc. 4.6. **Fertilitatea, sarcina și alăptarea.** În cazul sarcinii produsul va fi administrat numai în cazul în care este absolut necesar sub stricta supraveghere medicală. Nu există date suficiente care să ateste siguranța utilizării de beclometazon dipropionat în timpul sarcinii la om. În cazul funcției reproductive la animale, numai după expunerea la o doză ridicată apar efecte adverse tipice corticosteroizilor. Oricum aplicarea nazală de beclometazon dipropionat evită un înalt risc de expunere. Utilizarea produsului în timpul sarcinii se ia în considerare numai după evaluare beneficiilor și a posibilelor riscuri asupra fătului. Produsul s-a utilizat pe parcursul mai multor ani fără apariția unor efecte adverse dăunătoare. Este normal să luăm în considerare că dipropionatul de beclometazon este excretat în laptele matern dar la doza utilizată pentru aplicare nazală prezența unei concentrații semnificative în laptele matern este puțin probabilă. Oricum utilizarea de dipropionat de beclometazon în timpul perioadei de lactație necesită evaluarea ratei risc – beneficiu atât pentru mama cât și pentru copil. 4.7. **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.** Nu sunt relevante. 4.8. **Reacții adverse.** Reacțiile adverse sistemice sunt puțin probabile datorită dozelor scăzute utilizate. Cu toate acestea, o atenție deosebită se acordă utilizării prelungite a produsului menținând pacientul în strictă supraveghere pentru a detecta din timp posibilele efecte sistemice (osteoporoză, ulcerul peptic, manifestări clinice secundare insuficienței corticosuprarenale cum sunt hipotensiune arterială și scăderea ponderală). Ca și pentru alte preparate nazale pot apărea arsuri topice, iritații, uscarea mucoasei și rareori epistaxis. În cazuri foarte rare s-a raportat perforarea septului nazal în urma aplicării nazale a corticosteroizilor. De asemenea, în cazuri rare creșterea tensiunii intraoculare și glaucom au fost asociate cu aplicarea de dipropionat de beclometazon. Ocazional, pot să apară micoze (candidoze) la nivelul cavității orofaringiene, care, în general, dispar prin tratament local antimicotic fără întreruperea tratamentului. Apariția frecventă a acestor infecții, poate fi prevenită prin clătirea cu apă a cavității bucale după fiecare administrare. De asemenea, au fost raportate foarte rar, reacții alergice cum sunt erupții cutanate, urticarie, prurit, edem al pleoapelor, ochilor, feței gurii și faringelui. Ca și în cazul administrării inhalatorii a altor medicamente, poate să apară bronhospasm paradoxal. **Raportarea reacțiilor adverse suspectate:** Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, București 011478-RO, Tel: + 4 0757 117 259, Fax: +4 0213 163 497, email: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro). 4.9. **Supradozaj:** Administrarea unor doze ridicate de beclometazon dipropionat pe o perioadă scurtă poate duce la supresia funcției hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenale. În acest caz doza de Rinoclenil va fi redusă imediat la doza recomandată. 5. **PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE.** 5.1. **Proprietăți farmacodinamice:** Grupa farmacoterapeutică: decongestionante și alte preparate nazale de uz topic, corticosteroizi, codul ATC: R01AD01. Rinoclenil conține beclometazon-17,21-dipropionat ca substanță activă, cortizonic cu acțiune antiinflamatoare și antialergică. Beclometazonul dipropionat (BDP) este un corticosteroid sintetic de uz topic cu o activitate antiinflamatoare puternică, cu activitate mineralcorticoidă redusă și efecte sistemice nesemnificative. În testele de vasoconstricție cutanată în conformitate cu McKenzie, BDP este de 5000 de ori mai activ decât hidroclorizonul, de 625 de ori mai activ decât beclometazon alcool, de 5 ori mai activ decât flucinolone acetonide și de 1,39 mai activ decât beclometazon valerat. Produsul are o activitate antiinflamatoare intensă și de lungă durată în urma edemelor provocate de uleiul de croton, caraghén având o eficacitate superioară celorlalți corticosteroizi. Nu s-a demonstrat activitate timolitică, plenolitică sau mineralcorticoidă și nu inhibă axa hipofizo-corticosuprarenală chiar după administrarea repetată dacă se respectă dozele recomandate. 5.2. **Proprietăți farmacocinetice.** BDP administrat prin aplicare nazală se depune în special la nivelul nărilor și asadar este caracterizată de o acțiune locală și nu este asociată cu efecte sistemice semnificative. După inhalare, o parte din doza administrată este înghițită și eliminată prin fecale. Frația absorbită în circulație este metabolizată pe cale hepatică în monopropionat și beclometazon alcool apoi excretat sub formă de metaboliți inactivi în bilă și urină. 5.3. **Date preclinice de siguranță:** Pe cale orală, la șoareci și șobolani, valorile DL 50 este mai mare de 3000 mg/kg. La șoareci și șobolani expunerea la nebulizare cu o concentrație de 149 mcg/dl pentru 9 minute a fost bine tolerată; în aceeași măsură a fost tolerată la șobolan după nebulizarea a 51,6 mcg/dl beclometazon dipropionat timp de 2 ore. Administrarea prin inhalare la câini pentru un an a unor doze mai mari decât cele terapeutice nu a produs tulburări la nivelul căilor aeriene. Beclometazonul dipropionat administrat la șobolani nu a evidențiat efecte fetotoxice sau teratogene chiar la doze mai mari de 10 ori decât cele terapeutice. 6. **PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE.** 6.1. **Lista excipienților:** Polisorbat 20, celuloză microcristalină, carboximetilceluloză sodică, clorură de benزالconiu, alcool feniletilis, glucoză monohidrat, apă purificată. 6.2. **Incompatibilități.** Nu se cunosc. 6.3. **Perioada de valabilitate:** 3 ani. 6.4. **Precauții speciale pentru păstrare:** A se păstra în ambalajul original. 6.5. **Natura și conținutul ambalajului:** Cutie cu un flacon din PET, de culoare brună, cu capacitatea de 35 ml, a 30 ml (200 doze) spray nazal, suspensie, prevăzut cu pompă dozatoare din polietilenă. 6.6. **Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor:** Fără cerințe speciale. **Instrucțiuni pentru utilizare:** A se agita puternic flaconul înainte de fiecare administrare. Mai mult decât atât, înainte de începerea terapiei este recomandat să se îndepărteze capacul protector (2) și inelul protector (3) și se acționează pompa (4) pentru a declanșa mecanismul de nebulizare. Se continuă după cum urmează: 1. se curăță nasul cu grijă; 2. se îndepărtează capacul protector; 3. se îndepărtează inelul protector care blochează pompa; 4. se ține flaconul în poziția ilustrată în figura de mai jos; se acționează repetat pompa în așa fel încât să pornească mecanismul de nebulizare până se obține aerosolul; 5. se poziționează aplicatorul nazal într-o nară înclinând cu un deget cealaltă nară; se respiră și se presează în același timp vârful aplicatorului nazal, cum este ilustrat în figura de mai jos. În acest mod se eliberează exact o singură doză de substanță activă; se repetă aceeași operațiune în cealaltă nară. 6. după utilizare se închide cu capacul protector și inelul protector. După mecanismul de acționare este obstrucționat, se clătește cu grijă cu apă caldă fără să se intervină cu obiecte ascuțite. 7. **DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ:** CHIESI FARMACEUTICI S.p.A., Via Palermo 26/A, 43100 Parma, Italia. 8. **NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ:** 12365/2019/01. 9. **DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI:** Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2019. 10. **DATA REVIZUIRII TEXTULUI:** August 2019. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

Material destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.

Chiesi România SRL – Str. Venezuela nr. 10,  
sector 1, 011834 – București – România  
Tel +40 21 202 36 42 – Fax +40 21 202 36 43  
[www.chiesi.ro](http://www.chiesi.ro) – [www.chiesi.com](http://www.chiesi.com)

002/CR/RINOCLENIL/03-2021

 **Chiesi**





Până la **50 DE ZILE DE TRATAMENT**  
pentru **PROFILAXIA** și **TRATAMENTUL**  
**RINITELOR ALERGICE** și **RINITELOR NON-ALERGICE**

Pentru toată familia  
începând de la 6 ani  
Indiferent de anotimp



**RinoClenil 100**

beclometazonă 100 µg/doză • spray nazal • suspensie

Material destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.

Chiesi România SRL – Str. Venezuela nr. 10,  
sector 1, 011834 – București – România  
Tel +40 21 202 36 42 – Fax +40 21 202 36 43  
[www.chiesi.ro](http://www.chiesi.ro) – [www.chiesi.com](http://www.chiesi.com)

002/CR/RINOCLENIL/03-2021

# Prevenția complicațiilor renale în diabetul zaharat



**PROF DR  
CRISTIAN SERAFINCEANU**  
președinte Societatea Română de Diabet,  
Nutriție și Boli Metabolice

**DR. ANCA PANTEA STOIAN**  
Șef Lucrări UMF "Carol Davila"



**MEDA E. PAVKOV**  
CDC USA

Boala cronică de rinichi (BCR) este numele generic dat afectării rinichiului, definită ca prezența de peste 3 luni a anomaliilor de structură sau funcționare a rinichiului, cu implicații asupra sănătății.<sup>1</sup> Pacienții cu BCR au o evoluție în mod general cu pierdere progresivă a funcției renale, cu risc progresiv de evenimente cardiovasculare sau insuficiență renală terminală care presupune fie terapie de substituție renală sau transplant renal. Rata progresiei depinde de vârsta pacientului, de prezența comorbidităților asociate, de succesul implementării măsurilor de prevenție secundară individualizate pentru fiecare pacient în parte.

## Date epidemiologice

Diabetul zaharat (DZ) reprezintă un important factor de risc pentru apariția BCR și, de asemenea, un factor de prognostic negativ pentru acești pacienți. La pacienții cu DZ, BCR poate fi cauzată de diabet per se (boala renală diabetică, BRD) sau de alte afecțiuni asociate diabetului, ca de exemplu hipertensiune arterială, stenoză de arteră renală, alte boli sistemice, diferența făcându-se pe baza biopsiei renale. BCR afectează între 20 și 40% dintre pacienții cu DZ, apare frecvent la peste 10 ani de la diagnosticul DZ tip 1, iar la 3% dintre pacienții cu DZ tip 2 poate coexista chiar de la diagnosticul diabetului.<sup>2</sup> În multe țări BRD este cauza principală de dializă și transplant renal (30-50%). Prognosticul pacienților cu DZ tip 1 este oarecum previzibil, în timp ce în DZ tip 2 evoluția BCR este mai imprezvizibilă și evaluarea prognosticului este mai dificilă, deoarece

acești pacienți sunt mai în vârstă și cu mai multe comorbidități decât cei cu DZ tip 1.

DZ reprezintă una dintre cauzele principale ale BCR, studiile epidemiologice recente au arătat o creștere semnificativă a prevalenței diabetului la nivel mondial și, în consecință, a numărului pacienților cu BRD.<sup>3-5</sup> Prevalența DZ în România este de 11,6%, ceea ce înseamnă că numărul românilor cu vârste cuprinse între 20 și 79 de ani care suferă de această afecțiune variază între 1.535.413 și 1.967.200, așa cum arată rezultatele finale ale Studiul Național privind Prevalența Diabetului, Prediabetului, Supraponderiei, Obezității, Dislipidemie, Hiperuricemiei și Bolii Cronice de Rinichi (PREDATORR). Dintre pacienții cu DZ, 20,69% au reprezentat cazuri nou depistate, iar 79,31% erau deja în evidența medicilor de familie. În ceea ce privește prediabetul, rezultatele studiului PREDATORR arată că există peste trei milioane de români cu prediabet, ceea ce înseamnă o prevalență de 18,4%.<sup>6</sup> DZ se identifică ca o afecțiune cu puternic impact asupra stării de sănătate, asociindu-se cu complicații micro și macrovasculare.

BCR afectează 10-13% din populația generală adultă din România, majoritatea acestor pacienți având insuficiență renală pre-terminală, iar o mică proporție sunt în stadiul de boală renală terminală, care necesită terapie de substituție a funcției renale sau transplant renal. Prevalența BCR este de 15% în populația adultă din SUA și a noua cauză de mortalitate.

La nivel mondial, DZ cu sau fără hipertensiune arterială este responsabil de 80% din cazurile de terapie de substituție renală,<sup>3</sup> prevalența acestor terapii fiind de până de 10 ori mai mare

la persoanele cu DZ decât la cele fără DZ.<sup>7</sup> În SUA, 40% dintre adulții cu diabet au BCR, iar diabetul reprezintă principala cauză de insuficiență renală terminală în 45% dintre cazuri.<sup>8</sup> Majoritatea pacienților tratați pentru insuficiență renală terminală au DZ tip 2 (86%).

### Factori de risc

BCR este o complicație redutabilă asociată cu mortalitate prematură, scăderea calității vieții și creșterea costurilor necesare îngrijirii pacienților. Este necesară așadar identificarea, prevenția și tratarea precoce a factorilor de risc asociați.

Screeningul pentru DZ tip 2 în mod special este foarte important deoarece o mare parte dintre acești pacienți sunt diagnosticați deja în stadiul de complicații cronice. În cazul pacienților cu diabet, o serie de studii au indicat valoarea clinică și economică a screeningului pentru albuminurie, semnul cel mai precoce de BRD.

Factorii de risc au o importanță deosebită deoarece ei fac obiectul managementului de prevenție a BCR și complicațiilor cardiovasculare. Prevenția complicațiilor renale în diabetul zaharat vizează în mod deosebit intervenția asupra factorilor de risc modificabili: controlul glicemic, hipertensiunea arterială, dislipidemia, hiperuricemia, obezitatea, fumatul.

Printre factorii de risc asociați BRD se pot număra:

- factori demografici: vârstă, sex, etnie
- factori metabolici: hiperglicemie (vârsta de debut a DZ, durata DZ), dislipidemie, hiperuricemie, obezitate
- factori hemodinamici: anemie, hipertensiune arterială
- factori familiali: istoricul familial de boală renală cronică, istoric familial de DZ, rude gradul I cu boală cardiovasculară prematură
- factori intrauterini, perinatali: greutatea mică la naștere sau macrosomia
- factori socio-economici: fumat, aport crescut de proteine, activitate fizică redusă, sedentarism, expuneri virale și ocupaționale, paradontoza, deficit de vitamina D
- factori genetici și familiali.

Hiperglicemia este factorul de risc major în debutul și progresia BCR atât în DZ tip 1, cât și în cel tip 2, deși alți factori ca de exemplu hipertensiunea arterială, dislipidemia și antecedentele genetice joacă un rol mai important în prognosticul insuficienței renale avansate. Este binecunoscută relația dintre diabetul zaharat și apariția BCR. Prezența sindromului uremic, nivelele crescute de parathormon la pacienții aflați în ESRD induc insulinorezistența în mod special la nivelul musculaturii scheletice. Și prezența anemiei în acest context agravează insulinorezistența; studii efectuate au arătat că îmbunătățirea nivelului de hemoglobină prin administrarea de eritropoietină au dus la creșterea semnificativă a sensibilității la insulină. Pe de altă parte, tratamentul cu insulină la pacienții aflați în ESRD induce un risc crescut de hipoglicemie. În aceeași manieră, riscul de denutriție proteică este unul ridicat, sarcopenia fiind una dintre complicațiile greu de corectat. În contextul unui dezechilibru glicemic pronunțat, a unei funcții renale profund alterate, fără dubiu, stresul oxidativ pare a fi ligandul celor două condiții patologice. O serie de molecule au fost identificate în apariția și menținerea unui nivel crescut de specii reactive de oxigen (ROS), molecule ce intervin activ în glicoliză, peroxidarea lipidică, etc: xantin oxidaza, [NAD(P)H] oxidaza, nitric oxid sintetaza și care au un impact negativ asupra evoluției BCR.<sup>9</sup> Creșterea nivelului de ROS și scăderea activității antioxidante a glutathion peroxidazei, a superoxid dismutazei etc afectează țesutul renal progresiv, de la hipertrofie glomerulară, atrofie tubulară, subțierea membranei bazale, expansiune mezangială, până la fibroza interstițială. Terapia antioxidantă poate fi așadar utilă în limitarea progresiei BCR alături de un bun control glicemic și o variabilitate glicemică cât mai redusă.<sup>10-14</sup>

### Controlul principalilor factori de risc asociați cu debutul și prognosticul BCR

Controlul hiperglicemiei. Menținerea unui bun control glicemic reduce hiperfiltrarea glomerulară și încetinește progresia nefropatiei



diabetice. La pacienți cu diabet de tip 1 normalizarea glicemiei după transplant de pancreas a dus la normalizarea leziunilor renale diabetice la 10 ani după intervenție.<sup>15</sup> Studiul DCCT/EDIC a arătat că un control glicemic strict (hemoglobina A1c media 7,4% sau 57 mmol/l în timpul randomizării) la pacienții cu DZ tip 1 a rezultat în reducerea cu 57% a albuminuriei moderate (raport albumină/creatinină urinară 30-300 mg/g) și cu 84% a albuminuriei severe (raport albumină/creatinină urinară  $\geq 300$  mg/g) față de pacienții cu control glicemic uzual (A1c medie 9,1% sau 76 mmol/l).<sup>16</sup> Acest beneficiu a fost vizibil chiar și la 8 ani după terminarea randomizării, sugerând un efect reminiscent (de memorie) al controlului glicemic precoce. De asemenea, controlul glicemic intensiv a redus cu 50% incidența insuficienței renale avansate (rata de filtrare glomerulară  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) și cu 42% incidența evenimentelor cardiovasculare, efect atribuit în mare parte reducerii incidenței BCR. La pacienții cu DZ tip 2 studiile clinice ACCORD, ADVANCE și VADT au arătat că un control glicemic intensiv reduce incidența albuminuriei, dar nu are niciun efect asupra ratei mortalității, insuficienței renale terminale sau altor complicații vasculare.<sup>17-19</sup> Aceste rezultate modeste au fost atribuite în parte riscului crescut de hipoglicemie severă asociat cu tratamentul antihiperglicemic agresiv, și sugerează că până la un anumit nivel controlul glicemic este benefic, dar că poate fi detrimental mai ales la pacienții cu diabet de durată lungă, cu vârstă înaintată sau comorbidități multiple.

La pacienții cu BCR avansată gluconeogeneza și excreția de insulină și substanțe anti-hiperglicemice sunt reduse, ceea ce crește riscul de criză hipoglicemică. Prezența uremiei și tratamentul cu eritropoietină alterează nivelul hemoglobinei A1c, măsurarea căreia rezultând în subestimarea nivelului glicemic. Este recomandabil, de aceea, un control al hemoglobinei A1c combinat cu monitorizarea glicemiei la acești pacienți. Studiul DOPPS a arătat că la pacienții cu DZ tratați cu dializă renală riscul mortalității este cel mai scăzut la

un nivel al hemoglobinei A1c de 7%–7,9% (53–63 mmol/mol).<sup>20</sup>

Controlul presiunii arteriale reduce riscul de progresie a nefropatiei diabetice și riscul de insuficiență cardiacă sau alte evenimente cardiovasculare. Inhibitorii sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAA) sunt cei mai utilizați anti-hipertensivi la acești pacienți datorită efectelor secundare reduse și efectului benefic asupra tuturor mecanismelor care afectează progresia BCR. La pacienții cu DZ tip 1, proteinurie severă ( $\geq 500$  mg/24 ore) și creatinină serică  $\geq 1,5$  mg%, tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie (IEC) reduce mortalitatea și insuficiența renală terminală.<sup>21</sup> Aceste efecte nu au fost demonstrate în DZ tip 1 cu BCR mai incipientă cu sau fără hipertensiune arterială, iar tratamentul cu IEC nu este indicat la pacienții cu DZ tip 1 fără albuminurie și fără hipertensiune arterială. În DZ tip 2 studiile RENAAL și IDNT au demonstrat efecte similare cu cele din DZ tip 1 cu albuminurie severă.<sup>22,23</sup> Studiul IRMA2 a demonstrat că doza crescută de irbesartan previne progresia albuminuriei la pacienții cu hipertensiune arterială.<sup>24</sup> Deși aceste trei studii randomizate au indicat eficacitatea tratamentului cu blocați ai enzimei de conversie (BEC) pentru prevenirea progresiei nefropatiei diabetice, nici unul dintre aceste studii nu a putut demonstra o reducere a incidenței insuficienței renale terminale. Eficacitatea tratamentului cu IEC în DZ tip 2 cu albuminurie severă nu a fost studiată la fel de sistematic ca și BEC. Tratamentul combinat cu IEC și BEC nu s-a arătat superior pentru controlul hipertensiunii arteriale și reducerea albuminuriei comparativ cu terapia individuală cu IEC sau BEC. De fapt, studiile ONTARGET și NEPHRON-D au rezultat în risc excesiv de insuficiență renală acută și hiperkaliemie cu această combinație în absența unor efecte cardiovasculare și renale benefice.<sup>25,26</sup> De asemenea, adăugarea la tratamentul cu BEC a unui inhibitor direct de renină (aliskiren) nu s-a dovedit benefic la pacienții cu DZ tip 2 cu BCR și risc cardiovascular crescut.<sup>27</sup> Într-o analiză recentă a studiilor SPRINT

și ACCORD s-a găsit că reducerea excesivă a presiunii arteriale sistolice (<120 mmHg) crește riscul incidenței BCR (definită ca reducere cu peste 30% a filtrării glomerulare la <60 mL/min per 1,73 m<sup>2</sup>) atât la pacienții cu, cât și la cei fără DZ tip 2.<sup>28</sup> Pentru același nivel al presiunii arteriale sistolice, riscul de BCR a fost mai ridicat la pacienții cu DZ decât la cei fără DZ, sugerând necesitatea monitorizării presiunii arteriale în mod special la pacienții cu DZ. Cu toate acestea, controlul hipertensiunii arteriale este important la pacienții cu DZ pentru prevenția complicațiilor cardiovasculare și a mortalității cardiovasculare.

#### Intervenția medicală nutrițională.

Scopul acesteia este de a diminua sarcina renală și încetinirea progresiei bolii, prevenirea simptomelor și complicațiilor uremiei, restaurarea sau menținerea unui status nutrițional optim, restaurarea și menținerea echilibrului hidroelectrolitic. Conduita intervenției nutriționale vizează impactul simptomelor asupra ingestiei alimentare și a statusului nutrițional, modificările dietetice determinate de BCR și simptomele ei (ex: alimente evitate/preferințe), cantitatea și calitatea proteinelor consumate zilnic (dacă cele mai multe au valoare biologică mare sau mică), adecvarea aportului caloric (foarte important pentru cruțarea proteinelor în caz de restricție proteică), utilizarea sării /produselor sărate/substituenților de sare, greutatea corporală și corectarea aportului /pierderilor de lichide. (Tabel 1, 2)

În DZ tip 1 normalizarea aportului proteic la pacienții cu albuminurie severă și funcție renală în declin poate reduce incidența insuficienței renale terminale și mortalitatea generală.<sup>29</sup> În DZ tip 2 utilitatea restricției proteice este mai puțin clară decât în DZ tip 1, dar în general studiile randomizate arată că reducerea aportului proteic la pacienții diabetici cu BCR nu are nici un efect asupra funcției renale relativ cu consumul proteic normal.<sup>30</sup> Deși restricția proteică ameliorează nivelul glicemic și excreția renală de albumină, riscul de malnutriție crește

**Tabel 1. Necesarul de calorii și proteine la pacienții cu BCR și DZ în funcție de stadiul bolii renale**

|          | Predializă                                                                                                 | Hemodializă     | Dializă peritoneală continuă |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------|
| Proteine | GFR ml/min g/kgc<br>15-20 < 1,0<br>10-15 0,7<br>4-10 0,5-0,6<br>Nu sub 35-40g/zi<br>(+ Proteinurie/24 ore) | 1,0 -1,2g/kgc   | 1,2-1,5g/kgc                 |
| Calorii  | 35 cal/kgc normoponderal<br>20-30 cal/kgc obezitate<br>45 cal/kgc subponderal                              | Idem predializă | Idem predializă              |

**Tabel 2. Necesarul de lichide, sodiu, fosfor și potasiu la pacienții cu BCR și DZ în funcție de stadiul bolii renale**

| Sodiu   | 2,0-3,0g/zi<br>Crește în nefropatiile<br>cu pierdere de sodiu   | 2,0-3,0g/zi                | Individualizat în<br>funcție de TA și G                |
|---------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------|
| Potasiu | Restricție doar când<br>diureza<1000ml<br>Și potasemia crescută | Individualizată<br>2-3g/zi | Restricție doar<br>dacă potasiul seric<br>este crescut |
| Fosfor  | 600-800mg/zi                                                    | 800-1200mg/zi              | 1200-1600mg/zi                                         |
| Lichide | Echilibru între<br>aport și pierderi                            | 1000ml+diureză             | în funcție de<br>toleranță                             |

cu severitatea bolii renale. Modificări dietetice mai cuprinzătoare de tip DASH, cu restricție de sodiu, carne roșie și zahăr și preferință pentru fructe, vegetale, carne albă, produse lactate cu conținut redus de grăsime și cereale este benefică majorității pacienților cu BCR.<sup>31</sup> Această dietă trebuie modificată sau adaptată în cazul pacienților cu filtrare glomerulară <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> datorită aportului crescut de potasiu, fosfor și proteină.

**Controlul profilului lipidic.** Pacienții cu DZ și BCR prezintă un profil lipidic aterogenic, caracterizat prin nivel scăzut de HDL și concentrații crescute de LDL și trigliceride. Controlul profilului lipidic la acești pacienți vizează în special prevenirea complicațiilor cardiovasculare deoarece nu are efecte evidente asupra progresiei BCR. Tratamentul cu statine s-a dovedit eficace în reducerea evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu BCR pre-terminală și la cei cu transplant renal. Inițierea tratamentului cu statine după debutul dializei renale nu s-a dovedit benefică asupra prognosticului cardiovascular. De asemenea, fibrații (gemfibrozil, fenofibrat) au efect protector cardiovascular.<sup>32-34</sup>

## BIBLIOGRAFIE:

1. EKHA European Kidney Health Alliance; www.ekha.eu.
2. Parving HH, Mauer M, Fioretto P, Rossing P, Ritz E: Diabetic nephropathy. In *Brenner & Rector's The Kidney*. 9th ed. Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, Skorecki K, Yu ASL, Brenner BM, Eds. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2011, p. 1411-1443
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017.
4. Keane WF, Brenner BM, et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Kidney Int*. 2003;63:1499-1507.
5. Wild S, Roglic G, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047-1053
6. Mota M1, Popa SG1, Mota E2, Mitrea A3, Catrinioiu D4, Cheta DM5, Guja C5, Hancu N6, Ionescu-Tirgoviste C5, Lichiardopol R5, Mihai BM7, Popa AR8, Zetu C5, Bala CG6, Roman G6, Serafinceanu C5, Serban V9, Timar R9, Veresiu IA6, Vlad AR9. Prevalence of diabetes mellitus and prediabetes in the adult Romanian population: PREDATORR study. *J Diabetes*. 2016 May;8(3):336-44. doi: 10.1111/1753-0407.12297. Epub 2015 May 6.
7. DeFronzo RA, Ferrannini E, Zimmet P, et al. International Textbook of Diabetes Mellitus, 2 Volume Set, 4th Edition. Wiley-Blackwell, 2015.
8. United States Renal Data System. 2017 USRDS annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease; 2017.
9. Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Diabetes mellitus and renal failure: Prevention and management. *J Res Med Sci*. 2015 Nov; 20(11): 1112-1120. doi: 10.4103/1735-1995.172845
10. Sewell RD, Rafieian-Kopaei M. The history and ups and downs of herbal medicine usage. *J HerbMed Pharmacol*. 2014;3:1-3.
11. Tavafi M. Suggestions for attenuation of renal ischemia reperfusion injury based on mechanisms involved in epithelial cells damages. *J Nephropharmacol*. 2015;4:1-3.
12. Ardalan MR, Nasri H. Acute kidney injury; the focus of world kidney day in 2013. *J Nephropharmacol*. 2013;2:15-6.
13. Hajivandi A, Amiri M. World Kidney Day 2014: Kidney disease and elderly. *J Parathyroid Dis*. 2014;2:3-4.
14. Baradaran A, Rafieian-Kopaei M. Histopathological study of the combination of metformin and garlic juice for the attenuation of gentamicin renal toxicity in rats. *J Renal Inj Prev*. 2013;2:15-21.
15. Fioretto P, Mauer M. Reversal of diabetic nephropathy: lessons from pancreas transplantation. *J Nephrol* 2012;25:13-18.
16. DCCT/EDIC Research Group; de Boer IH, Sun W, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, Zinman B: Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2011;365:2366-2376.
17. ACCORD Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559.
18. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompont S, de Galan BE, Joshi R, Travert F; ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572.
19. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve EJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-139.
20. Ramirez SP, McCullough KP, Thumma JR, Nelson RG, Morgenstern H, Gillespie BW, Inaba M, Jacobson SH, Vanholder R, Pisoni R, Port FK, Robinson BM: Hemoglobin A1c levels and mortality in the diabetic hemodialysis population: findings from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Diabetes Care* 2012;35:2527-2532.
21. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD; The Collaborative Study Group: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456-1462.
22. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-869.
23. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I; Collaborative Study Group: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-860.
24. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Amer P; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-878.
25. Mann JF, Anderson C, Gao P, Gerstein HC, Boehm M, Ryden L, Sleight P, Teo KK, Yusuf S; ONTARGET Investigators: Dual inhibition of the renin-angiotensin system in high-risk diabetes and risk for stroke and other outcomes: results of the ONTARGET trial. *J Hypertens* 2013;31:414-421.
26. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, Leehey DJ, McCullough PA, O'Connor T, Palevsky PM, Reilly RF, Seliger SL, Warren SR, Watnick S, Peduzzi P, Guarino P; VA NEPHRON-D Investigators: Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892-1903.
27. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, Chaturvedi N, Persson F, Desai AS, Nicolaidis M, Richard A, Xiang Z, Brunel P, Pfeffer MA; ALTITUDE Investigators: Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204-2213.
28. Beddhu S, Greene T, Boucher R, Cushman WC, Wei G, Stoddard G, Ix JH, Chonchol M, Kramer H, Cheung AK, Kimmel PL, Whelton PK, Chertow GM. Intensive systolic blood pressure control and incident chronic kidney disease in people with and without diabetes mellitus: secondary analyses of two randomised controlled trials *Lancet Diabetes Endocrinol*. Published ahead of print Apr 20, 2018.
29. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH: Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2002;62:220-228.
30. Meloni C, Tatangelo P, Cipriani S, Rossi V, Suraci C, Tozzo C, Rossini B, Cecilia A, Di Franco D, Straccalano E, Casciani CU: Adequate protein dietary restriction in diabetic and nondiabetic patients with chronic renal failure. *J Ren Nutr* 2004;14:208-213.
31. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER, 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH; DASH-Sodium Collaborative Research Group: Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001;344:3-10.
32. Tonelli M, Collins D, Robbins S, Bloomfield H, Curhan GC; Veterans' Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT) Investigators: Gemfibrozil for secondary prevention of cardiovascular events in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 2004;66:1123-1130.
33. Ansquer JC, Foucher C, Rattier S, Taskinen MR, Steiner G; DAIS Investigators: Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis* 2005;45:485-493.
34. Davis TM, Ting R, Best JD, Donoghoe MW, Drury PL, Sullivan DR, Jenkins AJ, O'Connell RL, Whiting MJ, Glasziou PP, Simes RJ, Kesaniemi YA, GebSKI VJ, Scott RS, Keech AC; Fenofibrate Intervention and Event Lower in Diabetes Study investigators: Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia* 2011;54:280-290.





Sun Wave  
Pharma

# PUR ȘI SIMPLU



AJUTĂ LA CALMAREA  
**GÂTULUI IRRITAT**

Acesta este supliment alimentar.  
Citiți cu atenție prospectul/informațiile de pe ambalaj.

# Transplantul renal în boala cronică de rinichi în stadiul final și impactul asupra calității vieții pacientului



ȘEF LUCRĂRI DR.  
FLORIN ELEC

Medic primar urolog  
UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca,  
Disciplina de Urologie  
Șef secție Transplant Renal,  
Institutul Clinic de Urologie și  
Transplant Renal Cluj-Napoca

Boala cronică de rinichi (BCR) în stadiu final reprezintă o problemă importantă de sănătate publică, având o incidență variabilă în funcție de arealul geografic și factorii socio-economici. Înainte de anii '70 opțiunile terapeutice pentru pacienții cu insuficiență renală erau destul de limitate. Doar o mică parte a acestor pacienți beneficiau de dializă sistematică, ca urmare a lipsei facilităților realizării acesteia, elementul esențial în dezvoltarea asistenței medicale în insuficiența renală terminală fiind cel economic. Pacienții erau supuși unei evaluări medicale extensive pentru a stabili indicația de a continua tratamentul prin dializă, acesta fiind oferit doar pacienților care nu aveau și alte comorbidități în afară de BCR.

În România în anul 1995 doar 27-30% dintre pacienții uremici puteau fi salvați prin dializă. În plus, doar 20% dintre copiii (< 15 ani) și din adulții > 55 ani ce necesitau suplerea funcției renale beneficiau de acest tratament, iar diabeticii reprezentau < 5% din populația cu IRC terminal. La ora actuală, incidența bolii cronice de rinichi în stadiu final se încadrează între 100 (țări ca Bangladesh, Olanda, Rusia) și până la 550 pacienți la milionul de locuitori în Mexic. În România incidența bolii renale cronice este de până la 12% din populația adultă, iar a bolii renale cronice în stadiul final este în jurul valorii de 340 pacienți/milionul de locuitori. Dintre acești pacienți, 2% sunt pacienți pediatrici. Dacă în rândul

pacienților adulți cu BCR în stadiu final cu necesar de dializă supraviețuirea la 5 ani este de numai 40%, în rândul pacienților pediatrici boala renală cronică în stadiul final este echivalentă cu falimentul dezvoltării copilului. În realitate, dacă vârsta de debut a BCR în stadiul final este sub 4 ani, supraviețuirea acestor pacienți nu depășește vârsta de 20 de ani.<sup>1</sup>

Opțiunile terapeutice ale BCR în stadiul final sunt reprezentate de metodele de suplere a funcției renale (hemodializa și dializa peritoneală) și de transplantul renal. În ciuda numeroaselor progrese medicale și tehnice, pacienții cu BCR terminală care sunt tratați prin dializă deseori sunt într-o stare precară.

Simptome generale, cum ar fi astenia, alterarea stării generale, bolile cardiovasculare, neuropatia periferică și cea vegetativă, osteodistrofia renală și disfuncțiile sexuale sunt frecvente chiar și la pacienții care sunt considerați ca fiind tratați în concordanță cu standardele actuale privind pacienții dializați. Aceste lucruri nu sunt complet neașteptate, dat fiind că și cele mai eficiente programe de hemodializă asigură epurarea a numai 10-12% dintre substanțele cu greutate moleculară mică, comparativ cu activitatea a 2 rinichi normal funcționali.<sup>2</sup> Pacienții pot deveni dependenți în ceea ce privește asistența fizică, emoțională sau financiară.

Dacă în urmă cu 40 de ani, un articol în New England Journal of Medicine spunea "chiar dacă oferă o calitate a



vieții superioară cât timp funcționează, transplantul poate fi considerat doar un răgaz de la forma de tratament de bază care este dializa”, astăzi transplantul renal este considerat tratamentul de elecție al BCR în stadiul final. Transplantul renal este metoda cea mai dorită și mai eficientă economic de supleere a funcției renale la pacienții cu BCR stadiul V. În ciuda evidențelor, care arată că cea mai bună supraviețuire este la pacienții transplantați preemptiv sau cât mai devreme de la debutul BCR, doar 2,5% din pacienți beneficiază de transplant renal ca primă modalitate de tratament, și asta în țările cu tradiție în transplant cum este SUA. Prin implementarea unor programe educaționale atât în media cât și în instituțiile sanitare, prin îndrumarea precoce a pacienților înspre centrele de transplant, concomitent cu îndrumarea spre centrele de chirurgie vasculară pentru realizarea accesului vascular, prin evaluarea precoce pretransplant și identificarea potențialilor donatori vii înrudiți, se poate crește rata de transplantare și procentul pacienților cu transplant preemptiv (înainte de inițierea dializei).

Transplantul renal, ca tratament de elecție a BCR, oferă o creștere semnificativă a supraviețuirii pacienților, care ajunge în jurul valorii de 80% la 5 ani, comparativ cu 40% la pacienții cu hemodializă. Transplantul, în plus față de dializă ca metodă de supleere, corectează dezechilibrele metabolice cu dispariția simptomatologiei uremice, corectează anemia prin producția de eritropoietină, reglează metabolismul vitaminei D cu reglarea homeostaziei minerale. Creșterea supraviețuirii pacienților este corelată cu o creștere semnificativă a calității vieții pacienților, considerându-se că 84% dintre pacienții transplantați au o calitate a vieții apropiată de normal, față de doar 44% la pacienții dializați.<sup>3</sup>

World Health Organization Quality of Life Group definește calitatea vieții ca fiind “percepția indivizilor asupra poziției lor în viață, în contextul sistemului cultural și valoric în care trăiesc, în legătură cu scopurile, expectanțele, valorile și preocupările lor, încorporând sănătatea fizică, starea psihologică, nivelul de independență,



Fig. 1. Nefrectomie laparoscopică dreaptă de prelevare.



Fig. 2. Transplant renal. Reconstrucție vasculară arterială.



Fig. 3. Rinichi în potcoavă cu artere multiple (5 artere)

relațiile sociale, credințele proprii și relația cu factorii de mediu; calitatea vieții se referă la o evaluare subiectivă care este inclusă în contextul cultural, social și de mediu”.

În ceea ce privește calitatea vieții pacienților cu BCR, există la ora actuală chestionare internaționale de apreciere a calității vieții adaptate pacienților cu boală renală (chestionar KDQOL-SF). Aceste chestionare cuprind întrebări cu referire la boala renală, starea de sănătate a pacienților, la efectele afecțiunii renale asupra activității zilnice, la relațiile psihosociale, la gradul de satisfacție în ceea ce privește acordarea serviciilor medicale de îngrijire.<sup>4</sup>

Lăsând la o parte faptul că transplantul renal salvează vieți și ameliorează calitatea vieții pacienților, acesta este considerat ca fiind cea mai eficientă metodă de tratament a BCR. Chiar dacă în primul an post-transplant



costurile crescute defavorizează transplantul, acestea se egalizează la 2 ani post transplant, după care costurile cu pacientul transplantat se reduc considerabil comparativ cu dializa.

În cazul pacienților pediatrici cu BCR în stadiul final situația este și mai dramatică. Dializa peritoneală, hemodializa corectează doar parțial creșterea și dezvoltarea copiilor, controlează dificil anemia, compensează doar parțial starea de nutriție, iar în ceea ce privește inserția socială și ulterior profesională și calitatea vieții, acestea lasă de dorit. Mai ales la pacienții pediatrici, transplantul renal crește supraviețuirea, care se situează între 94 și 97% la 5 ani, comparativ cu doar 75-87% la bolnavii dializați. De asemenea, evită complicațiile dializei, îmbunătățește creșterea și dezvoltarea copiilor, precum și calitatea vieții. Prin urmare, este foarte important ca transplantul renal să fie luat în considerare ca primă opțiune în momentul indicației terapiei de substituție renală, deoarece deficiențele în creștere și dezvoltare sunt estompate cu cât transplantul este realizat la o vârstă mai mică (sub 6 ani).<sup>5</sup>

Datorită acestor avantaje certe, transplantul renal a devenit victima propriului succes, cu o cerere tot mai mare de transplantare și cu adâncirea decalajului dramatic între cerere și posibilitatea de a transplanta. Toate eforturile actuale se îndreaptă spre găsirea de alternative eficiente de creștere a ratei de transplantare. Prin aplicarea unor proceduri de modulare imunologică (protocoale de desensibilizare, plasmafereză), transplant trans-grup sangvin, transplant încrucișat (Domino), s-a reușit depășirea unor bariere imunologice sau de incompatibilitate de grup sangvin. În ciuda acestor metode moderne, rata de transplantare este insuficientă. În acest context, chiar dacă rata de donare de la donator în moarte cerebrală este în creștere, donatorul viu a revenit în prim plan, cu o rată de transplantare care o egalizează pe cea a donatorului în moarte cerebrală. Pentru creșterea acceptabilității donării de la donator viu s-au implementat tehnici de recoltare minim invazive și anume: nefrectomia

de prelevare laparoscopică retro și transperitoneală (**Fig.1**), nefrectomia de prelevare hand-assisted și single-port și de actualitate nefrectomia de prelevare asistată robotic.

Rafinarea tehnicilor și a experienței chirurgicale a permis la ora actuală realizarea transplantului renal chiar în prezența unor anomalii vasculare complexe (**Fig. 2**) sau malformații congenitale (**Fig. 3**), care în trecut reprezentau contraindicații absolute pentru donare.

Pentru majoritatea pacienților cu IRC în stadiu final, transplantul renal are cel mai mare potențial de a le restaura o viață sănătoasă, productivă. Trebuie ținut cont de faptul că transplantul renal se realizează cel mai adesea la un pacient care a fost deja supus într-o mai mică sau mai mare măsură efectelor adverse ale insuficienței renale cronice și de impactul clinic al BCR asupra întregii stări de sănătate a candidatului la transplant. Trebuie luate de asemenea în considerare și efectele pe termen lung ale BCR anterioare, cât și a celei ce poate apărea pe parcursul urmăririi grefei, durată ce se poate întinde pe decade.

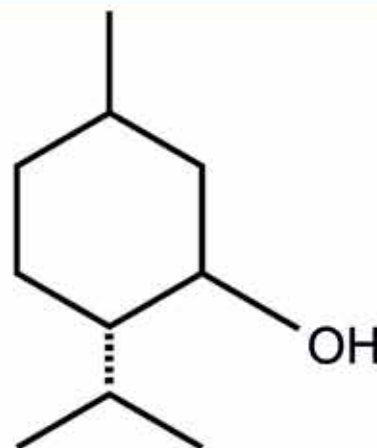
Concluzionând, transplantul renal are un puternic impact pozitiv asupra calității vieții și produce schimbări majore în percepția pacientului asupra propriei stări de sănătate, atât fizice, cât și mentale. Toate aceste schimbări sunt mult mai accentuate la pacienții pediatrici cu boală cronică de rinichi tratată prin transplant renal. Astăzi, transplantul renal este considerat tratamentul de elecție al BCR și trebuie realizat cât mai repede posibil (chiar preemptiv), pentru a putea oferi cea mai bună supraviețuire și calitate a vieții în rândul pacienților cu BCR în stadiul final. 

## REFERINȚE:

1. Moța E, Popa SG, Moța M et al. Prevalence of chronic kidney disease and its association with cardio-metabolic risk factors in the adult Romanian population: the PREDATORR study. *Int Urol Nephrol*. 2015 Nov;47(11):1831-8.
2. Blakeman T, Protheroe J, Chew-Graham C, Rogers A, Kennedy A. Understanding the management of early-stage chronic kidney disease in primary care: a qualitative study. *Br J Gen Pract*. 2012 Apr;62(597):e233-242.
3. Sayin A, Mutluay R, Sindel S. Quality of life in hemodialysis, peritoneal dialysis, and transplantation patients. *Transplant Proc*. 39:3047-3053, DOI 2007 18089319
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013; 3:1-150.
5. Bartosh SM, Levenson G, Robillard D, et al. Long-term outcomes in pediatric renal transplant recipients who survive into adulthood. *Transplantation*. 2003;76:1195-200

# Rowachol®

Capsule



## Rowachol®

Combinație de terpeni naturali

Indicat în  
microlitiaza biliară

Ajutorul  
tău de  
încredere  
în  
afecțiunile  
hepatobiliare

Rowachol® acționează dizolvând calculii biliari existenți și previne formarea altora

Rowachol® conține  
ingredienți naturali

Rowachol® are o  
toleranță excelentă

Rowachol® are efect antispasmodic direct asupra mușchiului neted al tractului biliar, asigurând astfel ameliorarea durerii și disconfortului întâlnite în afecțiunile biliare



**ROWA WAGNER®**



# Pseudotumoră inflamatorie de țesut subcutanat – observații clinico-terapeutice

## REZUMAT

Pseudotumorile inflamatorii sunt afecțiuni rare, de natură benignă, caracterizate prin proliferare miofibroblastică fuziformă într-o stromă mixoidă și bogat infiltrat inflamator cronic cu eozinofile, macrofage, neutrofile. Localizarea în țesutul subcutanat este extrem de rară, adesea la nivelul feței și a peretelui abdominal.

Clinic și imagistic există un aspect similar cu tumorile maligne, în consecință diagnosticul diferențial cu acestea este prioritar.

Excizia completă reprezintă tratamentul de elecție și poate avea prognostic favorabil. Radio- și chimioterapia, corticoterapia în doze mari sunt modalități terapeutice rezervate tumorilor nerezecabile sau cu rezecții incomplete, precum și celor cu evoluție malignă.



**DR. VIORICA VIDU**

Cercetător științific principal gr. III,  
medic primar chirurg, Institutul Clinic  
Fundeni

**DR. VLAD HERLEA**

Medic primar anatomo-patolog,  
Institutul Clinic Fundeni

**ANDREEA SEVERINA BATCA**

Medic rezident chirurgie generală,  
Institutul Clinic Fundeni

Autor pentru corespondență: Dr. Viorica  
Vidu, Clinica de chirurgie generală și de  
transplant hepatic, I.C. Fundeni,  
București, Șos. Fundeni, nr. 258, sector 2,  
Mail: vioricavidu@gmail.com

Termenul de pseudotumori inflamatorii definește generic un grup de entități neoplazice sau non-neoplazice (reactive), care au în comun anumite elemente histopatologice ca proliferarea miofibroblastică celulară fuziformă într-o stromă mixoidă și infiltrat inflamator cronic.

Tabloul histopatologic fiind deseori pseudosarcomatos, se impune cu predilecție diferențierea lor de tumorile maligne, fapt uneori dificil de elucidat din cauza aspectului clinic, macroscopic și imagistic similar. În acest sens, biopsia tumorală și examenul histopatologic la parafină au rol esențial pentru diagnosticul de certitudine.

Localizarea cea mai frecventă este cea pulmonară, dar pot exista și la nivel hepatic, splenic, în ganglioni limfatici, laringe, trahee, orbite, creier, retroperitoneal, oase, tract urinar și genital.<sup>1</sup>

Pseudotumorile inflamatorii de țesut subcutanat sunt foarte rare, existând puține cazuri raportate în literatura de specialitate, în fosa ischio-rectală sau regiunea feței.

Alte denumiri sinonime folosite pentru definirea acestor entități cu topografie subcutanată sunt: granulomul cu celule plasmactice, histiocitomul, granulomul xantomatos sau tumori inflamatorii miofibroblastice.<sup>2</sup>

Deși sunt de natură benignă, diagnosticul diferențial cu cele maligne este esențial. Etiopatogenia este încă necunoscută.

Excizia completă poate avea un prognostic bun.

În acest articol sunt analizate comparativ două cazuri cu localizare în țesut subcutanat, respectiv în regiunea mentonieră și în fosa ischio-rectală, care fac parte dintr-o serie de cazuri de pseudotumori inflamatorii cu topografie diferită, ce reprezintă cazuistica personală (Dr. Vidu V).<sup>3,4,5</sup>

## PREZENTAREA CAZURILOR

**Cazul nr. 1.** Pacientul M.G., de 65 de ani, se internează la Clinica de chirurgie generală și de transplant hepatic a Institutului Clinic Fundeni, pentru formațiune nodulară mentonieră, în evoluție progresivă de cca 2 ani, în antecedente semnalând adenocarcinom cefalo-pancreatic operat (duodenopancreatectomie cefalică).

Examenul chirurgical: Formațiune tumorală de cca 3/3 cm ce deformează regiunea mentonieră, situată subcutanat, fixă față de planul osos mandibular la care este aderentă, consistență fermă, dureroasă, cu tumefacția tegumentului supraiacent și cu vascularizație intradermică accentuată (**Figura nr. 1**). Afebril. Clinic și imagistic,



fără semne clinice de recidivă tumorală pancreatică sau de metastaze intraperitoneale. Probe hematologice și serologice în limite normale, inclusiv markerii tumorali (CEA, CA19.9, AFP).

S-a practicat excizia în totalitate a tumorii (**Figura nr. 2**), cu sângerare moderată, datorită aderenței la periostul mandibular, macroscopic tumoră cu aspect polilobat, incapsulată, dură, cu vascularizație periferică (**Figura nr. 3**), pe secțiune: septuri fibroase și aspect lipomatos scleros (**Figura nr. 4**). Postoperator, evoluție favorabilă cu vindecare perprimam. Examenul histopatologic la parafină: granulom cu proliferare fibroblastică în țesut subcutanat, cu zone de degenerare mixoidă și grăsoasă și infiltrat inflamator cronic intradermic, aspect sugestiv pentru pseudotumoră inflamatorie benignă, fără atipii celulare.

**Cazul nr. 2.** Pacienta S.G., de 38 de ani, se internează la Clinica de chirurgie generală și de transplant hepatic a Institutului Clinic Fundeni, cu tumefacție dureroasă în fosa ischio-rectală stângă, de cca un an, cu mărire considerabilă în ultimele 3 săptămâni, afebrilă. Fără istoric de inflamații sau supurații în zona perianală.

Examenul chirurgical: În regiunea ischio-rectală stângă, formațiune solidă, fermă, de cca 4/4 cm, cu tumefacția tegumentului supraiacent, dureroasă, cu orificiu fistulos cutanat punctiform, prin care se scurge sub presiune, un lichid seros în cantitate redusă, peretele anorectal suplu la tact. Probe serologice în limite normale, inclusiv markerii tumorali (CEA, CA 19.9, AFP), leucocitoză WBG: 12.000/mm.

Rectoscopie: fără fistulizare la peretele rectal, endolumenal fără alte formațiuni tumorale sau hemoragie. Imagistic, fără semne de invazie la peretele digestiv sau la planul osos, fără metastaze la distanță.

Excizia în totalitate a formațiunii tumorale inflamatorii din fosa ischio-rectală, macroscopic cu aspect lipomatos și fibroză, ulceratii și necroză centrală (**Figura nr. 5**). Postoperator, dehiscenta plăgii operatorii ce a necesitat sutură secundară; vindecare dificilă. Recidivă tumorală de cca 2 cm la 2 ani postoperator fistulizată la piele, clinic și imagistic fără invazia planului muscular din vecinătate sau a peretelui rectal, care a necesitat excizie iterativă, cu evoluție favorabilă. Histopatologic: proliferare fibroblastică fuziformă, degenerescență grăsoasă cu ulceratii și



Figura nr. 1. Aspect clinic. Pseudotumoră inflamatorie subcutanată mentonieră la un pacient de 65 de ani. Cazuistică personală Dr. Vidu V.



Figura nr. 2. Pseudotumoră inflamatorie subcutanată mentonieră la un pacient de 65 de ani. Aspect intraoperator. Cazuistică personală Dr. Vidu V.



Figura nr. 3. Piesă operatorie. Pseudotumoră inflamatorie subcutanată mentonieră la un pacient de 65 de ani. Cazuistică personală Dr. Vidu V.

necroză centrală, stromă mixoidă și bogat infiltrat inflamator cronic cu macrofage și neutrofile (**Figura nr. 6**).

## Discuții

Deși sunt puține cazuri semnalate în literatura de specialitate, pseudotumorile inflamatorii sunt entități distincte, cu particularități clinico-terapeutice și histopatologice descrise de către clinicienii cercetători, care au menirea de a le diferenția cu prioritate de alte tipuri de neoplazii maligne sau nonmaligne reactive.

Din punct de vedere histopatologic, natura lor este benignă, microscopic, indiferent de localizare, aspectul clasic este reprezentat de proliferarea de celule fuziforme miofibroblastice în masă mixoidă collagenă și bogat infiltrat inflamator compus din celule plasmatică și limfocite și rar eozinofile, macrofage și neutrofile, de aceea

sunt denumite și “granuloame cu celule plasmatică”<sup>1,2,6</sup>

Astfel, Coffin<sup>6</sup> a descris 3 tipuri histopatologice după predominanța pattern-ului celular, și anume: *pattern mixoid și vascular în proporții egale în aceeași tumoră, compact celular fuziform și hipocelular fibros (fibromatos-like pattern)*.

Aceste aspecte histopatologice diferite și localizarea pseudotumorilor inflamatorii ar putea explica tabloul clinic și evoluția diferită. Deși extrem de rare, calcificarea, hemoragia și necroza sunt posibile complicații evolutive.<sup>7</sup>

Etiopatogenia este incomplet cunoscută, cu toate că sunt studii raportate în literatură care promovează unele teorii și ipoteze patogenice, conform cărora pseudotumorile inflamatorii sunt consecința unui răspuns inflamator cronic la un microtraumatism, un proces inflamator reparator postinflamator, tulburări metabolice sau reacții antigen-anticorp la un agent nedepistat bioptic.<sup>8</sup> În unele cazuri s-a observat prezența IgG4 prezente în plasmă în titru crescut și celule T infiltrate în țesuturi, aspect caracteristic sclerozei progresive din bolile autoimune ca: pancreatita, colangita sclerozantă, sialoadenita, nefrita tubulo-interstițială, prostatita, fibroza retroperitoneală, toate autoimune,<sup>9</sup> ceea ce ar incrimina o reacție autoimună în patogenie.

Conform altor teorii (citate de 9), unele sunt secundare unor infecții, anumite microorganisme fiind implicate în patogenie: mycoplasma și nocardiae în pseudotumorile inflamatorii pulmonare, actinomyces în cele hepatice, Epstein-Barr în cele splenice și ganglionare în special la copii<sup>10</sup> și mycobacteria în cele cu celule fuziforme predominente.

Din punct de vedere molecular și imunohistochimic, anumite studii au evidențiat anomalii cromozomiale la locusul cromozomial 2p23 și cca 50% din cazuri sunt pozitive pentru ALK (anaplastic lymphoma kinase) în localizările pulmonare și extrapulmonare<sup>1,11,12</sup> și translocatii cromozomiale cu receptori activi pentru ALK în 40-100% din cazurile de pseudotumori de țesuturi moi recidivante, cu evoluție malignă.<sup>13</sup>

Pramod A. și col.<sup>14</sup> au identificat anomalii clonale pe brațul scurt al cromozomului 2 în locusul p21-23, regiune ce reprezintă zona pentru codul genic al ALK, în special la pseudotumorile inflamatorii de țesuturi moi la copii și tineri, dar absente la vârstnici.

Conform unor opinii majoritare,<sup>1,5,9,10,11,12,13</sup> aceste anomalii cromozomiale și moleculare ar fi responsabile de evoluția spre malignizare a



Figura nr. 4. Piesă operatorie. Aspect macroscopic pe secțiune. Pseudotumoră inflamatorie subcutanată mentonieră la un pacient de 65 de ani. Cazuistică personală Dr. Vidu V.



Figura nr. 5. Piesă operatorie. Aspect macroscopic pe secțiune. Pseudotumoră inflamatorie subcutanată ischio-rectală la o pacientă de 38 de ani. Cazuistică personală Dr. Vidu V.

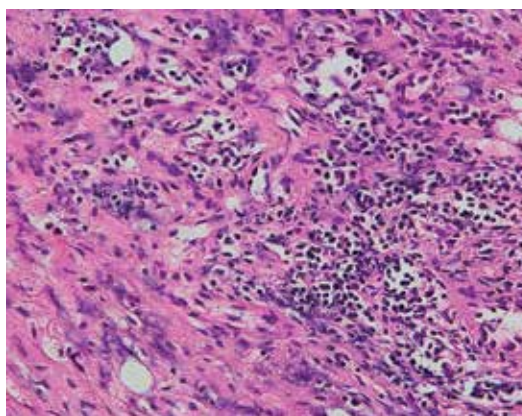


Figura nr. 6. Aspect microscopic: HE x 400. Pseudotumoră inflamatorie subcutanată ischio-rectală la o pacientă de 38 de ani. Cazuistică personală Dr. Vidu V.

pseudotumorilor inflamatorii de țesuturi moi, precum și de recidive sau de metastazare.

În tabloul clinic, există febră în 15-30% din cazuri<sup>1</sup> și constant masă tumorală palpabilă cu semne clinice inflamatorii. Uneori se poate manifesta anemie microcitară, trombocitoză și hipergamaglobulinemie policlonală.<sup>1</sup>

La cazurile prezentate, tumora palpabilă, ce a crescut lent în dimensiuni, cu tumefacția inflamatorie supraadăugată și cu durerea au dominat tabloul clinic. Ambii pacienți au evoluat cu afebrilitate.

Primul pacient, deși avea un istoric de neoplazie malignă și vârsta peste 60 de ani, totuși a prezentat o evoluție clinică favorabilă, fără recidive și cu vindecare perprimam, ceea ce s-ar putea explica

prin imunitatea antitumorală bună, dat fiind absența malignității de fond active la momentul respectiv și lipsa altor comorbidități imunocomsumtive. De asemenea, topografia mentonieră (**Figura nr. 1**), mult mai accesibilă chirurgical, reprezintă un potențial factor de evoluție favorabilă.

În al doilea caz, la pacienta de 38 de ani – deși aceasta nu avea un istoric de leziuni supurative, frecvente de altfel în regiunea perianală – evoluția clinică a fost mai dificilă, cu recidivă locală rezecabilă ulterior. În acest caz, localizarea pseudotumorii inflamatorii la nivelul fosei ischio-rectale, situată în vecinătatea rectului și a regiunii anale, zone cu floră microbiană polimorfă, ar putea explica ipotetic teoria patogenică microbiană a bolii și a evoluției dificile, cu fistulizare tegumentară, necroză tumorală și leucocitoză, fără a se depista totuși colecții purulente.

Comparativ cu primul caz, localizarea ischio-rectală este dificilă, dat fiind cunoscut faptul că anatomic, fosa este delimitată medial de sfincterul anal extern, superior levator ani, lateral mușchiul obturator intern și fascia obturatorie, anterior mușchiul transvers perineal superficial, iar inferior pielea perineală, ceea ce presupune un abord tehnic dificil.<sup>14</sup>

De asemenea, pattern-ul fibrotic predominant în tabloul histopatologic (**Figura nr. 6**) este posibil să fie responsabil de evoluția recidivantă, infiltrativă local și fistulizantă.

În al doilea caz, pentru diagnosticul diferențial de elecție a fost flegmonul ischio-rectal, dar nu exista colecție purulentă; apoi fibroscleroza nonneoplazică, dar aspectul sclero-lipomatos și tumefacția locală infirmă această posibilitate și sarcomul de părți moi, mult mai agresiv, cu progresie rapidă și cu neovascularizație bogată.

Însă, conform unor autori,<sup>1,5,11,13</sup> diagnosticul diferențial al pseudotumorilor inflamatorii trebuie să se raporteze la tumorile maligne cu infiltrat inflamator predominant; în acest scop, rol important îl dețin explorările imagistice ca tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară și PET-CT, în special pentru formele clinice recidivante, cu evoluție malignă și cu fibroză infiltrativă.<sup>1,2,5,9,16</sup>

Biopsia tumorală preoperatorie are valoare incontestabilă pentru diferențierea de tumorile maligne.<sup>17,18</sup>

Excizia în totalitate a pseudotumorilor inflamatorii de țesut subcutanat reprezintă tratamentul de elecție cu rol curativ și cu prognostic favorabil. În localizările

ischio-rectale, cu invazie de sacru și de levator ani, se recomandă operații radicale cu rezecții distale sacrate și musculare<sup>15</sup> și embolizare preoperatorie în cazurile cu vascularizație predominantă.<sup>17</sup>

Pentru tumorile nerezecabile sau cu rezecții incomplete se recomandă radio- și chimioterapia și corticoterapie în doze mari.<sup>13</sup>

În concluzie, pseudotumorile inflamatorii de țesut subcutanat, deși sunt foarte rare, trebuie să fie cunoscute de către chirurghi și oncologi, datorită aspectului clinic și imagistic similar cu tumorile maligne, diagnosticul diferențial cu acestea fiind primordial, dar există și particularități evolutive distincte.

Cele 2 cazuri cu pseudotumori inflamatorii de țesut subcutanat studiate au avut aspecte clinice, evolutive și chirurgicale particulare și diagnostic diferențial diferit: în primul caz prioritar cu tumorile maligne, iar în al doilea caz prioritar cu afecțiuni benigne. 

## BIBLIOGRAFIE:

- Gleason BC, Hornick JL. Inflammatory myofibroblastic tumours: where are we now? *J Clin Pathol* 2008; 61:428-437. doi:10.1136/jcp.2007.049387
- Sujata A Gawai, 2 Kalpana R Kumar, 3 Suman P Rao et al. Inflammatory Pseudotumor of Premaxillary Subcutaneous Tissue. *Otorhinolaryngology Clinics: An International Journal*, May-August 2011; 3(2):110-112
- Viorica Vidu, Dan Stănescu, Vlad Herlea. Pseudotumoră inflamatorie hepatică: o entitate particulară, *Medica Academica*, 2021, martie, An XII, Nr. 115, pag. 32-35, Ed. Tarus Media, ISSN: 2067-0605
- Viorica Vidu, Pseudotumoră inflamatorie de colon – o entitate "cancer-like". *Medica Academica*, 2021, iulie-august, An XII, Nr. 119, pag. 30-34, Ed. Tarus Media, ISSN: 2067-0605
- Viorica Vidu, Vasile Popa, Victor Culman, Dan Stănescu, Vlad Herlea, Gelu Popa, Octavian Ginghină. Pseudotumora inflamatorie hepatică și pulmonară – o dilemă terapeutică, *Medicina modernă*, 2009, vol. XVI, nr. 8, 421-426, ISSN: 1223-0472
- Coffin CM, Watterson J, Priest JR et al. Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor). A clinicopathologic and immunohistochemical study of 84 cases. *Am J Surg Pathol* 1995; 19:859-72.
- Meis JM, Enzinger FM. Inflammatory fibrosarcoma of the mesentery and retroperitoneum. A tumor closely simulating inflammatory pseudotumor. *Am J Surg Pathol* 1991; 15:1146-56
- Castaneda JF, Concepcion JS, Ramirez RL, Delovino KA. Inflammatory pseudotumor of the maxillary sinus. *Philippine J of Otolaryngo-Head and Neck Surg* Jul-Dec 2009; 24(2):38-3
- Madhavi Patnana, Alexander B. Sevrukov, Khaled M. Elsayes et al. Inflammatory Pseudotumor: The Great Mimicker. *AJR* 2012; 198: 217-227
- Yamamoto H, Kohashi K, Oda Y et al. Absence of human herpesvirus-8 and Epstein-Barr virus in inflammatory myofibroblastic tumor with anaplastic large cell lymphoma kinase fusion gene. *Pathol Int* 2006; 56:584-90.
- Sukov WR, Cheville JC, Carlson AW et al. Utility of ALK-1 protein expression and ALK rearrangements in distinguishing inflammatory myofibroblastic tumor from malignant spindle cell lesions of the urinary bladder. *Mod Pathol* 2007; 20:592-603.
- Cook JR, Dehner LP, Collins MH, Ma Z, Morris SW, Coffin CM et al. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) expression in the inflammatory myofibroblastic tumor. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1364-71. doi: https://doi.org/10.1097/0000478-200111000-00003
- Newall D, Pericone A, Martinez A et al. Rare presentation of inflammatory pseudotumour involving subcutaneous tissues with superficial fat sparing. *BJR Case Rep*; 7:20200154 (Medline)
- Pramod S, Shirish Mishra, Girish Nelvigi et al. Inflammatory Pseudotumor of Perirenal Soft Tissue. *Journal of Case Reports*, Vol. 4, No. 1, Jan-June 2014
- Javier Die Trill, Juan Carlos García, Irene Moreno et al. Surgical Excision of Ischiorectal Fossa Tumors. *Surgical Science*, 2016, 7, 461-465
- Coffin CM, Dehner LP, Meis-Kindblom JM. Inflammatory myofibroblastic tumor, inflammatory fibrosarcoma, and related lesions: an historical review with differential diagnostic considerations. *Semin Diagn Pathol* 1998; 15:102-110
- Zhu Katherine, Lee Peter, Austin, Kirk, et al. Tumors of the Ischiorectal Fossa: A Single-Institution Experience. *Diseases of the Colon & Rectum*, February 2019 - Volume 62 - Issue 2 - p 196-202, doi: 10.1097/DCR.0000000000001249
- Buchs N, Mortensen N, Guy R et al. Management of Tumors of the Ischiorectal Fossa: The Role of Percutaneous Biopsy. *Diseases of Colon and Rectum*, 2015, 58, 938-942



Pe urmele lui Mihai Eminescu, la Viena

# Confesiunile celui care nu se grăbește să creadă, fără să cerceteze!

Început de toamnă, la Viena. În decorul de basm și în ambianța unei seri înstelate, îmi propun o întâlnire în *Prater*, în faimoasa grădină "*Schweizerhaus*", pentru a cunoaște un personaj aparte, un român stabilit în acest oraș, pe care îl întâlnisem într-o sală de expoziție. Îmi oferise un Dicționar cu biografiile românilor care, în cursul vremurilor, au ajuns să trăiască, să învețe sau să muncească în Austria, precum și o carte de vizită: Dan Toma Dulciu. Am aflat că este un pasionat admirator al *Luceafărului* poeziei românești, șederea sa la Viena fiind o oportunitate pentru a documenta scrierile dedicate lui Eminescu. Am cunoscut, în sfârșit, un pensionar fericit! Îmi vorbește despre Orient, unde în tinerețe a cunoscut hieroglifile egiptene și a învățat a citi versetele *Coranului*, ba chiar a scris primul curs de *Drept Musulman*, focalizat pe *Statutul juridic al Cadiatelor* din România. În urmă cu un deceniu, a dat la iveală o *Istorie a Criptologiei Românești*, fiind creatorul primului *Muzeu Virtual* dedicat geniului poporului român, o inițiativă premonitoare a epocii actuale. Are multe a-mi spune, dar timpul scurt nu ne-a permis să abordăm decât o mică parte dintre interesantele subiecte evocate de interlocutorul meu.

DIALOG CONSEMNAȚ DE  
VALENTIN-NORBERT  
TARUS

## **Dle Dan Dulciu, de unde această pasiune pentru cunoașterea operei și biografiei eminesciene?**

Nu este o pasiune, este o reprehensiune! Da, un fel de muștrare, reproș, la adresa celor care au șocat bunul simț al celor care, asemenea mie, nu acceptă plasarea lui Eminescu într-o debara, sub formă de schelet anatomic!

## **Dar combaterea acestei turpitudini la adresa poetului de suflet al românilor nu conduce oare la nașterea unei idolatrii sau iconolatrii ce afectează imaginea adevărată, nefardată, a lui Eminescu?**

Aveți dreptate, doar se spune adesea că excesul dăunează grav sănătății, însă "*mutatis mutandis*", protestul contra stupidității face bine normalității, mai ales când demersul se încadrează în limitele unei abordări imparțiale și oneste în slujba adevărului.

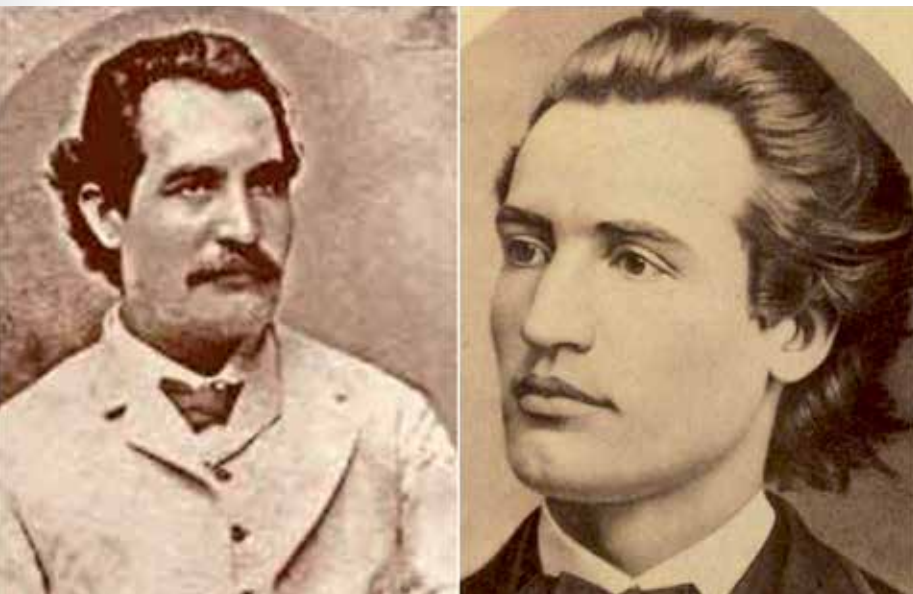
## **Ce detestați mai mult astăzi, vis - à - vis de receptarea imaginii lui Eminescu?**

În primul rând, mediocritatea educației și precaritatea instruirii oferite de școala contemporană – bulversată de manuale alternative,

de reforme fără conținut și de proiecte educaționale pe hârtie. Toate acestea și multe altele au avut ca urmare un rușinos procent de peste 40% analfabeți funcționali. Cum să înțeleagă acești nefericiți, atinși de stigmatul ignoranței, semnificațiile *Odeii în metru antic* sau ale *Scrisorii V*, ori să discearnă cât este legendă și cât adevăr în biografia poetului, când ei sunt obișnuiți doar cu gustul fructelor căzute din pomul cunoașterii internaute?! Nu generalizez, chiar sunt bucuros că avem numeroși tineri care preferă "Noaptea muzeelor" unor cluburi de noapte, ori frecventarea bibliotecilor și nu răsfoirea fotografiilor de pe *Twitter* sau *Instagram*, ori pierderea timpului cu glumele de pe *Tik-Tok*. Pentru a vă răspunde, iată ce detest: incultura, subcultura, impostura.

## **Și care ar fi calea de urmat, în opinia unuia care nu crede... și cercetează, ca să descopere adevărul despre Eminescu?**

În primul rând, aș îndrăzni să afirm că, pentru a îndepărta buruienile de pe ogor, dăunătorii ce au invadat cultura, trebuie alese metode și unelte potrivite. Manualele, din nefericire,



nu slujesc acestui țel, păcătuiind printr-o abordare excesiv scolastică, producând un fel de dezgust existențial și o repulsie în mintea elevilor și a studenților, care nu vor înțelege mai nimic din esența operei eminesciene. Chiar și unele studii, în principiu interesante, dar șchiopătând ca formă, etalează vizibil tentația de a șoca printr-un limbaj alambicat, sofisticat, nu întotdeauna pe placul consumatorului de pastile concentrate, oferite de *facebook*. Pentru a veni în sprijinul acestora este de preferat o exprimare *holofrastică* (o frază se poate exprima printr-un singur cuvânt), decât o poliloghie (*polys-mult*, *lógos-cuvânt*) redundantă și inutilă. Dar pentru aceasta avem nevoie de un alt G. Călinescu, un alt C. Noica, Tudor Arghezi, Nicolae Iorga ori Nichita Stănescu, ale căror fraze șlefuite și cizelate ca un diamant prețios rămân pe vecie în mintea noastră.

### Doar manualele sunt de vină?

Nu, mai sunt și alți factori. De exemplu, profesorii fără har sau programele școlare, întocmite după modele fără cap și cu eficiență pedagogică nulă. Eu cred că tânărul trebuie să participe la ora de literatură eminesciană ca la o liturghie a spiritului, ascultând o predică rostită cu solemnitate sau participând la un ritual de inițiere în vibrația versului eminescian, în muzica sa profundă. Momentele acestea sublime ar trebui să îi marcheze cugetul, să îi lumineze mintea și să îi insuflă plăcerea de a vorbi o limbă literară melodică, pură, perfectă, nicio dată searbădă și plicticoasă, o lecție fastuoasă pe care numai un profesor cu har de mistagog, și nu doar de pedagog, îl poate avea.

### Ați spus mistagog?!

Da, e un epitet mai rar folosit, desemnând un ins înzestrat cu puterea de a pătrunde în profunzimea fenomenelor, de a cunoaște aspectele ascunse ale realității. Abia atunci îi vei deștepta celui care te ascultă dorința de a-l cunoaște pe Eminescu, de a-l iubi cu adevărat.

### Să trecem la cercetările dvs., pentru care aș folosi sintagma "Pe urmele lui Mihai Eminescu", asemenea unei colecții a Editurii Sport-Turism de acum câteva decenii. Care sunt chestiunile pe care ați dori să le devalați cititorilor noștri?

Mai întâi aș spune despre mine că sunt un simplu călător în universul nemărginit al unei fabuloase lumi eminesciene. Nu sunt un hermeneut sau exeget al creației poetice, filosofice sau jurnalistice eminesciene, ci doar un scormonitor în vraful de file îngălbenite de timp, consemnând întâmplări sau situații mai puțin cunoscute din biografia *Luceafărului*. După un sfert de secol de răsfoit în arhive și colecții de ziare, constat că tot ceea ce știm noi despre Eminescu este doar 1% din ceea ce a trăit, simțit și pățit acesta. Dat fiind că minusculele pietricele ale Caleidoscopului eminescian sunt atât de multe – încât cândva se va putea reface un tablou veridic al vieții sale – aș vrea să fac o selecție a acestora. Astfel, despre Eminescu se știu puține lucruri cu privire la prezența sa în Austria, timp de 2 luni, în vara anului 1887, încât mulți contemporani fac o regretabilă confuzie între orașele *Halle* din Germania și *Hall-Bad* din Austria (localitate în provincia Steyer, lângă Linz). Cercetând această chestiune, descopăr că un medic român, Dr. D. Boghean, ghidul lui Eminescu la Viena, este considerat un inventator faimos în lumea medicală de aici, dar și din SUA, fiind creatorul unui ingenios *Atmungsstuhl* (scaun de respirat), folosit timp de decenii de către serviciile de pneumologie și cardiologie din Austria. De la Viena, poetul este preluat de doctorandul Focșă și însoțit la *Hall-Bad*, unde a fost în îngrijirea Dr. Johann Rabl și B.W. Pollac. În fișele medicale ale pacienților stațiunii *Hall-Bad* din acea epocă, respectiv în *Jurnalul dr. Johann Rabl*, există date despre Mihai Eminescu, documente inedite de arhivă, nepuse încă în valoare de către biografii poetului. Un alt detaliu necunoscut până în prezent este devoalat de documentele pe care le-am cercetat în *Arhivele de Stat* din Viena, unde am identificat cu stupoare, în persoana lui Grigore Ventura,

principalul agent al Vienei, care l-a urmărit îndeaproape pe Mihai Eminescu, dar și pe mulți politicieni români de la București.

### Ce alte surprize ați aflat în arhivele austriece?

Există două surse importante de detalii privind prezența lui Mihai Eminescu și a membrilor familiei sale în Austria: presa epocii, respectiv arhivele. Cercetând ziarele, am descoperit de pildă foarte multe adrese unde a funcționat *Cabinetul de Lectură al Societății România Jună*, localuri unde se întâlneau studenții români, respectiv listele de călători români cazați la hotelurile din țară. Astfel, putem stabili cu mai multă precizie reperele temporale și itinerariile acestuia, ale membrilor familiei lui Eminescu, ale prietenilor și cunoscuților săi, precum în zilele noastre se păstrează în memoria internetului date felurite, relevante, foarte amănunțite, un tezaur fabulos pentru cercetătorii de mai târziu ai acestei epoci. Astfel, ziare de provincie, datate 1865, au consemnat prezența lui Șerban Eminovici, fratele *Luceafărului*, în selecta stațiune a protipendadei din Austria, *Gleichenberg*, ceea ce demonstrează oarecum potențialul financiar al familiei Poetului, faptul că acesta a preferat posturii de fiu de hidalgo botoșănean pe aceea de sufleur sau artist ambulant, deși părinții săi erau capabili să îi finanțeze studiile. Tot din ziare aflăm că un alt frate al lui Eminescu, ofițerul George (Iorgu Eminovici), se afla împreună cu Mihai Eminescu, în toamna anului 1869, la Viena, fiind cazat la un hotel din *Taborstrasse*. Cele două informații nu sunt cunoscute în biografia lui Eminescu.

O a doua categorie de informații inedite le-am cules din diferite arhive. De exemplu, am aflat că exemplare din cărțile *Societății România Jună*, sechestrare în 1916, se găsesc în prezent la *Biblioteca Națională a Austriei*, deci nu s-au pierdut. De asemenea, am elucidat chestiunea studiilor și instituțiilor de învățământ urmate de dr. Șerban Eminovici în Germania, arătând că în Anuarele universităților din sudul Germaniei apare numele studentului, apoi doctorandului Șerban Eminovici, deci dovada situației sale școlare, aspecte ce fuseseră puse sub semnul întrebării de către biografii lui Eminescu. Tot din evidențele municipale vieneze am identificat adresa actriței F. Bognar, care locuia în *Wiedner Hauptstrasse 55*, în prezent *Cafeneaua F. Wortner*, în saloanele căreia își făcea veacul și admiratorul ei,

tânărul student Mihai Eminescu. Se credea până acum că poetul frecventa locuința acestei actrițe celebre a vremii, care s-ar fi aflat în sectorul 3 al Capitalei, confundându-se însă *Landstrasse Hauptstrasse* cu o altă arteră centrală, *Wiedner Hauptstrasse*. În ceea ce privește adresele unde a locuit studentul Mihai Eminescu, aceleași arhive ne-au demonstrat faptul că locuința din *Kollergasse nr. 3*, pe zidul căreia s-a pus o placă cu caracter comemorativ, nu exista în realitate la 1871, încât textul actual (*„În această casă a locuit din aprilie până în octombrie 1871 marele poet român, Mihai Eminescu”*) trebuie modificat în sensul următor: *„Aici a fost casa unde a locuit”*... etc.

### Ce alte locuri interesante din Viena v-au atras atenția?

Desigur, întreaga Viena păstrează numeroase urme românești. În secolul al XIX-lea prințul Alexandru Ioan Cuza își cumpăra o locuință impunătoare în apropiere de *Grinzing*. Cercetând documente cadastrale, am stabilit că vis-a-vis de reședința acestuia, care astăzi nu mai există, se află casa în care a locuit Maria Obrenovici, mama celor doi copii ai domnitorului. Am identificat tot în centrul Vienei, în *Bezirkul 3*, primul sediu al redacției ziarului românesc *„Albina”*, unde și Eminescu a trimis materiale, redacție care începând cu anul 1866 se afla în *Reisnerstrasse 3*, în proximitatea *Parcului Municipal*. De asemenea, am identificat încă o statuie aparținând sculptorului Josef Müllner, aflată în *dr. Karl Lueger Platz*, despre care legende spun că ar fi avut ca model chipul de student al lui Mihai Eminescu.

### Ați cercetat existența unor prezențe insolite în sectorul 2 al Vienei. Despre ce este vorba?

În cel mai populat cartier al Vienei au existat, la cumpăna dintre sec. XIX și XX, un hotel și o cafenea cu numele *România*. De asemenea, o echipă de fotbal care activa în campionatul austriac purta numele F.C. ROMANIA. Iată, cea mai veche echipă de fotbal purtând un nume cât se poate de elocvent s-a născut la Viena, la începutul secolului trecut!

### Ce ar trebui făcut pentru mai buna cunoaștere a prezenței românești în Capitala Austriei?

Deja comunitatea românească, care a devenit a doua ca număr în Austria, a făcut pași curajoși în afirmarea propriei identități: în fața *Bisericii Ortodoxe „Învierea Domnului și Sf. Apostol Andrei”*, din *Simmeringer*





Hauptstrasse 161, a fost amplasat bustul lui Mihai Eminescu, precum și *Teiul lui Eminescu*, plantat în anul 2017 în *Stadt Park*, la care se pot adăuga numeroase alte manifestări culturale, folclorice șamd. Mă gândesc la faptul că ar trebui analizate noi oportunități, cum ar fi posibilitatea amplasării unei plăci comemorative, dedicată tot lui Eminescu, pe peretele *Judecătoriei din Grinzing*, fostul spital unde a fost tratat și vindecat poetul, în perioada 1883-1884, fiindcă acolo există deja o placă similară, evocând numele celui mai mare poet romantic austriac din sec. al XIX-lea, născut în România: Nikolaus Lenau. În acest fel, cei doi mari poeți ai României și Austriei ar putea fi celebrați împreună, la 15 ianuarie și 15 iunie.

**E o inițiativă temerară, dar ținând cont de procedurile administrative, foarte laborioase, ar putea fi implementată peste ceva timp. Ce altceva s-ar putea face, fără astfel de implicări birocratice și administrative?!**

Bună întrebare. O idee inovatoare ar putea fi de a realiza o hartă interactivă, cu indicarea tuturor locațiilor ce au tangență cu istoria românească în Austria, trecută sau prezentă. O altă idee ar fi ca *Academia Română*, care are relații foarte bune cu instituții similare din Austria și în curtea căreia se află, din 2010, un monument realizat de artistul Mihai Rusen, dedicat lui Conrad

Haas (1509-1579), cetățean austriac, inventatorul primelor rachete cu ardere în trepte, la Sibiu, să intervină pe lângă autoritățile austriece ca acestea să-și țină promisiunea făcută de vice-primarul Vienei, la București, în 2010, care a făgăduit la inaugurarea monumentului din curtea Academiei că va organiza amplasarea unui monument identic în capitala Austriei. Este cazul ca această promisiune să se materializeze.

**Dle Dulciu, unde ați vedea Dvs. o locație pentru o copie a acestui monument sau a altei personalități, evocând relațiile culturale româno - austriece, atât de generoase în oameni și fapte?**

Ofer doar o variantă: în incinta *Muzeului Armatei Austriece (Clădirea Arsenalului)*, care are o curte cât un parc, ar putea fi amplasate nu unul, ci două monumente – al lui Conrad Haas și al lui Aurel Vlaicu. Și fiindcă am vorbit de Aurel Vlaicu, doresc să obțin copii digitalizate după filmul documentar *Aurel Vlaicu la Viena* (1912), în sinopsisul căruia este descris mitingul aerian de la Aspern, dar mai ales după două prețioase filme documentare, din același an, care înfățișează vizita la Viena a unui ansamblu bucureștean – *Liedertafel* – format din artiști de limbă germană. Pelicula prezintă ceremonia de depunere de către membrii ansamblului a unor coroane de flori la statuia lui Franz Schubert din Viena, precum și priveliștea gării centrale la 1912, respectiv ceremoniile de primire a oaspeților bucureșteni de către *Ansamblul funcționarilor publici*. Este un veritabil tezaur cinematografic, dar pentru mine mai înseamnă ceva. Regizorul filmului este cunoscutul Victor de Bon, cel care ne-a lăsat o capodoperă cinematografică – documentarul dedicat lui Eminescu, Veronica, Creangă, din 1914.

**Sunteți pasionat de tot ceea ce este legat de universul eminescian. Mai sunt oare și alte domenii de care sunteți atras?**

Desigur, însă acum aș dori să vă vorbesc doar despre două: criptografia și implicarea lui Mihai Eminescu în cunoașterea tainelor scrierilor secrete. Acum 15 ani am publicat o carte în care am arătat că pe coperta *Ediției Princeps de Poesii eminesciene*, editate de T. Maiorescu și tipărite la Sococ (1884), pe când poetul era internat încă la Ober-Döbling, se află o *scriere steganografică* ascunzând numele iubitei sale, Veronica Micle. Anul acesta am publicat în *Revista*

Muzeul Presei Românești un articol în care am arătat că între documentele eminesciene păstrate la *Biblioteca Academiei Române* se află și o filă conținând un exercițiu de cifrare cu un sistem criptografic utilizat de masonerie, ceea ce demonstrează cunoștințele sale și în acest domeniu.

**De fiecare dată aduceți în discuție numele lui Eminescu. Sunt curios să aflu dacă, referitor la domeniul medicinei, aveți ceva anume să ne vorbiți.**

Fără îndoială, și aici există un spațiu vast de cercetare. Mai întâi, aș vrea să spun că Mihai Eminescu a fost unul dintre primii jurnaliști din țara noastră care a abordat, în urmă cu aproape 150 de ani, chestiuni legate de istoria pandemiilor. A scris și a făcut judicioase observații, unele valabile și în zilele noastre, despre molimele care au lovit lumea, în decursul istoriei. În al doilea rând, aflând că unul dintre marii neurologi ai Austriei, Prof. Constantin von Economo (1876-1931), născut în țara noastră și revendicat cu mândrie de istorici ai medicinei din două țări – Grecia și Austria, mai puțin de România – este cercetătorul care a prezentat lumii științifice o perfidă maladie, cu milioane de victime, ca va purta numele “*Sindromul von Economo*” sau “*Encefalitis letargica*”. Am constatat cu surprindere, analizând ultimele 2000 de zile ale vieții lui Eminescu, existența unui tablou clinic de manifestări similar celor descrise de savantul von Economo. Și, conform celor ce mă ghidează în eminescologie, din punct de vedere euristic (euristica este o metodă de studiu și de cercetare bazată pe descoperirea de fapte noi; arta de a aduce o dispută în discuție, cu scopul de a descoperi adevărul) conchid: cred doar ceea ce cercetez! Așadar, înainte de a ajunge la o concluzie în ceea ce privește cauzele colapsului lui Eminescu, sunt obligat să cercetez toate ipotezele, inclusiv acelea care pun în prim plan “*encefalita letargica*”, pentru a putea spune, în final, că poetul a fost victimă a unui virus ucigător, necunoscut lumii medicale, la sfârșitul veacului al XIX-lea, dar studiat de Constantin von Economo.

**Discuțiile noastre ating un palier vast de subiecte, încât în final aș vrea să vă întreb: ce părere aveți despre această pandemie, ca nespecialist, dar și în calitate de cercetător, care priviți întotdeauna fără prejudecăți fenomene paradoxale inexplicabile?**

Văzând eforturile conjugate de a preveni răspândirea coronavirusului SARS CoV2, dintre care unele nu au niciun fel de tangență cu știința medicală (consemnarea la domiciliu pe timpul nopții, prezentarea unei declarații pe proprie răspundere privind motivele deplasării, pașaportul de călătorie etc.), cine ne împiedică să ne imaginăm și folosirea altor metode? Astfel, s-a născut propunerea unei metode care identifică automat perioada de vulnerabilitate a stării de sănătate a oricărui individ dintr-o comunitate, mijloc modern care fructifică cercetările oamenilor de știință care au primit *Premiul Nobel pentru Medicină* în 2017: Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash și Michael W. Young, evidențiind legătura dintre *sănătatea unei persoane* și *bioritmul personal*, respectiv între *bioritm* și *imunitate*, precum și pe cercetările profesorului de psihologie de la *Universitatea din Viena*, Hermann Swoboda (1873-1963).

În esență, metoda propusă pornește de la o constatare obiectivă: este demonstrat cu instrumente statistice că fenomenul epidemiologic, respectiv pandemia, au un caracter *ciclic*, că suntem în situația fenomenului de “*ciclicitate*”, “*periodicitate*”, atât în ceea ce privește gripa sezonieră, cât și pandemia SARS CoV2 (valul 1, valul 2, valul 3, valul 4 etc.). În ceea ce privește persoana umană, și aici observăm aceleași fenomene. Procedul imaginat de mine, care în esență este o aplicație informatică, nu înlocuiește sau contrazice măsurile anterioare, ci le completează și le amplifică, folosind capacitățile tehnologice existente (programe informatice și sisteme de telecomunicații prin telefonie mobilă). Cu ajutorul acestora se identifică în mod automat, obiectiv, dar selectiv, *perioada de vulnerabilitate* a oricărei persoane, indiferent de vârstă, sex sau stare de sănătate (comorbidități), timp în care aceasta evită deplasările, contactele, astfel încât să nu fie nevoie de *lockdown colectiv*, *carantină*, *izolarea unei întregi comunități*, *localități* sau focalizarea predilectă pe persoanele în vârstă, evitându-se efectele economice, psihologice, sociale sau medicale negative care decurg din acesta. Dar mai multe despre această aplicație cu altă ocazie.

**Vă mulțumesc și aștept și alte știri privitoare la cercetările Dvs.**

Desigur, și eu mulțumesc pentru amabilitatea de a prezenta cititorilor revistei *Medica Academica* detaliile dialogului nostru. ▲

# UN BUN CONTROL GLICEMIC, ÎN ARMONIE CU RITMUL VIEȚII



Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății. Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală PRF.

Rezumatul Caracteristicilor Produsului, data revizuirii iulie 2020  
Acest medicament face obiectul unor măsuri de reducere la minimum a riscului. Pentru informații complete, vă rugăm să citiți în întregime RCP.

Sanofi Romania SRL  
Strada Gara Herăstrău, nr. 4,  
Clădirea B, etajele 8-9, sector 2, București 022334, România  
Tel: +40 21 317 31 36; Fax: +40 21 317 31 34  
MAT-RO-2100052 - 1.0 – 02/2021

**SANOFI** 

  
**Toujeo®**  
insulină glargin 300U/mL

**Pentru control glicemic zilnic  
de la vârsta de 6 ani**



# Despre asigurările sociale de sănătate în Banat (IV)



PROF. IOAN ROMOȘAN  
Timișoara

*Continuarea din numărul precedent*

## DEFINIREA PACHETULUI UNIVERSAL DE SERVICII ȘI A PACHETELOR ALTERNATIVE

**Conform principiilor Legii Asigurărilor  
Sociale de Sănătate (Legea nr. 145/1997)**

Având în vedere starea de sănătate a populației reprezentată prin principalii indicatori morbiditate și mortalitate, pachetul universal de servicii a operat după următoarele principii: accesul universal la servicii medicale cu accent pe grupurile defavorizate și pe grupurile de risc; echitatea în furnizarea de servicii medicale către populație; solidaritatea în finanțare; calitatea serviciilor; orientarea spre consumator (pacient) a serviciilor, conform nevoilor.

Criteriile generale care au stat la baza pachetului de servicii au fost: asigurarea accesului universal, a echității și calității serviciilor; capacitatea de a preveni boala și de a contribui la *restitutio ad integrum a stării de sănătate*; *serviciile de sănătate trebuie să aibă impact asupra societății și valoare atât pentru individ cât și pentru societate*; *serviciile de bază (inclusiv prevenție, promovare și îngrijiri curative)* trebuie să reprezinte ponderea esențială; trebuie să asigure un beneficiu asupra vieții, examinându-se eficiența și eficacitatea serviciilor furnizate; finanțarea principală se va face de la Casa de Asigurări și resursele bugetului de stat, existând posibilitatea multifinanțării prin coplăți și participarea patronatului, instituțiilor locale de protecție socială, ONG-urilor, asigurărilor private de sănătate; serviciile incluse în pachetul de bază de servicii trebuie să fie cuantificabile ca număr și fel de intervenție, cât și ca rezultate și costuri.

Criteriile selective ale pachetului de bază de servicii sunt: criterii de bază pe grupe de vârstă ale populației; îngrijiri stomatologice; transportul pacienților; reabilitare medicală; accidente; boli acute fatale și non-fatale; boli cronice fatale și non-fatale; îngrijiri ambulatorii furnizate de medicii de familie și de specialiști; îngrijiri spitalicești; boli infecțioase, inclusiv tuberculoza (TBC), sindromul de imunodeficiență dobândită (SIDA) și boli cu

transmitere sexuală; îngrijiri preventive și profilactice; medicamente.

Luând în considerare tendințele alternative posibile de dezvoltare ale societății au fost propuse în plus *trei pachete* diferite de servicii: *optimist, pesimist și realist*. S-au arătat de asemenea posibilitățile pentru stabilirea sistemelor de co-plăți și co-participare de către patroni, asigurări private de sănătate, instituții de asigurare socială și altele.

S-au elaborat *12 tabele* privind *pachetul pozitiv* de servicii avându-se în vedere principiile prezentate, cât și o *listă negativă* de servicii. Propunerile pentru *lista negativă de servicii* au fost: chirurgie estetică; medicină experimentală; fertilizarea *in vitro*; proceduri dentare de înaltă specialitate (de exemplu implanturile dentare); servicii hoteliere speciale.

Ca rezultat, construirea serviciilor a fost prezentată în așa fel încât să fie posibilă începerea unei discuții deschise legate de serviciile de sănătate, care să fie acoperite complet și/sau parțial prin resurse publice.

Astfel, *pachetul de servicii* definit mai sus a reprezentat în fapt un instrument de lucru și un subiect de discuții: este realist, simplu și ușor de înțeles și poate a fost folosit imediat de către grupurile largi de decidenți și politicieni; criteriile au fost deschise și flexibile și utile în procesul de bugetare, deschizând posibilitatea discuțiilor, finanțării multiple și a participării diferitelor grupuri din societate; prioritățile pachetului au fost reprezentate de medicina de familie și sănătatea publică.

În vederea *introducerii pachetului de bază de servicii* și a pachetului universal de servicii a fost necesar să se: elaboreze *standarde și protocoale de practică medicală* care să servească contractului-cadru și să definească mai concret conținutul pachetului de servicii, luând în considerare criterii clinice și terapeutice; să stabilească *responsabilitățile și sarcinile autorităților locale* și a serviciilor sociale, în vederea co-participării lor la acoperirea costurilor sociale ale pachetului de servicii de sănătate; să stabilească și clarifice *cadrul legislativ* privind responsabilitățile și acoperirea costurilor legate de serviciile de sănătate ocupațională; să stabilească pentru perioada de tranziție o *co-plată* reprezentată de o *sumă*

fixă per caz și/sau per serviciu (valoarea unui punct să fie fixă și, pentru început, modică (1 punct = 1000 lei), iar pentru fiecare caz și/sau serviciu, co-plata să fie reprezentată de n puncte); să organizeze *campanii intense de comunicare*, care să explice atât furnizorilor de servicii de sănătate cât și consumatorilor de servicii de sănătate că resursele sunt limitate, iar formularea unui pachet de bază de servicii reprezintă o urgență și este strâns legată de resursele disponibile.

Pentru dezvoltarea ulterioară a pachetului de servicii a fost necesar să se obțină un consens în *stabilirea priorităților* din domeniul sănătății printr-o *abordare multidisciplinară și intersectorială* (comunitate, patronat, profesiune medicală, autorități locale, reprezentanți ai consumatorilor) și să se pună la punct un *sistem informațional simplu și adecvat* pentru a putea începe o analiză cost-eficientă a serviciilor pentru sănătate, pentru a se ajunge la eliberarea de carduri de sănătate în vederea evitării fraudării sistemului. Început în anul 1997, procesul s-a încheiat în anul 2015.

În cadrul programului de reformă a serviciilor de sănătate din România, a fost creat

Consiliul Național pentru Reforma Sanitară, cu reprezentanți ai tuturor ministerelor cu impact asupra sănătății și serviciilor de sănătate. Concomitent, s-a înființat *Consiliul Național Consultativ*, alcătuit din reprezentanți ai lumii medicale românești din afara structurilor guvernamentale. În urma "*Forumului Serviciilor de Sănătate*" din luna mai 1997, organizat de medicii băcăneni la Băile Herculane, Pitești și București, a fost aprobată strategia națională pentru reformarea sistemului sanitar și s-a decis crearea unor grupuri de lucru care să dezvolte și să elaboreze propuneri concrete în vederea introducerii acestei strategii. Aceste grupuri de lucru, pe baza mandatului și termenilor de referință primiți, au dezvoltat pe parcursul lunilor iunie-septembrie 1997 un raport detaliat pe baza căruia s-au elaborat o serie de acte normative (hotărâri de guvern și ordine de miniștri) necesare restructurării în vederea unei mai bune funcționări a sistemului sanitar.

În iulie 1997 s-a promulgat *Legea asigurărilor sociale de sănătate (Legea 145)* care a dus la înlocuirea vechiului sistem sanitar socialist. În același an, expresia finală a acestui efort s-a concretizat în "*Carta Reformei Sistemului*

**EUCARBON®**  
Comprimate



## Reglator al tranzitului intestinal

- constipație ocazională
- tranzit intestinal încetinit
- flatulență, meteorism
- hemoroizi

*Serviciilor de Sănătate din România*” (două volume, 600 pagini) pus la îndemâna principalilor factori interesați în reformarea sistemului sanitar, de la care Ministerul Sănătății a luat în considerare opiniile și propunerile pertinente (*Romoșan și colab.*, 2000).

În luna februarie 1998 a fost promulgată *Legea asistenței medicale publice (Legea 100/1998)*. În acest timp Ministerul Sănătății a beneficiat de sprijinul principalelor organisme internaționale finanțatoare din România, o mențiune specială necesitând Uniunea Europeană prin programul Phare. Conferințele zonale au contribuit în mod efectiv la consolidarea și mediatizarea Legii 145/97 și a Legii 100/98, autorii fiind băănăteni din localitățile Lugoj și Sânnicolaul Mare, care și-au dat obolul la reformarea serviciilor de sănătate din România și au făcut posibilă ireversibilitatea schimbării sistemului sanitar și a reformei serviciilor pentru sănătate.

În concluzie, în regimul asigurărilor sociale de sănătate promovate și aplicate în Banat de peste 165 de ani (cu excepția perioadei 1946-1999), *asigurarea medicală* a avut un pronunțat caracter social. Prevederea, de altfel, nu mai este o virtute individuală, ci și una socială. O singură persoană nu mai poate hotărî măsurile necesare pentru siguranța medicală a fiecăruia și nici pentru starea de sănătate a tuturor. Regimul asigurărilor pentru sănătate s-a dovedit a fi superior atât moralmente, cât și materialmente, regimului asistatului social, asistenței medicale individuale sau de grup, în care cheltuielile celor neprevăzători sunt suportate de toți cetățenii, iar serviciile medicale nu sunt acordate nici după principiul echității și nici ținând seama de bolile și suferința reală a pacienților, indiferent dacă nu s-a respectat profilaxia sau dacă individul a fost victima ghinionului și/sau a haosului sistemic.

În lupta pentru sănătate și viață trebuie uneori acceptat riscul. Riscul nu trebuie privit ca tribut, el este și un drept (așa îl interpreta *Jean Jacques Rousseau*). Dar riscul este, înainte de

toate, speranță. Numai cu acest gând se înfruntă amenințarea. Așa pot fi înțelese evadările în absurd: incantațiile, descântecurile, implorările către forțe supranaturale, magia, mesmerismul și altele de același tip, cu tămăduitorii siguri de sine, șarlatanii, impostorii, “privatizații medicali” ai tranziției ș.a.m.d. Greu tribut a trebuit să plătească omenirea și băănătenii, și continuă s-o facă, regretabil, acestei exploatare cinice a unor speranțe credule. Încercărilor sterile ale neștiutorului, care se lasă amăgit de miraje fără niciun temei, li se potrivește caracterizarea făcută falsei speranțe de *Shakespeare*, în *Nevestele vesele din Windsor*: “un câine de vânătoare fără armă”. Adulmecări numai, fără posibilitatea de a prinde ceva. Speranța devine aici o cursă.

Ca medici, nu-l putem crede pe *Iulius Cezar*, când spune (în campania din Egipt): “*cel ce nu speră nimica nu poate deznădăjdui niciodată*”. Să nu uităm că el însuși a forțat în mai multe rânduri destinul și atunci când a rostit “*Allea jacta est*”, trecând Rubiconul, era condus de nădejdea victoriei. Ochiul gânditorilor antici s-a oprit îndelung asupra legăturii dintre speranță și salvare. Găsim undeva: “*Una salus victis, nullam sperare salutem*” (o singură salvare pentru cei învinși: să nu mai spere nicio salvare). Este o invitație tranșantă la resemnare, la acceptarea implacabilului, a inexorabilului, a iremediabilului. *Plautus*, totuși, concepe: “*Spem teneo, salutem amisi*” (mi-a rămas speranța, salvarea am pierdut-o). Ca medici știm bine: speranța este șansa noastră de viață, șansa noastră de viitor. Fără ea, încetează orice putere de luptă. Speranța este singurul remediu împotriva disperării. Ne trebuie însă punctul de sprijin pe care s-o putem înălța, lucru dificil și de multe ori imposibil. Naufragiatul înnoată însă, oricât ar fi de departe de țărm, cât timp poate, deși orizonturile sunt vide și nicio șansă de salvare nu se vede.<sup>1</sup>

Să lăsăm, totuși, oamenilor, *speranța*. Care este și va fi singura certitudine omenească. Și, în loc de final, o parafrază: dacă speranța n-ar fi, nimic n-ar fi... ▲

## NOTĂ:

1. Dumitrașcu D. *Medicina, între miracol și dezamăgire*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1986.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ:

Albert Carmen. Cercetarea monografică în Banat, Ed. Modus, Reșița, 2002  
Anuar statistic, Ministerul Sănătății, întocmit de dr. Glicsman și I. R. Stoicescu, București, 1927, p. 14  
Banu G. Sănătatea poporului român, Ed. MPS, 1939, p. 109 și 306  
Băcilă E. Din organizarea sanitară a Banatului de la mijlocul secolului al XIX-lea. *Timișoara*

*medicală*, Tomul IX, 1964, nr. 1, p. 105-110.  
Bercuș Cl. Pagini din trecutul medicinei românești, București, Ed. Medicală, 1970, p. 229  
Bologa L. Începuturile medicinei științifice românești. Cluj. Ed. Lumea și Țara, 1930, p. 89  
Bologa L. Ardelenii și începuturile medicinei românești (de la Molnar Piuaru până la Babeș), Sibiu, Tip. Dacia Traiană, 1942, p.11





# Pridax<sup>®</sup> 20 µg

concentrat pentru soluție perfuzabilă  
Alprostadil (prostaglandină E1)

## Indicații terapeutice

Tratamentul bolii ocluzive arteriale periferice, stadiul III-IV Fontaine, dacă tratamentul de dilatare a lumenului vascular este imposibil de efectuat sau a fost inefficient.



Deținător APP: Gebro Pharma GmbH

Medicamente care se eliberează pe bază de prescripție medicală PR.  
Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.  
Pentru informații complete consultați Rezumatul caracteristicilor produsului.

Raportare reacții adverse: [farmacovigilenta@remedia.ro](mailto:farmacovigilenta@remedia.ro)

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ:

- Bologa VL. Contribuțiuni la Istoria Medicinii din Ardeal. Cluj, Tip. Ardealul, 1927, p. 102 (Universitatea din Cluj, Biblioteca Medico-Istorică, II)
- Bologa VL, Izsak S. Studii de Istoria Medicinii. Cluj, 1968 (Institutul de Medicină și Farmacie Cluj, Disciplina de Istoria Medicinii)
- Bologa VL, Rusu Gabriela. Zur Geschichte der älteren Medizinhistorik in Rumänien. *Medizinhist Journal*, 1969, Bd. 4 Heft 3-4, p. 325-336
- Bologa VL, Brătescu G, Duțescu B, Milcu Ș. Istoria medicinei românești, Ed. Medicală, București, 1972
- Bordea I. Serviciul sanitar al României și igiena publică între anii 1905-1922, Tip. Cultura, București, 1924, p. 885
- Brătescu G. Situația personalului sanitar ajutător înaintea primului război mondial. *Munca sanitară*, Tomul VI, 1958, nr. 1, p. 87-92
- Bulla A, Mănoiu V. Începuturile cinematografului medicale românești. Filmul educativ-sanitar "Din grozăviile lumii" de prof. dr. C. Levadiți. *Viata medicală*, Tomul VI, 1959, nr. 9, p. 855-859.
- Burleanu D, Medelet F. Timișoara - Povestea orașelor sale, Ed. Marineasa, Timișoara, 2006
- Cioran E. Pe culmile disperării, Ed. Humanitas, București, 1990
- Ciorman G. - Calendarul Voinței Banatului pe anul 1935, Inst. De Artă Grafică, Tipografia Românească, Timișoara, 1935
- Crăinceanu G. Literatură medicală românească, Biografii și bibliografie, Ed. Academiei Române, București, 1907, p. 483
- Daicovici C. (sub. red.). Banatica, Muzeul județean, Reșița, 1971
- Danielopolu I. Progresul sănătății publice în ultimii zece ani. *Rev. de fiziologie normală și patologică*, Tomul II, 1955, nr. 1, p. 3-13.
- Dorian E. Din trecutul nostru științific. Ed. Medicală, București, 1955, p. 114
- Georgescu P. Cartea întrupărilor, Ed. Paideia, București, 1998
- Ghelerter I, Duțescu B. Umanismul și medicina. *Medicina internă*, Tomul XV, 1963, nr. 3. p. 257-263
- Ghelerter I, Duțescu B, Marcu N. Pagini alese din medicina românească, București, 1967, p. 256
- Gomoiu V, Gomoiu G, Gomoiu Maria. Repertor de medici, farmaciști, veterinari (personalul sanitar) din ținuturile românești. Vol. I (înainte de anul 1870), Tip. Presa, Brăila, 1938, p. 528
- Adaos la Vol. I, București, Tip. Cultura, 1941, p. 351
- Gomoiu V. Istoria medicală în România, Raport, Tip. Cultura, București, 1934, p. 20-40
- Gomoiu V. Istoria presei medicale în România, Tip. Furnica, București, 1936, p. 74-92
- Gornea I. Monografia satului Gornea, Ed. Marineasa, Timișoara, 2003
- Griselini F. Încercare de istorie politică și naturală a Banatului Timișoarei, Ed. Fac. Timișoara, 1984, p. 124-126, 147-148, 161-165, 174-175, 274, 310
- Grișu O. (sub. red.) Din istoria și civilizația evreilor, Ed. Mirton, Timișoara, 2004
- Grosz G. Statistica sanitară. În vol. "Istoria statisticii din România", Ed. Dir. Centrale de Statistică, București, 1969, p. 215-220
- Iorga N. Istoria Românilor, Tipografia Datina Românească, Vălenii de Munte, vol. 1, 1939, p. 187
- Iorga N. Medici și medicină în trecutul românesc. Conferință ținută la Societatea studenților în medicină, Tip. Cultura Neamului Românesc, București, 1919, p. 43, în "Istoria medicinei universale". Sub îngrijirea prof. V. L. Bologa, Ed. Medicală, București, 1970, p. 902
- Izsak S. Aspecte din trecutul medicinei românești, Ed. Academiei, București, 1954, p. 132
- Leu V. Cartea și lumea rurală în Banat, Ed. Banatica, Reșița, 1996
- Manole G, Galetescu E. Asigurările sociale de sănătate, Ed. Tehnică, București, 1948
- Manoliu V. Istoricul societăților medicale științifice românești. Cluj, 1968, p. 59.
- Marcu N. Preocupări ale lui V. Babeș și G. Marinescu pentru igiena și protecția muncii. *Igiena*, Tomul XVII, 1968, nr. 2, p. 21-123
- Marinescu G, Kreindler A. Viața și opera profesorului Gheorghe Marinescu, Ed. Medicală, București, 1954, p. 45
- Nedelco D, Stoiacovici A. Medicul bănățean Dimitrie Nedelcu, întemeietorul învățământului stomatologic maghiar (1812-1822). *Timișoara medicală*, 1957, vol. 2, nr. 5-6, p. 689-691
- Negru I. Inițiative de organizare a luptei împotriva cancerului în România până în 1940. *Oncologia și Radiologia*, 1968, vol. 7, nr. 3, p. 269-280
- Neumann V. Interculturalitatea Banatului, Ed. Artpress, Institutul European, 2012
- Neumann V. Istoria evreilor în Banat. O mărturie a multi- și interculturalității Europei Centrale-Orientale, Ed. Atlas - Du Style, București, 1999
- Neumann V. Istoria evreilor în România. Studii documentare și teoretice, Ed. Amarcord, Timișoara, 1996
- Nistoran I. Clisura Dunării. File din istoria ocrotirii sănătății. Ed. ProMarketing, Reșița, 2005
- Obregia A. Considerațiuni generale asupra mersului serviciului sanitar în România de la 1848 până la 1906. Ed. Minerva, București, 1907, p. 14
- Oppenheim W. Europa și despoții luminați, Ed. All, București, 1998, p. 128, 139, 147
- Păiușan R. Mișcarea națională din Banat și Marea Unire, Ed. De Vest, Timișoara, 1993
- Petrescu GZ. Jumătate de veac de terapie română, Tip. Cultura, București, 1934, p. 32
- Petri AP. Beiträge zur Geschichte des Heilwesens im Banat, Semmelweis, V.B., Marquartstein, 1988
- Pruteanu P, Grosz G. Sănătate publică (Medicină și igienă socială). Teorie și metodă, Ed. Medicală, București, 1966, p. 108-125
- Pruteanu P. Despre concepțiile lui Felix ca organizator de sănătate publică. *Buletinul sesiunii științifice*, 4-6 iunie 1954 (Inst. de medicină Iași), Iași, 1955, p. 13-29
- Révai M. Nagy Lexicon, Révai Testvérek Irod., Budapest, 1915
- Romoșan I. Dicționarul cauzelor morții unor celebrități, Ed. Artpress, Timișoara, 2009
- Romoșan I. Lexiconul bolilor și cauzele morții unor celebrități, Ed. Artpress, Timișoara, 2009, pp. 1008
- Romoșan I, Drăgulescu I, Szucsik I. Setting Priorities in prevention and medical education. Health Policy and prevention programmes in western Romania. *European Paradigma*, Popet, C. C. (coord.), Ed. Eurobit, Timișoara, 1999, p. 223-228
- Romoșan I, Romoșan Ingeborg. Enzyklopädie der Todesursachen berühmter Persönlichkeiten. Der Tod der Unsterblichen von der Antike Bis Heute, PressArt, Temeswar/München, 2011
- Romoșan I, Szucsik I. Casa de asigurări de sănătate Timiș. Istoria asigurărilor de sănătate în Banat, Ed. Solness, Timișoara, 2000, p. 11-35, 133-139
- Rudneanu C. Dr. Aurel Cosma: Bănățean de altădată, Timișoara, 1933, p. 142
- Samarian PG. Medicina și farmacia în trecutul românesc, Ed. Bucovina, București, 1938
- Săndulescu C. Istoria serviciului sanitar al Armatei Române în campania 1916-1919. După campania din Bulgaria până în toamna anului 1916, București, 1940, p. 215
- Schattelles T. Evreii din Timișoara în perspectivă istorică, Ed. Hasefer, București, 2013
- Setlăceș D. Medicina românească - Medicină europeană, Ed. Medicală, București, 1995, p. 28-29
- Staicovici ND, Westfried I. Istoricul serviciului sanitar al municipiului București, în lumina documentelor de la începutul secolului al XVIII-lea până în zilele noastre. Ed. Cultura Națională, București, 1930, p. 81
- Stăncă Ș. Mediul social ca factor patologic. Cu un studiu introductiv și adnotări de Samuil Izsak, Ed. Academiei RPR, București, 1956, p. 207
- Stoiacovici A, Blăndu R. Spitale vechi și noi, Ed. Medicală, București, 1976
- Szalay J, Baráti L. A Magyar Nemzet Törtenete, Lampel Robert, Budapest, 1895
- Ulieru G, Petrovici G. Medicul de țară, Ed. Medicală, București, 1963
- Ursoniu S. Istoria medicinei universale, Ed. De Vest, Timișoara, 2000
- Vicol N. Istoria serviciului sanitar român de război pe timpul de la Marele Carol Davila până la mobilizarea de la 14 august 1916, Tip. Cultura, București, 1934, p. 143
- Zarcovic, Grujca, Enăchescu D. Politicile de sănătate în țările Europei Centrale și de Est, Ed. Infomedica, București, 1998

DOCUMENTE IDENTIFICATE ÎN ARHIVELE STATULUI REFERITOARE LA ASIGURĂRILE DE SĂNĂTATE (prin bunăvoința regretatului istoric **FLORIN MEDELET** - colaborator al revistei **LUMEA MEDICALĂ** (1999-2000) și redactor-coordonator al revistei **IOAN ROMOȘAN**

**Ordinul Ministrului Comerțului** nr. 16/29.01.1891, Budapesta, vol. 2, 1891, *Ordinele Ungariei*, pag. 1829. "Plata contribuției pentru asigurările sociale de sănătate se face prin poștă"

**Ordinul Ministrului Comerțului** nr. 16/29.10.1892 - Budapesta, vol. I, *Ordinele Ungariei*, pag. 117-159, cu anexa "Normele metodologice de evidență și încasare (asigurări sociale de sănătate + formularistică)"

**Ordinul Ministrului Comerțului** nr. 15/29.01.1892, Budapesta, vol. I, 1892, *Ordinul Ungariei*, pag. 86-87 și pag. 112 cu anexa Sediul teritorial, casierile asigurărilor sociale de sănătate. Sediul teritorial Timișoara de care aparținea Vința, Buziaș, Lipova, Ciocova, Receaș, Aradul Nou

**Orașul regal Timișoara**, 1902 (în limba germană), "Casa Circulară a Asigurărilor de Sănătate din

Timișoara a amenajat în anul 1900 în noul ei palat (lângă palatul Timiș-Bega, pe malul stâng al Begăi, Iosefin) un sanatoriu propriu pentru îngrijirile chirurgicale și operative care a primit de la minister caracter public și a fost înzestrat cu cele mai moderne instalații chirurgicale sub conducerea directorului *Iulius Simon*"

**Legea nr. 19/1907 (Legea sanitară maghiară)**, se referă la asigurări împotriva calamităților naturale și a incendiilor, conținând și numeroase elemente privind asigurările sociale de sănătate

**Monografia Ungariei cu privire la județul Timiș**, de *Borovszky Samuel*, nu face referire la asigurările sociale de sănătate, conținând numai date privind spitale, clădiri și monumente istorice.



## INSTRUCȚIUNI ABREVIATE DE PRESCRIERE

**Denumirea comercială:** Forxiga 10 mg comprimate filmate. **Compoziția calitativă și cantitativă:** Fiecare comprimat conține dapagliflozin propandiol monohidrat echivalent cu dapagliflozin 10 mg. **Excipient cu efect cunoscut:** Fiecare comprimat de 10 mg conține lactoză 50 mg. **Forma farmaceutică:** Comprimat filmat (comprimat). Comprimate filmate, biconvexe, în formă de romb, galbene, cu dimensiuni diagonale de aproximativ 1,1 x 0,8 cm, inscripționate cu "10" pe o parte și cu "1428" pe cealaltă parte.

**Indicații terapeutice:** **Diabet zaharat de tip 2** Forxiga este indicat la pacienții adulți pentru tratamentul insuficient controlat al diabetului zaharat de tip 2, în asociere cu dieta și programul de exerciții fizice: *în monoterapie*, dacă utilizarea metformin nu este adecvată din cauza intoleranței, sau *în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2*. **Insuficiență cardiacă** Forxiga este indicat pentru tratamentul pacienților adulți simptomatici cu insuficiență cardiacă cronică cu fracție de ejecție redusă. **Boală cronică de rinichi** Forxiga este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu boală cronică de rinichi. **Doze și mod de administrare:** **Doze:** **Diabet zaharat de tip 2:** Doza recomandată de dapagliflozin este de 10 mg administrată o dată pe zi. Atunci când dapagliflozin este utilizat în asociere cu insulină sau un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de insulină sau de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul hipoglicemiei. **Insuficiență cardiacă:** Doza recomandată de dapagliflozin este de 10 mg administrată o dată pe zi. În studiul DAPA-HF, dapagliflozin a fost administrat în asociere cu alte terapii pentru insuficiență cardiacă. **Boală cronică de rinichi:** Doza recomandată de dapagliflozin este de 10 mg administrată o dată pe zi. În studiul DAPA-CKD, dapagliflozin a fost administrat în asociere cu alte terapii pentru boală cronică de rinichi. **Grupe speciale de pacienți:** **Insuficiență renală** Nu este necesară ajustarea dozei pe baza funcției renale. Din cauza experienței limitate, nu se recomandă inițierea tratamentului cu dapagliflozin la pacienții cu RFG < 25 ml/minut. La pacienții cu diabet zaharat, eficacitatea dapagliflozin de scădere a glicemiei este redusă la valori ale ratei filtrării glomerulare (RFG) < 45 ml/minut și este probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă. Astfel, dacă RFG scade sub 45 ml/minut, la pacienții cu diabet zaharat trebuie luat în considerare un tratament hipoglicemiant suplimentar dacă este necesară îmbunătățirea controlului glicemic în continuare. **Insuficiență hepatică** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă administrarea unei doze inițiale de 5 mg. Dacă aceasta este bine tolerată, doza poate fi crescută la 10 mg. **Pacienți cu diabet zaharat de tip 1** Forxiga 10 mg nu este recomandat în tratamentul insuficienței cardiace sau al bolii renale cronice la pacienții cu diabet zaharat de tip 1. **Vârstnici (≥ 65 ani)** Nu se recomandă ajustarea dozei în funcție de vârstă. **Copii și adolescenți** Siguranța și eficacitatea dapagliflozin la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date. **Mod de administrare:** Forxiga se poate administra pe cale orală, o dată pe zi, în orice moment al zilei, cu sau fără alimente. Comprimatele vor fi înghițite întregi. **Reacții adverse:** Reacțiile adverse enumerate în continuare sunt clasificate în funcție de frecvență și clasa de aparate, sisteme și organe (system organ class - SOC). Categoriile de frecvență sunt definite folosind următoarea convenție: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 și < 1/10), mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100), rare (≥ 1/10000 și < 1/1000), foarte rare (< 1/10000) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). **Infecții și infestări:** frecvente: Vulvo-vaginită, balanită și infecții genitale înrudite, Infecție a tractului urinar; mai puțin frecvente: Infecție fungică; foarte rare: Fasciită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier). **Tulburări metabolice și de nutriție:** foarte frecvente: Hipoglicemie (atunci când s-a utilizat împreună cu SU sau insulină); mai puțin frecvente: Depleție volumică, Sete; rare: cetoacidoza diabetică (atunci când s-a utilizat în diabet zaharat de tip 2). **Tulburări ale sistemului nervos:** frecvente: Amețeață **Tulburări gastrointestinale:** mai puțin frecvente: Constipație, xerostomie. **Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:** frecvente: Erupție cutanată tranzitorie; foarte rare: Angioedem **Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:** frecvente: Dorsalgie. **Tulburări renale și ale căilor urinare:** frecvente: Disurie, Poliurie; mai puțin frecvente: Nicturie, **Tulburări ale sistemului de reproducere și ale sânului:** Mai puțin frecvente: Pruruit vulvo-vaginal, Pruruit genital. **Investigații diagnostice:** frecvente: Creștere a hematocritului, Scăderea clearance-ului creatininei în timpul fazei inițiale de tratament, Dislipidemie; mai puțin frecvente: Creștere a concentrației plasmatice a creatininei în timpul fazei inițiale de tratament, Creștere a concentrației plasmatice a ureei, Scădere în greutate. Raportarea reacțiilor adverse suspectate: Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la: Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România: Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, București 011478- RO, Tel: + 4 0757 117 259, Fax: +4 0213 163 497, e-mail: adr@anm.ro. **Perioada de valabilitate:** 3 ani. **Precauții speciale pentru păstrare:** Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare. **Deținătorul autorizației de punere pe piață:** AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje, Suedia. **Data revizuirii textului:** august 2021. **Data ultimei reînnoiri a autorizației:** 28 august 2017. **Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală - PRF. Pentru informații complete de prescriere vă rugăm să consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului. Vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață, AstraZeneca Pharma SRL, Bucharest Business Park-D, et.1, str. Menuetului nr.12, 013713, București. Tel. +40 21 317 60 41; Fax: +40 21 317 60 53, pentru orice informații referitoare la acest medicament.**



**Bavencio® (avelumab) Denumirea comercială a medicamentului:** Bavencio 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă. **Compoziția cantitativă și calitativă:** Fiecare ml de concentrat conține avelumab 20 mg. Un flacon de 10 ml conține avelumab 200 mg. **Indicații terapeutice:** Bavencio este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom metastatic cu celule Merkel (CCM). Bavencio este indicat ca monoterapie pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu carcinom urotelial (CU) avansat local sau metastatic care nu manifestă progresie după chimioterapia pe bază de platină. Bavencio în asociere cu axitinib este indicat ca tratament de primă linie la pacienți adulți cu carcinom renal (CR) avansat. **Doze și mod de administrare:** Doza recomandată de Bavencio în monoterapie este de 800 mg administrată intravenos în decurs de 60 minute, la interval de două săptămâni. Administrarea Bavencio trebuie să continue conform schemei de tratament recomandate, până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Doza recomandată de Bavencio în asociere cu axitinib este de 800 mg administrată intravenos în decurs de 60 minute, o dată la 2 săptămâni și doza recomandată de axitinib este de 5 mg administrată pe cale orală, de două ori pe zi (la interval de 12 ore), cu sau fără alimente, până la progresia bolii sau atingerea unui nivel inacceptabil al toxicității. Pentru informații privind dozele de axitinib, consultați informațiile referitoare la medicament pentru axitinib. Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥65 ani) și la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată și insuficiență hepatică ușoară. Bavencio este destinat numai administrării sub formă de perfuzie intravenoasă și trebuie diluat fie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%). **Contraindicații:** hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** **Reacții asociate perfuziei:** pot fi severe și includ febră cu valori mari, frisoane, eritem tegumentar, hipotensiune arterială, dispnee, stridor, dursă, durere abdominală și urticarie. **Reacții adverse mediate imun:** cele mai multe au fost reversibile și au putut fi abordate prin întreruperea temporară sau definitivă a administrării avelumabului, administrare de corticosteroizi și/sau tratament de susținere, imunosupresoare sistemice. În cazul erupției cutanate tranzitorii de gradul 3, administrarea avelumabului va fi amânată până când reacțiile adverse revin la gradul 0-1. Administrarea avelumabului trebuie oprită în cazul apariției pneumoniei/hepatitei mediate imun de gradul 2, până la remisiune, colitei mediate imun de gradul 2 sau de gradul 3, până la remisiune, tulburărilor tiroidiene/insuficienței suprarenaliene simptomatice de gradul 3 sau de gradul 4, la pacienții cu hiperglicemie de grad ≥3, nefritei de gradul 2 sau de gradul 3, până la remisiunea la un grad ≤1. Administrarea avelumabului trebuie oprită definitiv în cazul pneumoniei/hepatitei mediate imun de gradul 3, gradul 4 sau al pneumoniei recurente mediate imun de gradul 2, colitei mediate imun de gradul 4, al colitei recurente mediate imun de gradul 3, nefritei de gradul 4 și al erupției cutanate tranzitorii de gradul 4 sau de gradul 3 recurentă sau sindromului Stevens-Johnson (SSJ) sau necrolizei epidermice toxice (NET). Administrarea avelumabului trebuie amânată în cazul în care se suspectează pancreatita sau miocardita mediată imun și trebuie oprită definitiv în cazul confirmării pancreatitei sau miocarditei mediate imun. Administrarea avelumabului trebuie oprită definitiv în cazul apariției oricărei reacții adverse mediate imun de gradul 3 care reapare și în cazul oricărei reacții adverse mediate imun de gradul 4. **Hepatotoxicitate (în asociere cu axitinib):** A apărut hepatotoxicitate la pacienții tratați cu avelumab în asociere cu axitinib, cu creșteri ale valorilor ALT și AST de gradul 3 și gradul 4 cu frecvență mai mare decât s-a anticipat, în comparație cu administrarea de avelumab în monoterapie. Administrarea avelumabului trebuie amânată pentru hepatotoxicitate de gradul 2 până la remisiune și trebuie oprită definitiv în cazul hepatotoxicității de gradul 3 sau de gradul 4. **Fertilitatea, sarcina și alăptarea:** Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite să rămână gravide în timpul administrării avelumabului și trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu avelumab și timp de cel puțin 1 lună de la administrarea ultimei doze. Utilizarea avelumabului în timpul sarcinii nu este recomandată, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul. Femeile care alăptează trebuie sfătuite să nu alăpteze în timpul tratamentului și timp de cel puțin 1 lună de la administrarea ultimei doze, din cauza potențialului de apariție a unor reacții adverse grave la copiii alăptați. Nu se cunoaște efectul avelumabului asupra fertilității la bărbați și la femei. **Reacții adverse:** Avelumabul este asociat cu reacții adverse mediate imun. Cele mai multe dintre acestea, inclusiv reacțiile severe, s-au remis în urma inițierii de tratament medical adecvat sau a opririi administrării avelumabului. **Carcinom cu celule Merkel metastatic și carcinom urotelial avansat local sau metastatic** Reacțiile adverse raportate la pacienții tratați cu avelumab în monoterapie: **Foarte frecvente:** anemie, scădere a apetitului alimentar, tuse, dispnee, greață, diaree, constipație, vărsături, durere abdominală, dursă, durere articulară, fatigabilitate, febră cu valori mari, edem periferic, creștere ponderală, reacții asociate perfuziei. **Frecvente:** limfopenie, trombocitopenie, hipotiroidie, hipertiroidie, hiponatremie, cefalee, amețeală, neuropatie periferică, hipertensiune arterială, pneumonită, xerostomie, prurit, erupție cutanată tranzitorie, xerodermie, erupție maculo-papuloasă, mialgie, astenie, frisoane, boală pseudogripală, creștere a valorii serice a creatininei, a fosfatazei alcaline, creștere a valorii lipazei, a valorii gama-glutamyltransferazei și a amilazei. **Mai puțin frecvente:** eozinofilie, hipersensibilitate, hipersensibilitate la medicament, insuficiență suprarenaliană, tiroidită, tiroidită autoimună, hipotiroidie autoimună, hiperglicemie, miastenia gravis, sindrom miastenic, hipotensiune arterială, eritem tegumentar, ileus, colită, hepatită autoimună, eczemă, dermatită, erupție cutanată tranzitorie pruriginosă, psoriazis, eritem, erupție cutanată tranzitorie eritematoasă, erupție cutanată tranzitorie generalizată, erupție cutanată tranzitorie maculară, erupție cutanată tranzitorie papuloasă miozită, poliartrită reumatoidă, insuficiență renală, nefrită, creștere a valorii serice a alanin-aminotransferazei (ALT), aspartat-aminotransferazei (AST), creatin-fosfokinazei. **Rare:** reacție anafilactică, hipersensibilitate de tip I, insuficiență corticosuprarenaliană acută, hipopituitarism, diabet zaharat, diabet zaharat de tip 1, sindrom Guillain-Barré, sindrom Miller Fisher, uveită, miocardită, boală pulmonară interstitală, pancreatită, colită autoimună, enterocolită, pancreatită autoimună, enterită, proctită, insuficiență hepatică acută, insuficiență hepatică, hepatită, hepatotoxicitate, eritem polimorf, purpură, vitiligo, prurit generalizat, dermatită exfoliativă, pemfigoid, dermatită psoriaziformă, erupție la medicament, lichen plan, artrită, poliartrită, oligoartrită, sindrom de răspuns inflamator sistemic, creștere a valorii serice a transaminazelor și a hormonului de stimulare tiroidiană (TSH), scădere a valorii tiroxinei libere. **Carcinom renal** Reacțiile adverse la pacienții tratați cu avelumab în asociere cu axitinib: **Foarte frecvente:** hipotiroidie, scădere a apetitului alimentar, cefalee, amețeală, hipertensiune arterială, disfonie, tuse, dispnee, diaree, greață, constipație, vărsături, durere abdominală, erupție cutanată tranzitorie, prurit, artalgie, dursă, durere articulară, fatigabilitate, frisoane, astenie, febră cu valori mari, scădere ponderală, creștere a valorii serice a ALT, AST, reacții asociate perfuziei. **Frecvente:** anemie, trombocitopenie, hipersensibilitate, hipertiroidie, insuficiență corticosuprarenaliană acută, tiroidită, hiperglicemie, neuropatie periferică, hipotensiune arterială, eritem tegumentar, pneumonită, xerostomie, colită, funcție hepatică anormală, erupție cutanată tranzitorie pruriginosă, erupție cutanată tranzitorie maculo-papuloasă, prurit generalizat, dermatită acneiformă, eritem, erupție cutanată tranzitorie maculară, erupție cutanată tranzitorie papuloasă, erupție cutanată tranzitorie eritematoasă, dermatită, eczemă, erupție cutanată tranzitorie generalizată, leziune renală acută, edem periferic, boală pseudogripală, creștere a valorii serice a creatininei, fosfatazei alcaline, creatin-fosfokinazei, transaminazelor, creștere a valorii amilazei, lipazei, scădere a valorii serice a TSH. **Mai puțin frecvente:** erupție cutanată pustuloasă, limfopenie, eozinofilie, tiroidită autoimună, hipofizită, diabet zaharat, miastenia gravis, sindrom miastenic, miocardită, colită autoimună, pancreatită autoimună, enterocolită, ileus, pancreatită necrozantă, hepatită, hepatotoxicitate, hepatită mediată imun, tulburare hepatică, erupție cutanată indusă de medicament, eritem polimorf, psoriazis, creștere a valorilor testelor funcționale hepatice. **Supradozaj:** Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea semnelor sau simptomelor de reacții adverse. Tratamentul este simptomatic. **Păstrare:** A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. **Ambalaj:** 1 flacon cu 10 ml de concentrat. **Deținătorul autorizației de punere pe piață:** Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Olanda. **Numărul autorizației de punere pe piață:** EU/1/17/1214/001. **Data ultimei reînnoiri a autorizației:** 23 iulie 2020. **Data revizuirii textului:** Ianuarie 2021.

Septembrie 2021 RO-AVE-00014

Pfizer Romania SRL - Willbrook Platinum Business and Convention Center  
Sos. București - Ploiești nr. 172-176, corp B, etaj 5, sector 1, 013686, București.  
Tel.: +40 21 207 28 00, Fax: +40 21 207 28 01

MERCK ROMANIA S.R.L.  
Biopharma, Life Science, Performance Materials  
Str. Gara Herăstrău Nr. 4D, Clădirea C, Etaj 6  
București, 020334, Romania  
Tel. +4 021 319 88 50, Fax: +4 021 319 88 48





**Inlyta® 1 mg comprimate filmate; Inlyta® 3 mg comprimate filmate; Inlyta® 5 mg comprimate filmate; Inlyta® 7 mg comprimate filmate. Substanța activă:** axitinib. **Indicații terapeutice:** Inlyta este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom renal în stadiu avansat (CCR) după eșecul tratamentului anterior cu sunitinib sau cu un medicament din clasa citokinelor. **Doze și mod de administrare:** Doza recomandată este de axitinib 5 mg de două ori pe zi. Este recomandată creșterea sau scăderea dozei, în funcție de siguranța și toleranța individuală. Doza poate fi crescută la axitinib 7 mg de două ori pe zi la pacienții care tolerează doza inițială de 5 mg de două ori pe zi fără reacții adverse >gradul 2 timp de două săptămâni consecutive, cu excepția cazului în care tensiunea arterială a pacientului este >150/90 mmHg sau pacientului i se administrează tratament antihipertensiv. Ulterior, utilizând aceleași criterii, doza poate fi crescută la maximum 10 mg axitinib de două ori pe zi la pacienții care tolerează doza de axitinib de 7 mg de două ori pe zi. Managementul unor reacții adverse poate necesita întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului și/sau reducerea dozei tratamentului cu axitinib (vezi pct. 4.4 din RCP). Atunci când este necesară reducerea dozei, doza de axitinib poate fi redusă la 3 mg de două ori pe zi și, în continuare, la 2 mg de două ori pe zi. Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârsta, rasa, sexul sau greutatea corporală a pacientului. Administrarea concomitentă de axitinib și inhibitori potenți ai CYP3A4/5 poate crește concentrațiile plasmatice ale axitinibului. Este recomandată scăderea dozei de axitinib la aproximativ jumătate din valoare dacă trebuie administrat concomitent un inhibitor potent al CYP3A4/5. Administrarea concomitentă de axitinib și inductori potenți ai CYP3A4/5 poate determina scăderea concentrației plasmatice a axitinibului; dacă trebuie administrat concomitent un inductor potent al CYP3A4/5, se recomandă creșterea treptată a dozei de axitinib. Axitinib este destinat administrării orale. Comprimatele filmate trebuie administrate oral, de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore, cu sau fără alimente. **Contraindicații:** Hipersensibilitate la axitinib sau la oricare dintre excipienți. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** În studiile clinice cu axitinib au fost raportate insuficiență cardiacă (semnele sau simptomele insuficienței cardiace trebuie monitorizate periodic pe parcursul tratamentului cu axitinib), hipertensiune arterială (tensiunea arterială trebuie controlată adecvat înainte de inițierea tratamentului cu axitinib, iar pacienții trebuie să fie monitorizați pentru depistarea hipertensiunii arteriale și tratați corespunzător). Aneurisme și disecții arteriale: Utilizarea inhibitorilor căii FCEV la pacienți cu sau fără hipertensiune arterială poate favoriza formarea de aneurisme și/sau disecții arteriale. Înainte de începerea administrării Inlyta, acest risc trebuie luat în considerare cu atenție la pacienții cu factori de risc precum hipertensiune arterială sau antecedente de aneurism. În studiile clinice cu axitinib, în tratamentul pacienților cu CCR, au fost raportate cazuri de hipotiroidie și, într-o măsură mai mică, de hipertiroidie (funcția tiroidiană trebuie monitorizată înainte de inițierea și, periodic, pe parcursul tratamentului), evenimente arteriale și venoase embolice și trombotice (axitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții care prezintă risc pentru aceste evenimente sau care au astfel de antecedente), evenimente hemoragice, cazuri de perforație gastrointestinală și fistule, cazuri de SEPR (la pacienții cu semne sau simptome de SEPR, se întrerupe temporar sau permanent tratamentul cu axitinib), proteinurie, inclusiv cu severitate de gradul 3 și 4 (se recomandă monitorizarea pentru depistarea proteinuriei înainte de inițierea terapiei și, periodic, pe parcursul tratamentului), reacții adverse hepatice (creșteri ale ALT, AST și bilirubinei plasmatice). În studiile clinice cu axitinib, expunerea sistemică la axitinib a fost de aproximativ două ori mai mare la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh) comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală (se recomandă scăderea dozei). Axitinib nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh) și nu trebuie utilizat la această grupă de pacienți. Tratamentul cu axitinib trebuie întrerupt cu cel puțin 24 de ore înainte de o intervenție chirurgicală programată. Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârsta sau rasa pacientului. **Excipienți:** Lactoză. Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază totală sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Sodiu. Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”. **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune:** Datele *in vitro* demonstrează că axitinib este metabolizat în principal de CYP3A4/5 și, într-o măsură mai mică, de CYP1A2, CYP2C19 și UGT1A1. Administrarea concomitentă de axitinib cu inhibitori puternici ai CYP3A4/5 (de exemplu ketoconazol, itraconazol, claritromicină, eritromicină, atazanavir, indinavir, nefazodonă, nelfinavir, ritonavir, saquinavir și telitromicină) poate crește concentrațiile plasmatice ale axitinib. De asemenea, fructul de greșfrut poate crește concentrațiile plasmatice ale axitinib. Administrarea concomitentă a axitinib cu inductori puternici ai CYP3A4/5 (de exemplu rifampicină, dexametazonă, fenitoină, carbamazepină, rifabutină, rifapentină, fenobarbital și *Hypericum perforatum*) poate reduce concentrațiile plasmatice ale axitinib. Administrarea concomitentă a axitinib cu substraturi ale CYP1A2 poate determina concentrații plasmatice crescute ale substraturilor CYP1A2 (de exemplu, teofilină). Studiile *in vitro* indică faptul că axitinib inhibă glicoproteina P. Cu toate acestea, nu se așteaptă inhibarea glicoproteinei P la concentrațiile plasmatice terapeutice de axitinib. **Fertilitatea, sarcina și alăptarea:** Axitinib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament cu acest medicament. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 1 săptămână după tratament. Axitinib nu trebuie utilizat în timpul alăptării. Axitinib are potențialul de a afecta funcția de reproducere și fertilitatea la om. **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje:** Axitinib are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie avertizați că pot prezenta amețeli și/sau oboseală în timpul tratamentului. **Reacții adverse:** Cele mai frecvente (≥ 20%) reacții adverse observate după tratamentul cu axitinib au fost diaree, hipertensiune arterială, fatigabilitate, scăderea apetitului alimentar, greață, scădere ponderală, disfonie, sindrom mână-picior, hemoragie, hipotiroidism, vărsături, proteinurie, tuse și constipație. Pentru mai multe detalii consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului. **Supradozare:** Nu există un tratament specific pentru supradozajul cu axitinib. În cazul unui supradozaj suspectat, administrarea axitinib trebuie întreruptă și trebuie instituit tratamentul de susținere. **Excipienți:** nucleul comprimatului – celuloză microcristalină, lactoză monohidrat, croscarmeloză sodică, stearat de magneziu; filmul comprimatului – hipromeloză 2910 (15 mPa·s), dioxid de titan (E171), lactoză monohidrat, triacetină (E1518), oxid roșu de fer (E172). **Data primei autorizări:** Septembrie 2012. **Data ultimei revizuirii:** Octombrie 2020

**Acest medicament se eliberează numai cu prescripție medicală (PR). Pentru informații complete de prescriere consultați Rezumatul caracteristicilor produsului. Acest material este destinat exclusiv profesioniștilor din domeniul medical.**

Septembrie 2021 RO-AVE-00014

Pfizer Romania SRL - Willbrook Platinum Business and Convention Center  
Șos. București – Ploiești nr. 172-176, corp B, etaj 5, sector 1, 013686, București.  
Tel.: +40 21 207 28 00, Fax: +40 21 207 28 01

MERCK ROMANIA S.R.L.  
Biopharma, Life Science, Performance Materials  
Str. Gara Herăstrău Nr. 4D, Clădirea C, Etaj 6  
București, 020334, Romania  
Tel. +4 021 319 88 50, Fax: +4 021 319 88 48





## **Toujeo (insulină glargin 300 unități/ml) - Informații esențiale din RCP**

**Prezentare:** Toujeo 300 unități/ml SoloStar soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut. Toujeo 300 unități/ml DoubleStar soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut. 1 ml soluție conține insulină glargin 300 unități. Fiecare stilou injector (pen) SoloStar conține soluție injectabilă 1,5 ml, echivalent cu 450 unități. Fiecare stilou injector (pen) DoubleStar conține soluție injectabilă 3 ml, echivalent cu 900 unități. **Indicații terapeutice:** Tratamentul diabetului zaharat la adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 6 ani. **Doze și mod de administrare:** Toujeo este o insulină bazală, care se administrează o dată pe zi, oricând în timpul zilei, de preferat la aceeași oră în fiecare zi. Când este necesar, pacienții își pot administra Toujeo cu cel mult 3 ore înainte de sau la maximum 3 ore după momentul obișnuit de administrare. Schema de administrare a dozei (doza și momentul administrării) trebuie ajustată în funcție de răspunsul individual. La pacienții cu diabet zaharat de tip 1, Toujeo trebuie utilizat o dată pe zi și trebuie asociat cu o insulină cu acțiune de scurtă durată/rapidă, pentru a asigura necesarul prandial de insulină. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, doza inițială recomandată pe zi este de 0,2 unități/kg. Toujeo poate fi administrat și în asociere cu alte medicamente antidiabetice. **Schimbarea tratamentului:** *Schimbarea tratamentului între insulină glargin 100 unități/ml și Toujeo:* Insulina glargin 100 unități/ml și Toujeo nu sunt bioechivalente și nu sunt interschimbabile direct. În cazul schimbării tratamentului de la insulină glargin 100 unități/ml la Toujeo, aceasta se poate efectua unitate la unitate, dar poate fi necesară o doză mai mare de Toujeo (cu aproximativ 10-18%) pentru a atinge valorile glicemiei din intervalul țintă. În cazul schimbării tratamentului de la Toujeo la insulină glargin 100 unități/ml, doza trebuie scăzută (cu aproximativ 20%), pentru a reduce riscul de hipoglicemie. *Schimbarea tratamentului de la alte insuline bazale la Toujeo:* În cazul schimbării tratamentului de la o schemă de tratament care conține o insulină cu acțiune de durată intermediară sau de lungă durată la o schemă de tratament cu Toujeo, poate fi necesară o modificare a dozei de insulină bazală, precum și ajustarea tratamentului antidiabetic asociat (doza și momentul administrării pentru insulinele regular asociate sau pentru analogii de insulină cu acțiune rapidă asociați sau doza medicamentelor antidiabetice non-insulinice). Schimbarea tratamentului de la insuline bazale, cu administrare o dată pe zi, la Toujeo administrat o dată pe zi poate fi efectuată unitate la unitate, pe baza dozei anterioare de insulină bazală. În cazul schimbării tratamentului de la insuline bazale cu administrare de două ori pe zi, la Toujeo administrat o dată pe zi, doza inițială recomandată pentru Toujeo este de 80% din doza zilnică totală de insulină bazală a cărei administrare se întrerupe. Pacienții tratați cu doze mari de insulină din cauza prezenței anticorpilor anti-insulină umană pot avea un răspuns îmbunătățit la insulină în cazul administrării Toujeo. În timpul schimbării tratamentului și, ulterior, pe parcursul săptămânilor inițiale, se recomandă supraveghere medicală cu monitorizare metabolică strictă. **Pentru toate detaliile privind schimbarea tratamentului, citiți RCP complet.** **Grupe speciale de pacienți:** Toujeo poate fi utilizat la vârstnici, la pacienți cu insuficiență renală și la pacienți cu insuficiență hepatică. La pacienții cu insuficiență renală și la pacienți cu insuficiență hepatică, necesarul de insulină poate fi diminuat. Toujeo poate fi utilizat la adolescenți și copii începând cu vârsta de 6 ani, pe baza aceluiași principii ca în cazul pacienților adulți. Atunci când se schimbă tratamentul de la insulină bazală la Toujeo, scăderea dozelor de insulină bazală și a bolusurilor de insulină trebuie evaluată în mod individual, pentru a reduce la minimum riscul de hipoglicemie. Siguranța și eficacitatea Toujeo la copii cu vârsta sub 6 ani nu au fost stabilite. **Mod de administrare:** Se administrează numai pe cale subcutanată. Locurile de administrare a injecției din cadrul unei regiuni selectate pentru administrare trebuie alternate de la o injecție la alta pentru a reduce riscul de lipodistrofie și de amiloidoză cutanată. Toujeo nu trebuie administrat intravenos sau în pompe de perfuzie pentru insulină. Atunci când se trece de la Toujeo SoloStar la Toujeo DoubleStar, dacă doza anterioară a pacientului a fost un număr impar (de exemplu 23 unități), atunci doza trebuie crescută sau scăzută cu 1 unitate (de exemplu la 24 unități sau 22 unități). Stiloul injector (pen-ul) preumplut Toujeo DoubleStar este recomandat la pacienții care necesită cel puțin 20 unități pe zi. Toujeo nu trebuie extras cu seringă din cartușul stiloului injector (pen-ului) preumplut Toujeo SoloStar sau al stiloului injector (pen-ului) preumplut Toujeo DoubleStar, deoarece poate rezulta supradozaj sever. Pentru detalii privind administrarea, citiți RCP complet. **Contraindicații:** hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți. **Atenționări și precauții:** Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție. Toujeo nu este insulina de elecție pentru tratamentul cetoacidozei diabetice. Pacienții trebuie instruiți să alterneze continuu locurile de injecție, pentru a reduce riscul de apariție a lipodistrofiei și amiloidozei cutanate. Există un posibil risc de absorbție întârziată a insulinei sau de reglare insuficientă a glicemiei în urma injectării insulinei în locuri unde au apărut aceste reacții. Schimbarea bruscă a locului de injecție cu o zonă neafectată duce la hipoglicemie. Se recomandă monitorizarea glicemiei după schimbarea locului de injecție și se poate avea în vedere ajustarea dozei de medicament antidiabetic. **Hipoglicemia:** Se recomandă prudență deosebită și sporirea supravegherii glicemiei la pacienții în cazul cărora episoadele hipoglicemice pot avea o relevanță clinică particulară, cum sunt pacienții cu stenoză semnificativă a arterelor coronare sau a vaselor sanguine cerebrale (risc de complicații cardiace sau cerebrale ale hipoglicemiei), precum și la pacienții cu retinopatie proliferativă, mai ales dacă nu au fost tratați prin fotocoagulare (risc de amaroază tranzitorie consecutivă hipoglicemiei). Pacienții trebuie atenționați cu privire la circumstanțele în care simptomele de avertizare a hipoglicemiei sunt diminuate. Efectul prelungit al insulinei glargin poate întârzia remiterea hipoglicemiei. **Afecțiuni intercurante:** necesită intensificarea supravegherii metabolice. **Anticorpi anti-insulină:** Administrarea insulinei poate determina formarea de anticorpi anti-insulină. În cazuri rare, prezența acestor anticorpi anti-insulină poate face necesară ajustarea dozei de insulină pentru a corecta tendința la hiper- sau hipoglicemie. **Asocierea Toujeo cu pioglitazonă:** Au fost raportate cazuri de insuficiență cardiacă în cazul utilizării pioglitazonei în asociere cu insulină, mai ales la pacienții cu factori de risc pentru dezvoltarea insuficienței cardiace. Acest lucru trebuie avut în vedere dacă se ia în considerare administrarea Toujeo în asociere cu pioglitazonă. Dacă este utilizată asocierea, pacienții trebuie supravegheați pentru identificarea de semne și simptome ale insuficienței cardiace, creștere în greutate și edeme. Administrarea pioglitazonei trebuie întreruptă la apariția oricărei deteriorări a simptomatologiei cardiace. **Prevenirea erorilor de medicație:** Înainte de administrarea fiecărei injecții, trebuie verificată întotdeauna eticheta insulinei. **Interacțiuni:** Substanțele care pot intensifica (și crește susceptibilitatea la hipoglicemie) sau scădea efectul de scădere a glicemiei sunt detaliate în RCP complet. **Fertilitatea, sarcina și alăptarea:** Nu există experiență clinică privind utilizarea Toujeo la femeile gravide. Pentru insulina glargin nu sunt disponibile date clinice din studii controlate privind utilizarea sa la femeile gravide. Conform unui număr mare de date privind femeile gravide nu s-au evidențiat reacții adverse asupra sarcinii specifice insulinei glargin și nici efecte malformative sau efecte toxice fetoneonatale ale insulinei glargin. Utilizarea Toujeo poate fi luată în considerare în timpul sarcinii, dacă este necesar din punct de vedere clinic. Nu se cunoaște dacă insulina glargin se excretă în laptele uman. Nu se anticipează apariția de efecte metabolice ale insulinei glargin ingerate asupra nou-născuților/sugarilor alăptați, deoarece insulina glargin este descompusă în aminoacizi la nivelul tractului gastro-intestinal. **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule:** Capacitatea de concentrare și de reacție a pacientului poate fi afectată din cauza hipoglicemiei, hiperglicemiei sau, de exemplu, din cauza tulburărilor vizuale. Pacienții trebuie atenționați să își ia toate măsurile de precauție pentru a evita hipoglicemia în timp ce conduc vehicule. **Reacții adverse:** *Foarte frecvente:* Hipoglicemia. Hipoglicemia poate să apară dacă doza de insulină este prea mare în raport cu necesarul de insulină. Episoadele severe de hipoglicemie, mai ales dacă sunt recurente, pot determina leziuni neurologice. Este posibil ca episoadele hipoglicemice prelungite sau severe să aibă potențial letal. Frecvente: lipohipertrofie, reacții la locul de injecție care includ eritem, durere, prurit, urticarie, edem sau inflamație. *Cu frecvență necunoscută:* amiloidoză cutanată. Lipodistrofia și amiloidoză cutanată pot întârzia absorbția insulinei. Pentru toate reacțiile adverse, citiți RCP complet. La copiii cu vârsta sub 6 ani, nu sunt disponibile date privind siguranța provenite din studii clinice. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse pe [www.anm.ro/Raportează](http://www.anm.ro/Raportează) o reacție adversă. **Supradozaj:** Episoadele ușoare de hipoglicemie pot fi tratate, de obicei, prin administrarea orală de glucide. Episoadele mai severe pot fi tratate prin administrare de glucagon intramuscular/subcutanat sau de soluție concentrată de glucoză intravenos. Pot fi necesare aportul susținut de glucide și menținerea sub observație a pacientului, deoarece hipoglicemia poate să reapară după o ameliorare clinică aparentă. **DAPP:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH **Mod de eliberare:** prescripție medicală PRF. **Text revizuit la data de:** februarie 2021, bazat pe RCP revizuit în iulie 2020. **Pentru informații complete de prescriere, citiți Rezumatul caracteristicilor produsului.**



▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță.

Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate.

#### **Suliqua (insulină glargin 100 unități/ml / lixisenatidă): Informații esențiale din RCP**

**Prezentare:** Suliqua 100 unități/ml + 50 micrograme/ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut. Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține insulină glargin 300 unități și lixisenatidă 150 micrograme în 3 ml soluție. Suliqua 100 unități/ml + 33 micrograme/ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut. Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține insulină glargin 300 unități și lixisenatidă 100 micrograme în 3 ml soluție. Fiecare ml conține metacrezol 2,7 miligrame. **Indicații terapeutice:** Suliqua este indicat la adulți pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 insuficient controlat, pentru a îmbunătăți controlul glicemic, ca adjuvant dietei și exercițiului fizic, adăugat la metformină administrată în asociere cu sau fără inhibitori ai co-transportorului 2 de sodiu glucoză (SGLT-2). **Doze și mod de administrare:** Suliqua este disponibil sub formă de două stilouri injectoare (pen-uri); Suliqua 100 unități/ml + 50 micrograme/ml stilou injector (pen) preumplut eliberează doze în trepte cuprinse între 10-40 unități insulină glargin, în combinație cu 5-20 µg lixisenatidă (pen-ul Suliqua (10-40)). Suliqua 100 unități/ml + 33 micrograme/ml stilou injector (pen) preumplut eliberează doze în trepte cuprinse între 30-60 unități insulină glargin, în combinație cu 10-20 µg lixisenatidă (pen-ul Suliqua (30-60)). Pentru a evita erorile de medicație, medicul prescriptor trebuie să se asigure că sunt menționate în prescripție concentrația corectă și numărul corect de trepte de dozare. Doza trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, și se ajustează treptat, în funcție de necesarul de insulină al pacientului. **Doza inițială:** Tratamentul cu insulina bazală sau cu agonistul receptorului pentru peptidul 1 asemănător glucagonului (glucagon like peptide-1 (GLP-1)) sau cu un medicament antidiabetic oral, altul decât metformina și inhibitorii SGLT-2, trebuie întrerupt înainte de inițierea administrării de Suliqua. Doza inițială de Suliqua se bazează pe tratamentul antidiabetic anterior și pe recomandarea de a nu depăși doza inițială recomandată pentru lixisenatidă de 10 µg:

|                                                  |                                              | Tratament anterior                                                                                         |                                                              |                                                              |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
|                                                  |                                              | Pacienți netratați cu insulină<br>(Tratament antidiabetic oral sau cu<br>un agonist al receptorului GLP-1) | Insulină glargin<br>(100 unități/ml)**<br>≥20 și <30 unități | Insulină glargin<br>(100 unități/ml)**<br>≥30 și ≤60 unități |
| Doza inițială și<br>stiloul injector<br>(pen-ul) | Stiloul injector (pen-ul)<br>Suliqua (10-40) | 10 trepte de dozare<br>(10 unități/5 µg)*                                                                  | 20 trepte de dozare<br>(20 unități/10 µg)*                   |                                                              |
|                                                  | Stiloul injector (pen-ul)<br>Suliqua (30-60) |                                                                                                            |                                                              | 30 trepte de dozare<br>(30 unități/10 µg)*                   |

\* unități insulină glargin (100 unități/ml)/µg lixisenatidă

\*\* Dacă se utilizează o insulină bazală diferită: Pentru insulina bazală administrată de două ori pe zi sau pentru insulina glargin (300 unități/ml), doza totală zilnică utilizată anterior trebuie scăzută cu 20% pentru a selecta doza inițială de Suliqua. Pentru orice altă insulină bazală, trebuie aplicată aceeași regulă ca în cazul insulinei glargin (100 unități/ml). Doza zilnică maximă este de 60 unități de insulină glargin și 20 µg lixisenatidă, ceea ce corespunde la 60 trepte de dozare. Suliqua trebuie injectat o dată pe zi, în ora de dimineața unei mese. Este preferabil ca injecția să fie efectuată în fiecare zi înainte de aceeași masă, după ce a fost aleasă cea mai convenabilă masă. **Ajustarea dozei:** Doza de Suliqua se stabilește în conformitate cu necesarul de insulină al fiecărui pacient în parte (pentru detalii, vezi pct. 4.2 din RCP complet). **Grupe speciale de pacienți:** **Vârstnici** (≥65 ani) Suliqua poate fi utilizat. Doza trebuie ajustată în mod individual, pe baza monitorizării glicemiei. Deteriorarea progresivă a funcției renale poate duce la scăderea constantă a necesarului de insulină. Experiența terapeutică este limitată la ≥75 ani. **Insuficiență renală:** Suliqua nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală severă și cu afecțiuni renale în stadiu terminal. Nu este necesară ajustarea dozei de lixisenatidă la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală, necesarul de insulină poate fi diminuat și pot fi necesare monitorizarea frecventă a glicemiei și ajustarea dozei. **Insuficiență hepatică:** Nu este necesară ajustarea dozei de lixisenatidă. Necesarul de insulină poate fi diminuat și pot fi necesare monitorizarea frecventă a glicemiei și ajustarea dozei. **Copii și adolescenți:** Suliqua nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți. **Mod de administrare:** Suliqua trebuie injectat subcutanat, la nivel abdominal, deltoidian sau al coapsei. Locurile de injectare trebuie alternate în cadrul aceleiași regiuni (abdomen, deltoid sau coapsă) de la o injecție la alta, pentru a scădea riscul de lipodistrofie și amiloidoză cutanată. Pacienții trebuie instruiți să utilizeze întotdeauna un ac nou. Suliqua nu trebuie extras cu seringă din cartușul stiloului injector (pen-ului) preumplut, pentru a evita erorile de administrare și un potențial supradozaj. Vezi RCP complet pentru toate informațiile. **Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți. **Atenționări și precauții:** Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție. Suliqua nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice. Pacienții trebuie instruiți să alterneze continuu locurile de injectare, pentru a reduce riscul de apariție a lipodistrofiei și amiloidozei cutanate. Există un posibil risc de absorbție întârziată a insulinei sau de reglare insuficientă a glicemiei în urma injectării insulinei în locuri unde au apărut aceste reacții. Schimbarea bruscă a locului de injectare cu o zonă neafectată duce la hipoglicemie. Se recomandă monitorizarea glicemiei după schimbarea locului de injectare și se poate avea în vedere ajustarea dozei de medicament antidiabetic. Hipoglicemia poate apărea dacă doza de Suliqua este mai mare decât este necesar; doza trebuie stabilită individual, pe baza răspunsului clinic. Au fost raportate câteva evenimente de pancreatită acută pentru lixisenatidă, cu toate că nu a fost stabilită o relație de cauzalitate. Pacienții trebuie informați despre simptomele caracteristice: durere abdominală severă, persistentă. Dacă este suspectată pancreatita, trebuie întrerupt tratamentul cu Suliqua; dacă pancreatita acută se confirmă, nu trebuie reînceptă administrarea lixisenatidei. Este necesară prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită. Suliqua nu este recomandat la pacienții cu afecțiuni gastro-intestinale severe, inclusiv gastropareză severă. Este necesară precauție la pacienții tratați cu medicamente administrate oral care necesită o absorbție gastro-intestinală rapidă, supraveghere clinică atentă sau care au un indice terapeutic îngust (pentru detalii, vezi pct. 4.5 din RCP complet). Sfătuți pacienții să ia măsuri de precauție pentru a se evita depleția de lichide. În cazuri rare, prezența de anticorpi poate face necesară ajustarea dozei de Suliqua. Pacienții trebuie instruiți să verifice întotdeauna eticheta stiloului injector (pen-ului) înainte de fiecare injecție. Suliqua nu a fost studiat în asociere cu inhibitori ai dipeptidil peptidazei 4, medicamente sulfonilureice, glinide, pioglitazonă. Acest medicament conține metacrezol, care poate provoca reacții alergice. **Interacțiuni:** Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu Suliqua. Informațiile prezentate în RCP complet se bazează pe studii cu fiecare componentă în parte (vezi pct. 4.5 din RCP complet pentru toate detaliile). **Fertilitatea, sarcina și alăptarea:** Nu este recomandat la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri de contracepție. Suliqua nu trebuie utilizat în timpul sarcinii sau al alăptării. **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule:** Suliqua nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie sfătuiți să-și ia măsuri de precauție pentru a evita hipoglicemia în timp ce conduc vehicule și folosesc utilaje. **Reacții adverse:** Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul tratamentului cu Suliqua au fost hipoglicemia și reacții adverse gastro-intestinale. Din studii clinice: Foarte frecvente: hipoglicemie, amețeli, greață, diaree, vărsături, reacții la nivelul locului de injectare. Pentru reacțiile adverse apărute mai puțin frecvent, rar, foarte rar sau cu frecvență necunoscută, citiți RCP complet. Pentru modul de raportare a reacțiilor adverse, vezi [www.anm.ro/Raportează](http://www.anm.ro/Raportează) o reacție adversă. **DAPP:** sanofi-aventis groupe **Mod de eliberare:** pe bază de prescripție medicală PRF. **Data primei autorizări:** 11 ianuarie 2017. **Text revizuit la data de:** ianuarie 2021, bazat pe RCP revizuit în iulie 2020. Pentru informații complete de prescriere, citiți Rezumatul caracteristicilor produsului.



# FORMULAR DE ABONAMENT 2021

**Ofertă valabilă până la 31.10.2021**

**Abonament în format TIPĂRIT (bonus format ELECTRONIC - PDF)**

199 Lei ☐ The British Medical Journal – Ediția în limba română (The BMJRo)

149 Lei ☐ Medica Academica (MA)

**Abonament în format ELECTRONIC (PDF)**

139 Lei ☐ The British Medical Journal – Ediția în limba română (The BMJRo)

99 Lei ☐ Medica Academica (MA)

109 Lei ☐ Maedica – a Journal of Clinical Medicine\* (Maedica)

\*Publicație în limba engleză

Prețurile includ TVA.

Colegiul Medicilor din România acceptă la creditare abonamente numai la două reviste și acordă maximum 18 credite EMCD per revistă. Certificatul care atestă obținerea creditelor se eliberează nominal la sfârșitul perioadei de abonare, după rezolvarea corectă în proporție de minim 75% a chestionarelor și transmiterea acestora pentru evaluare.

**TARUS Media SRL** B-dul Metalurgiei 78, Sector 4, 041836 București  
abonamente@tarus.eu, Tel.: +40 21 321 0190

Plata se poate face on-line, la [abonamente.tarusmedia.ro](http://abonamente.tarusmedia.ro) sau prin mandat postal ori ordin de plată în contul **RO78 BTRL RONC RT0V 0560 5503** deschis la **Banca Transilvania**, beneficiar **TARUS Media S.R.L.** (CUI: R018379900).

Vă rugăm trimiteți o copie după mandatul postal sau ordinul de plată, împreună cu talonul completat, prin poștă sau e-mail.

**Important: vă rugăm completați numele abonatului pe documentul de plată!**

Nume .....

Prenume .....

CNP\*\* ..... CIF .....

(\*\*Obligatoriu pentru eliberarea adeverinței de punctaj și/sau a diplomei)

Instituția .....

Profesia .....

Specializarea .....

Adresa corespondență .....

E-mail .....

Telefon ..... Data plății .....

Detalii plată ☐ mandat postal ☐ transfer bancar

Pentru o comunicare eficientă și preîntâmpinarea erorilor vă recomandăm să completați toate câmpurile.

**NOTĂ: Pentru abonamentele în format tipărit, revistele tipărite vor fi trimise abonaților începând cu ediția lunii următoare efectuării plății.**

| Revista   | Frecvență | Tip abonament    | Credite CMR                      | Credite CMDR   | Credite CFR    | Credite OBBCSSR | Credite OAMGMAMR |
|-----------|-----------|------------------|----------------------------------|----------------|----------------|-----------------|------------------|
| The BMJRo | 10 / an   | Tipărit          | 10 credite EMC + 18 credite EMCD | 10 credite EMC | 10 credite EFC | 5 credite EMC   |                  |
| The BMJRo | 10 / an   | Electronic (PDF) | 10 credite EMC + 18 credite EMCD |                | 10 credite EFC | 5 credite EMC   |                  |
| MA        | 10 / an   | Tipărit          | 5 credite EMC + 18 credite EMCD  | 5 credite EMC  | 10 credite EFC | 5 credite EMC   | 5 credite EMC    |
| MA        | 10 / an   | Electronic (PDF) | 5 credite EMC + 18 credite EMCD  |                | 10 credite EFC | 5 credite EMC   |                  |
| Maedica   | 4 / an    | Tipărit          | 10 credite EMC + 8 credite EMCD  |                |                |                 |                  |
| Maedica   | 4 / an    | Electronic (PDF) | 10 credite EMC + 8 credite EMCD  |                |                |                 |                  |

Îmi exprim în mod expres și neechivoc consimțământul ca datele personale furnizate în prezentul formular să fie prelucrate de TARUS Media SRL sau de către împuternicitul acesteia în scopul notificării mele despre produsele și serviciile TARUS Media SRL, și declar că am primit informații cu privire la drepturile pe care le am, referitor la prelucrarea datelor mele cu caracter personal și la dreptul de a-mi retrage în orice moment consimțământul conform celor menționate mai jos.

TARUS Media SRL, cu sediul în Deva, B-dul Nicolae Bălcescu nr. 2, Jud. Hunedoara, număr de înmatriculare la Registrul Comerțului J20/77/2021, cod fiscal: R018379900, tel. 021 3210190, e-mail [contact@tarus.eu](mailto:contact@tarus.eu) prelucreză datele dumneavoastră personale în calitate de operator în conformitate cu Regulamentul UE 2016/679 (GDPR) în următoarele scopuri:

-Eliberarea adeverințelor privind abonarea la revistele editate de TARUS Media SRL

-Eliberarea diplomelor privind absolvirea „Programelor de Educație Medicală Continuă la Distanță”

-Trimiterea în format electronic și/sau tipărit a revistelor editate de TARUS Media SRL

-Trimiterea în format electronic și/sau tipărit a facturilor corespunzătoare produselor și/sau serviciilor achiziționate

-Notificarea dumneavoastră despre promoțiile, produsele și serviciile TARUS Media SRL

-Soluționarea oricăror cereri și/sau reclamații cu privire la produsele și/sau serviciile achiziționate

TARUS Media SRL, va asigura că datele furnizate de dumneavoastră prin completarea talonului de înscriere sunt confidențiale și nu vor fi divulgate unor terțe persoane.

Prelucrarea datelor personale se va face cu asigurarea confidențialității și securității prelucrării datelor cu caracter

personal și cu respectarea drepturilor Dvs, în conformitate cu prevederile Regulamentului UE 2016/679 (GDPR).

Aveți dreptul de a retrage oricând consimțământul privind prelucrarea datelor dumneavoastră personale, fără ca retragerea să afecteze legalitatea prelucrării efectuate pe baza consimțământului, până la data retragerii.

Aveți posibilitatea de a exercita oricare dintre următoarele drepturi, prin intermediul unei cereri scrise, datate și semnate, către TARUS Media SRL la adresa din București, B-dul Metalurgiei 78, Sector 4 sau la adresa de e-mail [contact@tarus.eu](mailto:contact@tarus.eu)

a. Dreptul de acces la Datele cu Caracter Personal - de a obține o confirmare a faptului că datele personale sunt sau nu prelucrate;

b. Dreptul la rectificare asupra datelor - de a cere rectificarea datelor inexacte care vă privesc;

c. Dreptul de a șterge datele prelucrate - de a solicita ștergerea datelor personale care vă privesc, iar TARUS Media SRL are obligația de a șterge datele personale care vă privesc, în oricare din următoarele situații:

- datele cu caracter personal nu sunt necesare pentru îndeplinirea scopurilor pentru care au fost colectate sau prelucrate;

- retragerea consimțământului pe baza căruia au fost prelucrate;

-datele cu caracter personal au fost prelucrate ilegal;

d. Dreptul de restricționare a prelucrării datelor personale - aveți dreptul de a obține din partea noastră restricționarea prelucrării datelor cu caracter personal în următoarele cazuri:

-prelucrare inexactă

-prelucrare ilegală

-exercitarea dreptului la opoziție;

e. Dreptul de portabilitate a datelor - de a primi datele cu caracter personal care vă privesc și pe care ni le-ați furnizat manifestându-vă consimțământul expres, în structura utilizată de noi în mod curent și de a transmite aceste date altui operator, putând cere transmiterea acestor date direct către celălalt operator, dacă acest lucru este posibil din punct de vedere tehnic;

f. Dreptul la opoziție - de a vă opune oricând, în mod gratuit, unei astfel de prelucrări, inclusiv creării de profiluri;

g. Dreptul de a vă adresa cu o plângere Autorității de Supraveghere, în cazul în care apreciați că prelucrarea datelor dumneavoastră cu caracter personal încalcă regulamentul UE 2016/679 (GDPR);

Doresc să fiu notificat despre promoțiile și informațiile referitoare la produsele și serviciile TARUS Media SRL.

☐ Da ☐ Nu Semnătura ..... Data .....

**TARUS**  
Media

Gabriel Mircescu

### Boala cronică de rinichi – puntea dintre nefrologie și alte specialități medicale

#### 1. Criteriile de diagnostic ale Bolii Cronice de Rinichi (BCR) includ:

- A. Rata de filtrare glomerulară < 40 ml/min/1,73 mp
- B. Albuminurie < 30 mg/zi
- C. Transplantul renal
- D. Hematuria

E. Anomalii histologice renale (confirmate biotice).

#### 2. BCR se asociază cu:

- A. Creșterea riscului de evoluție nefavorabilă odată cu reducerea

eRFG și creșterea proteinuriei

B. Principala etiologie – nefropatia diabetică

C. Măsurile terapeutice ce includ creșterea aportului de proteine la eRFG < 30 ml/min/1,73 mp

D. Controlul hipertensiunii arteriale și hiperlipidemiei

E. Risc mai mare de deces decât riscul de tratament substitutiv al funcțiilor renale la persoanele > 65 ani, cu eRFG < 30 ml/min/1,73 mp.

Eugen Moța

### Boala de rinichi și diabetul zaharat

#### 3. Următoarele afirmații despre Boala de Rinichi Diabetică (BRD) sunt adevărate:

- A. Se asociază cu subțierea membranei bazale glomerulare, evidentă după 1,5-2 ani de la diagnosticul DZ1
- B. Cei mai puternici factori de risc sunt hipoglicemia și HTA
- C. BRD este o complicație micro-vasculară care se dezvoltă la aproximativ 10% dintre pacienții cu DZ2
- D. Fiecare creștere cu 10 mmHg a presiunii arteriale sistolice

medii a fost asociată cu creșterea cu 15% a riscului de a dezvolta micro- și macroalbuminurie și cu declinul funcției renale

E. La pacienții cu DZ1, expansiunea volumului mesangial este detectabilă la 5-7 ani după diagnostic.

#### 4. Despre BRD la pacientul cu DZ este adevărat:

- A. La pacienții cu DZ2, presiunea sistolică bazală >140 mmHg a fost asociată cu un risc mai

mare de BCR în stadiul final și de deces

- B. La pacienții cu DZ2 nou diagnosticați, după 10 ani de control intensiv al glicemiei (HbA1c 7%), s-a observat reducerea cu 24% a dezvoltării BRD, comparativ cu terapia convențională
- C. Controlul glicemic slab, la pacienții cu DZ1, e un predictor independent al progresiei până la dezvoltarea albuminuriei (proteinuriei) și/sau a BCR în stadiu final

- D. La pacienții cu DZ nou-diagnosticați, terapia anti-hipertensivă cu menținerea valorii țintă a presiunii arteriale <150/85 mmHg, urmărită în medie 15 ani, nu a determinat reducerea semnificativă a riscului complicațiilor microvasculare
- E. Modificările renale asociate BRD includ pierderea fenestrațiilor endoteliale, expansiunea matricei mezangiale și pierderea podocitelor.

Adalbert Schiller, Adelina Mihăescu

### Hipertensiunea arterială și BCR

#### 5. Factorii care contribuie la prevalența crescută a HTA la pacienții cu BCR sunt:

- A. Disfuncția endotelială demonstrată în uremie
- B. Scăderea naturală a tensiunii arteriale în timpul nopții ar putea explica, prin expunerea prelungită la valori tensionale scăzute, riscul crescut de complicații renale
- C. Hiperparatiroidismul secundar poate determina hipertensiune arterială direct – hipercalcemia din hiperparatiroidism stimulează vasoconstricția

D. Activitatea scăzută a sistemului nervos simpatic, dovedită în cadrul BCR

E. Activarea sistemului renin-angiotensin-aldosteron (SRAA) produsă de ischemia globală regional.

#### 6. Tratamentul HTA la pacienții cu BCR implică:

- A. Administrarea unui medicament hipotensor seara, ducând la restabilirea modelului fiziologic de scădere a TA în timpul nopții

B. Diureticele administrate ca hipotensoare de primă linie la pacienții cu BCR și semne clinice de hiperhidratare

C. Scăderea aportului dietetic de clorură de sodiu la sub 1g/24h

D. Administrarea medicației inhibitorie a SRAA, fără efecte adverse asupra RFG sau potasemiei

E. În cazul unei hipertensiuni arteriale rezistente, se adaugă a doua linie de terapie hipotensoare, a unui IECA/BRA.

Cristian Serafinceanu, Anca Pantea Stoian, Meda E. Pavkov

### Prevenția complicațiilor renale în diabetul zaharat

#### 7. Prevenția complicațiilor renale în DZ vizează în mod deosebit intervenția asupra factorilor de risc modificabili, reprezentați de:

- A. Greutate mică la naștere sau macrosomie
- B. Hipotensiune arterială
- C. Hiperuricemie
- D. Obezitate
- E. Control glicemic.

#### 8. Controlul hiperglicemiei influențează prognosticul BCR astfel:

- A. Controlul glicemic intensiv la pacienții cu DZ1 a redus cu doar 10% incidența insuficienței renale avansate (eRFG <60 mL/min/1,73 mp)
- B. La pacienții cu DZ2 controlul glicemic intensiv reduce

incidența albuminuriei și are efect favorabil asupra ratei mortalității, insuficienței renale terminale sau altor complicații vasculare

- C. Prezența uremiei și tratamentul cu eritropoietină alterează nivelul HbA1c, măsurarea căreia rezultând în subestimarea nivelului glicemic

D. Menținerea unui bun control glicemic crește hiperfiltrarea glomerulară și încetinește progresia nefropatiei diabetice

E. Control glicemic strict (HbA1c medie 7,4%) la pacienții cu DZ1 a rezultat în reducerea cu 57% a albuminuriei moderate față de pacienții cu control glicemic uzual (HbA1c medie 9,1%).

Viorica Vidu, Vlad Herlea, Andreea Severina Batca

### Pseudotumoră inflamatorie de țesut subcutanat – observații clinico-terapeutice

#### 9. Pseudotumorile inflamatorii prezintă următoarele caracteristici:

- A. Etiopatogenia este incomplet cunoscută, dar în unele cazuri s-a observat prezența IgG4 în plasmă în titru crescut
- B. Aproximativ 50% din cazuri sunt pozitive pentru ALK (anaplastic lymphoma kinase)
- C. Prezintă 3 tipuri histopatologice după predominanța pattern-ului celular: pattern mixoid și vascular în proporții egale în aceeași tumoră, compact celular fuziform și hipocelular fibros
- D. Din punct de vedere histopatologic, natura lor este malignă
- E. La vârstnici sunt prezente anomalii clonale pe brațul scurt al cromozomului 2 în locusul p21-23, regiune ce reprezintă zona pentru codul genic al ALK.

#### 10. Managementul pseudotumorilor inflamatorii include:

- A. Pentru tumorile cu rezecții incomplete se recomandă doar radioterapia și corticoterapie în doze mari
- B. Biopsia tumorală preoperatorie are valoare incontestabilă pentru diferențierea de tumorile maligne
- C. Tratamentul de elecție cu rol curativ și cu prognostic favorabil al pseudotumorilor inflamatorii de țesut subcutanat este reprezentat de excizia în totalitate
- D. Pentru tumorile nerezecabile se recomandă doar chimioterapie
- E. În localizările ischio-rectale, cu invazie de sacru și de levator ani, se recomandă operații radicale și embolizare preoperatorie în cazurile cu vascularizație predominantă.



|                       |            |                |
|-----------------------|------------|----------------|
| Nume:                 |            | Prenume:       |
| Profesia:             |            | Specialitatea: |
| Instituția și adresa: |            | Tel.:          |
| Adresa de domiciliu:  |            | Tel.:          |
| Data:                 | Semnătura: | Nr. parafă:    |
| Loc parafă:           |            | E-mail:        |

*Stimați cititori,*

**MEDICA ACADEMICA** și **Universitatea "Ovidius" din Constanța - Facultatea de Medicină** vă oferă o modalitate simplă și rapidă de a obține parte din punctajul anual necesar: acumularea, pentru 10 numere consecutive, a **18 credite de Educație Medicală Continuă la Distanță (EMCD)** prin parcurgerea articolelor publicate în numărul curent al revistei și completarea corectă a **tuturor celor 10** chestionare cu răspunsuri multiple (cu o valoare de **1,8 credite EMCD/chestionar**), inserate în revistă, consecutiv, până la finele perioadei de abonament.

Pentru a participa la program și a beneficia de punctajul maxim menționat este necesară contractarea unui abonament pentru 10 numere consecutive la **MEDICA ACADEMICA** și trimiterea, pe adresa redacției, a chestionarului completat (prin poștă, fax sau e-mail), până la sfârșitul perioadei de abonament.

Certificatul care atestă obținerea a **18 credite EMCD** se eliberează la sfârșitul perioadei, la cerere, după completarea a 10 chestionare consecutive, în care ați răspuns corect la minimum șapte din cele zece întrebări.

Autorii chestionarelor își rezervă dreptul de a-i exclude pe participanții care nu au completat corect formularele.

**MEDICA**  
ACADEMICA

**A SETIMBRA  
DE CĂTRE EXPEDITOR!**

DESTINATAR:

Tarus Media

Bd. Metalurgiei 78, cod 041836,  
sector 4, BUCUREȘTI

E-mail: [chestionare@tarus.eu](mailto:chestionare@tarus.eu)

Tel: +40 21 321 01 90



Prima linie de tratament în  
carcinomul renal avansat (RCC)

# RECÂȘTIGĂ CONTROL+ CONVINGERE



**BAVENCIO® (avelumab) este aprobat EMA în combinație cu axitinib  
pentru pacienții cu RCC avansat, demonstrând:<sup>1\*</sup>**

## **Supraviețuire fără progresia bolii (PFS) semnificativă vs sunitinib<sup>1</sup>**

- reducere cu 31% a riscului de progresie a bolii sau a decesului vs sunitinib (HR: 0,69 [0,9% CI: 0,57, 0,83];  $P < 0,0001$ )
- mPFS: 13,3 luni vs 8,0 luni cu sunitinib

## **Dublarea ratei răspunsului obiectiv (ORR) vs sunitinib<sup>1</sup>**

- 52,2% ORR vs 27,3% cu sunitinib

## **Profile de siguranță și tolerabilitate bine definite**

- Rata întreruperii definitive din cauza EA apărute în timpul tratamentului: 7,6% vs 13,4% cu sunitinib<sup>2</sup>
- Rata întreruperii definitive din cauza EA în legătură cu tratamentul: 3,5%<sup>1</sup> vs 8,0% cu sunitinib<sup>3</sup>
  - 14,7% din pacienți au întrerupt definitiv numai BAVENCIO din cauza EA în legătură cu tratamentul
  - 8,1% din pacienți au întrerupt definitiv numai axitinib din cauza EA în legătură cu tratamentul
- 11,1% din pacienți au necesitat doze mari de corticoterapie pentru tratamentul EA de tip imun<sup>2</sup>
- 56,7% din pacienți au prezentat EA în legătură cu tratamentul de grad  $\geq 3$  vs 55,4% cu sunitinib (EA fatale s-au înregistrat la 3 pacienți tratați cu BAVENCIO în combinație cu axitinib și la 1 pacient tratat cu sunitinib)<sup>2</sup>
  - Hepatotoxicitatea cu BAVENCIO în combinație cu axitinib: creșteri ale ALT și AST de grad  $\geq 3$  s-au înregistrat la 4,8% și, respectiv, 2,8% din pacienți

\*Populația totală a studiului JAVELIN Renal 101 (N=886) a inclus toți pacienții, indiferent de exprimarea PD-L1.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rata reprezintă pacienții care au întrerupt tratamentul atât cu BAVENCIO, cât și cu axitinib.<sup>1</sup>

ALT=alanin aminotransferază; AST=aspartat aminotransferază; CI=interval de încredere; EA=evenimente adverse; EMA=Agenția Europeană a Medicamentului; HR=probabilitate; mPFS=mediana supraviețuirii fără progresia bolii; PD-L1=ligandul 1 al apoptozei programate; RCC=carcinom renal avansat (CCR)

**Referințe:** 1. BAVENCIO® (avelumab). Rezumatul Caracteristicilor Produsului, ianuarie 2021. 2. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(12):1103-1115. 3. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report: Bavencio. 19 September 2019. Procedure no. EMEA/H/C/004338/III/0009/G.

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă PR.  
Înainte de a prescrie Bavencio, vă rugăm să consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului.  
Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.

Septembrie 2021 RO-AVE-00014

**MERCK**

**Pfizer**



**BAVENCIO®**

avelumab 20 mg/mL  
Concentrat pentru soluție perfuzabilă

În combinație cu axitinib



# TU AI GRIJĂ DE PACIENȚI. NUROFEN CONTROLEAZĂ EFICIENT 10 SIMPTOME DE RĂCEALĂ ȘI GRIPĂ<sup>1-6</sup>



1. RCP Nurofen Răceală și Gripă, 200mg/30 mg comprimate filmate;
2. Spierthuis SJ, et al. *Bull N Y Acad Med.* 1989;55(1):145-160; 16;
3. Wintchei S, Mygind N. *Aer J Rhinol.* 2001;13(4):239-42;
4. Kim SY, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. *Cochrane Data Syst Rev.* 2013; Issue 6. Art. No.: CD006362. DOI:10.1002/14651858.CD006362.pub3.
5. David M Spilo et al. Waford Sea Prescription for the treatment of Acute Otitis Media. *JAMA.* 2006;295(12):1235-1241.
6. Bradley Stevenson C, et al. Otitis media in children (acute). *Clinical Evidence* 2007;08.301.



**NUROFEN**  
ȘTIINȚA DE A ALINA DUREREA

Acesta este un material promoțional destinat profesionalilor din domeniul sănătății. Acest medicament se eliberează fără prescripție medicală. Doze și mod de administrare (Adulți și adolescenți cu vârstă peste 12 ani la 40 kg): 1/2 comprimate filmate administrate la fiecare 4-6 ore. Intervalul dintre administrarea dozelor trebuie să fie în funcție de simptomele observate și de doza zilnică maximă recomandată (6 comprimate filmate, respectiv 1200 mg Ibuprofen). Medicamentul este contraindicat în sarcină și la copii sub 12 ani. A se administra cu precauție în special pacienților cu deficiență cardiovasculară, respectiv cu antecedente gastrointestinale. Nr. APM: 4144/2011/01-02. Pentru informații suplimentare vă rugăm să consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului, pe care îl găsiți pe website-ul Național al Medicamentului și al Dispozitivelor Medicale din România <http://www.ama.ro/>

☺❤️👉 Sunteți de a alina durerea înseamnă mai mult decât a da o soluție temporară precum Nurofen. Aceasta este complicitate de inteligență cognitivă, empatie emoțională și abilitatea de a asculta ce îți dăruie pacienții.