ORDIN Nr. 1301/500 din 11 iulie 2008 - Partea I

pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008

*Text în vigoare începând cu data de 21 august 2013*

*REALIZATOR: COMPANIA DE INFORMATICĂ NEAMŢ*

*Text actualizat prin produsul informatic legislativ LEX EXPERT în baza actelor normative modificatoare, publicate în Monitorul Oficial al României, Partea I, până la 21 august 2013.*

***Act de bază***

**#B**: *Ordinul ministrului sănătăţii publice şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008*

***Acte modificatoare***

**#M1**: *Ordinul ministrului sănătăţii publice şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1745/780/2008*

**#M2**: *Ordinul ministrului sănătăţii publice şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1941/872/2008*

**#M3**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 461/477/2010*

**#M4**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 423/118/2012*

**#M5**: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 961/536/2013*

*Modificările şi completările efectuate prin actele normative enumerate mai sus sunt scrise cu font italic. În faţa fiecărei modificări sau completări este indicat actul normativ care a efectuat modificarea sau completarea respectivă, în forma* ***#M1****,* ***#M2*** *etc.*

**#B**

Văzând Referatul de aprobare al Direcţiei generale politici, strategii şi managementul calităţii în sănătate din cadrul Ministerului Sănătăţii Publice nr. E.N. 7.547 din 11 iulie 2008 şi al directorului general al Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. D.G. 2.004 din 11 iulie 2008,

având în vedere prevederile:

- art. 406 alin. (1) lit. g) şi art. 243 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare;

- art. 4 din Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate;

în temeiul art. 281 alin. (2) din Legea nr. 95/2006, cu modificările şi completările ulterioare, al art. 7 alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 862/2006\*) privind organizarea şi funcţionarea Ministerului Sănătăţii Publice, cu modificările şi completările ulterioare, şi al art. 17 alin. (5) din Statutul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 972/2006, cu modificările şi completările ulterioare,

ministrul sănătăţii publice şi preşedintele Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate emit următorul ordin:

**#CIN**

***\*)*** *Hotărârea Guvernului nr. 862/2006 a fost abrogată. A se vedea Hotărârea Guvernului nr. 144/2010.*

**#B**

ART. 1

Se aprobă protocoalele terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, denumite în continuare protocoale terapeutice, prevăzute în anexele nr. 1 şi 2, care fac parte integrantă din prezentul ordin.

ART. 2

(1) În înţelesul prezentului ordin, termenii şi noţiunile folosite au următoarele semnificaţii:

a) prescriere limitată - prescrierea medicamentelor în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate este limitată la indicaţia/indicaţiile medicală/medicale prevăzută/prevăzute în protocoalele terapeutice;

b) cod de restricţie - cod unic atribuit unei prescrieri limitate. Modalitatea de implementare a codurilor de restricţie se va stabili prin ordin al ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate.

(2) Condiţiile privind prescrierile limitate ale medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, şi codurile de restricţie ale acestora sunt prevăzute în anexa nr. 2.

ART. 3

(1) Protocoalele terapeutice constituie baza de prescriere şi monitorizare a medicamentelor care se acordă asiguraţilor pe bază de prescripţie medicală eliberată de medicii care sunt în relaţie contractuală cu casele de asigurări de sănătate.

(2) Respectarea schemelor terapeutice stabilite conform protocoalelor terapeutice prevăzute în anexele nr. 1 şi 2 este obligatorie pentru medicii aflaţi în relaţie contractuală cu casele de asigurări de sănătate.

**#M2**

*(3) Până la data de 31 decembrie 2008, medicii aflaţi în relaţie contractuală cu casele de asigurări de sănătate au obligaţia de a proceda la evaluarea bolnavilor pe care îi au în evidenţă, în vederea adaptării schemelor terapeutice în conformitate cu prevederile prezentului ordin.*

**#B**

ART. 4

Iniţierea şi continuarea tratamentului specific unei afecţiuni de către medicii aflaţi în relaţie contractuală cu casele de asigurări de sănătate se realizează cu respectarea prevederilor fiecărui protocol terapeutic.

ART. 5

Prescrierea, eliberarea şi decontarea medicamentelor corespunzătoare denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, în baza protocoalelor terapeutice, se realizează după cum urmează:

- în conformitate cu prevederile Contractului-cadru privind condiţiile acordării asistenţei medicale în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate pentru anul 2008, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 324/2008, cu modificările şi completările ulterioare, şi ale Normelor metodologice de aplicare a Contractului-cadru privind condiţiile acordării asistenţei medicale în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate pentru anul 2008, aprobate prin Ordinul ministrului sănătăţii publice şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 522/236/2008, pentru denumirile comune internaţionale cuprinse în lista menţionată mai sus, notate cu (\*\*) şi (\*\*\*) în sublista A, (\*\*), (\*\*\*) şi (\*\*\*\*) în sublista B, (\*\*), (\*\*\*) şi (\*\*\*\*) în secţiunea C1 a sublistei C şi (\*\*) în secţiunea C3 a sublistei C;

- în conformitate cu prevederile Hotărârii Guvernului nr. 357/2008 pentru aprobarea programelor naţionale de sănătate în anul 2008, cu modificările şi completările ulterioare, şi ale Normelor tehnice de realizare a programelor naţionale de sănătate în anul 2008, aprobate prin Ordinul ministrului sănătăţii publice şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 574/269/2008, pentru denumirile comune internaţionale cuprinse în lista menţionată mai sus, notate cu (\*\*), (\*\*\*) şi (\*\*\*\*) în secţiunea C2 a sublistei C.

ART. 6

Protocoalele terapeutice vor fi revizuite periodic.

ART. 7

Direcţiile de specialitate ale Ministerului Sănătăţii Publice, Casa Naţională de Asigurări de Sănătate, autorităţile de sănătate publică, casele de asigurări de sănătate şi furnizorii de servicii medicale vor duce la îndeplinire prevederile prezentului ordin.

ART. 8

Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

ANEXA 1

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

|NR. ANEXĂ| COD | TIP| DENUMIRE |

| | PROTOCOL| | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 1 | A001E | DCI| ORLISTATUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 2 | A002C | DCI| PALONOSETRONUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 3 | A003E | DCI| SIBUTRAMINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 4 | A004C | DCI| ONDASETRONUM, GRANISETRONUM, PALONOSETRONUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 5 | A005E | DCI| PARICALCITOLUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 6 | A006E | DCI| CALCITRIOLUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 7 | A007E | DCI| ALFACALCIDOLUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 8 | A008E | DCI| IMIGLUCERASUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 9 | A010N | DCI| COMPLEX DE HIDROXID FER (III) SUCROZĂ |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 10 | A014E | DCI| AGALSIDASUM BETA |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 11 | A015E | DCI| INSULINUM LISPRO |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 12 | A016E | DCI| INSULINUM ASPART |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 13 | A017E | DCI| INSULINUM LISPRO |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 14 | A018E | DCI| INSULINUM ASPART |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 15 | A020E | DCI| TIAZOLINDIONE |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 16 | A021E | DCI| ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM) |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 17 | A022E | DCI| SITAGLIPTINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 18 | A023E | DCI| INSULINUM DETEMIR |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 19 | A024E | DCI| INSULINUM GLARGINE |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 20 | A025E | DCI| COMBINAŢII (PIOGLITAZONUM + METFORMIN) |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 21 | A026E | DCI| COMBINAŢII (ROSIGLITAZONUM + METFORMIN) |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 22 | A027E | DCI| COMBINAŢII (ROSIGLITAZONUM + GLIMEPIRIDUM) |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 23 | A028E | DCI| EXENATIDUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 24 | A029E | DCI| INSULINUM LISPRO |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 25 | A030Q | DCI| AGLUCOSIDASUM ALFA |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 26 | A031E | DCI| RIMONABANTUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 27 | AE01E | | PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN DIABETUL ZAHARAT |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 28 | B008D | | PROTOCOL PENTRU PROFILAXIA ŞI TRATAMENTUL |

| | | | | TROMBOEMBOLISMULUI VENOS ÎN AMBULATOR |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 29 | B009I | DCI| CLOPIDOGRELUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 30 | B009N | DCI| EPOETINUM BETA |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 31 | B010N | DCI| EPOETINUM ALFA |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 32 | B010I | DCI| PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU TRATAMENTUL ANTITROMBOTIC|

| | | | | ÎN PREVENŢIA SECUNDARĂ DUPĂ AVC ISCHEMICE |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 33 | B011N | DCI| DARBEPOETINUM ALFA |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 34 | B013K | | MEDICAŢIA ADJUVANTĂ TERAPIEI ANTIVIRALE ÎN HEPATITE |

| | | | | CRONICE |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 35 | B014I | DCI| SULODEXIDUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 36 | B015D | DCI| EPTACOG ALFA ACTIVATUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 37 | B016I | DCI| DIOSMINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 38 | BB01I | DCI| TRATAMENTUL ANTITROMBOTIC PENTRU PROTEZE VALVULARE |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 39 | BD01D | DCI| HEMOFILIE |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 40 | C001I | DCI| GINGKO BILOBA |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 41 | C002I | DCI| ALPROSTADILUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 42 | C003I | DCI| IVABRADINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 43 | C004I | DCI| ACID OMEGA-3-ESTERI ETILICI |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 44 | C005I | DCI| SARTANI ÎN INSUFICIENŢA CARDIACĂ |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 45 | C008N | DCI| IRBESARTANUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 46 | CE01E | | PROTOCOL DE PRESCRIERE A MEDICAMENTELOR |

| | | | | HIPOLIPEMIANTE |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 47 | CI01I | DCI| SILDENAFILUM, BOSENTANUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 48 | D001L | DCI| DERMATOCORTICOIZI |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 49 | G001C | DCI| CABERGOLINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 50 | G002N | DCI| ESTRADIOLUM VALERAT + DIENOGEST |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 51 | G003N | DCI| FOLLITROPINUM ALFA |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 52 | G004N | DCI| GANIRELIXUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 53 | G005N | DCI| LEVONORGESTRELUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 54 | G006N | DCI| LUTROPINA ALFA |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 55 | G007N | DCI| TIBOLONUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 56 | G008N | DCI| FOLLITROPINUM BETA |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 57 | G009N | DCI| SOLIFENACINUM SUCCINAT |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 58 | G010N | DCI| TOLTERODINUM/SOLIFENACINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 59 | H002N | DCI| PREDNISONUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 60 | H003N | DCI| CINACALCET HIDROCLORID |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 61 | H004E | DCI| CETRORELIXUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**#M3**

*| 1. | 62 | H005E | DCI| PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ACROMEGALIE |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1. | 63 | H006C | DCI| PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN TUMORI NEUROENDOCRINE |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1. | 64 | \*\*\* Abrogată |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#B**

| 1. | 65 | H009E | DCI| SOMATROPINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**#M3**

*| 1. | 66 | \*\*\* Abrogată |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#B**

| 1. | 67 | H011Q | DCI| SOMATROPINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**#M3**

*| 1. | 68 | \*\*\* Abrogată |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#B**

| 1. | 69 | J001G | DCI| IMUNOGLOBULINĂ NORMALĂ PENTRU ADMINISTRARE |

| | | | | INTRAVASCULARĂ |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 70 | J002N | DCI| RIBAVIRINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 71 | J003N | DCI| PEGINTERFERONUM ALFA 2B |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 72 | J004N | DCI| PEGINTERFERONUM ALFA 2A |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 73 | J005N | DCI| LAMIVUDINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 74 | J006N | DCI| INTERFERONUM ALFA 2B |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 75 | J007N | DCI| INTERFERONUM ALFA 2A |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 76 | J008N | DCI| ENTECAVIRUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 77 | J009N | DCI| ADEFOVIRUM DIPIVOXILUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 78 | J010D | DCI| CASPOFUNGINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 79 | J012B | DCI| VORICONAZOLUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 80 | L001G | DCI| MITOXANTRONUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 81 | L002G | DCI| TRATAMENT IMUNOMODULATOR - SCLEROZĂ MULTIPLĂ |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 82 | L003C | DCI| FULVESTRANTUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 83 | L004C | DCI| BEVACIZUMABUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 84 | L008C | DCI| IMATINIBUM-CML |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 85 | L012C | DCI| BORTEZOMIBUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 86 | L013E | DCI| TRIPTORELINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 87 | L014C | DCI| RITUXIMABUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 88 | L015D | DCI| ANAGRELIDUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 89 | L016C | DCI| INTERFERON ALFA 2B |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 90 | L022B | DCI| EPOETINUM ÎN ANEMIA ONCOLOGICĂ |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 91 | L024C | DCI| ALEMTUZUMABUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 92 | L025C | DCI| CIPROTERONUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 93 | L026C | DCI| TRASTUZUMABUMUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 94 | L027N | DCI| CYCLOPHOSPHAMIDUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 95 | L028N | DCI| CICLOSPORINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 96 | L029N | DCI| AZATHIOPRINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 97 | L031C | DCI| ERLOTINIBUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 98 | L032C | DCI| FILGRASTIMUM/PEGFILGRASTIMUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. | 99 | L033C | DCI| TRASTUZUMABUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |100 | L034K | | BOALĂ CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |101 | L035C | DCI| DASATINIBUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |102 | L037C | DCI| CETUXIMABUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |103 | L038C | DCI| SORAFENIBUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**#M3**

*| 1. |104 | L039M | DCI| PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ |*

*| | | | | PRIVIND UTILIZAREA AGENŢILOR BIOLOGICI |*

*| | | | | \*\*\*\*ETANERCEPTUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#B**

| 1. |105 | L040M | | PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA PSORIAZICĂ PRIVIND |

| | | | | UTILIZAREA AGENŢILOR BIOLOGICI \*\*\*\*Infliximabum, |

| | | | | \*\*\*\*Adalimumabum, \*\*\*\*Etanerceptum |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**#M3**

*| 1. |106 | L041M | DCI| PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN SPONDILITA ANKILOZANTĂ - |*

*| | | | | AGENŢI BIOLOGICI \*\*\*\*INFLIXIMABUM, \*\*\*\*ADALIMUMABUM,|*

*| | | | | \*\*\*\*ETANERCEPTUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#B**

| 1. |107 | L042C | DCI| SUNITINIBUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**#M3**

*| 1. |108 | L043M | DCI| PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ |*

*| | | | | PRIVIND UTILIZAREA AGENŢILOR BIOLOGICI |*

*| | | | | \*\*\*\*INFLIXIMABUM, \*\*\*\*ADALIMUMABUM, |*

*| | | | | \*\*\*\*ETANERCEPTUM, \*\*\*\*RITUXIMABUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#B**

| 1. |109 | L044L | | PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN PSORIAZIS - AGENŢI BIOLOGICI |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |110 | L045M | | PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU COLAGENOZELE MAJORE |

| | | | | (LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC, SCLERODERMIE SISTEMICĂ, |

| | | | | DERMATO/POLIMIOZITE, VASCULITE SISTEMICE) |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |111 | L046C | DCI| TEMOZOLOMIDUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |112 | L047C | DCI| PEMETREXEDUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |113 | L048C | DCI| FLUDARABINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |114 | L049C | DCI| DOCETAXELUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |115 | L050C | DCI| INTERFERONUM ALFA 2A |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**#M3**

*| 1. |116 | LB01B | DCI| HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ ŞI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHB |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1. |117 | LB02B | DCI| HEPATITĂ CRONICĂ ŞI CIROZĂ HEPATICĂ COMPENSATĂ CU |*

*| | | | | VHC |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#B**

| 1. |118 | M001M | DCI| ACIDUM ZOLENDRONICUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |119 | M002Q | DCI| ACIDUM PAMIDRONICUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |120 | M003M | DCI| TERIPARATIDUM; ACIDUM ALENDRONICUM; ACIDUM |

| | | | | IBANDRONICUM; ACIDUM RISEDRONICUM; ACIDUM |

| | | | | ZOLENDRONICUM; COMBINAŢII (ACIDUM ALENDRONICUM + |

| | | | | COLECALCIFEROLUM) |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |121 | N001F | DCI| MEMANTINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |122 | N002F | DCI| MILNACIPRANUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |123 | N003F | DCI| OLANZAPINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |124 | N004F | DCI| RISPERIDONUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |125 | N005F | DCI| QUETIAPINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |126 | N006F | DCI| AMISULPRIDUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |127 | N007F | DCI| ARIPIPRAZOLUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |128 | N008F | DCI| CITALOPRAMUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |129 | N009F | DCI| ESCITALOPRAMUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |130 | N010F | DCI| TRAZODONUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |131 | N011F | DCI| TIANEPTINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |132 | N012F | DCI| LAMOTRIGINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |133 | N013F | DCI| VENLAFAXINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |134 | N014F | DCI| DULOXETINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |135 | N015F | DCI| FLUPENTIXOLUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |136 | N016F | DCI| CLOZAPINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |137 | N017F | DCI| SERTINDOLUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |138 | N018F | DCI| ZIPRASIDONUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |139 | N019F | DCI| ZUCLOPENTIXOLUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |140 | N020G | DCI| DONEPEZILUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |141 | N021G | DCI| RIVASTIGMINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |142 | N022G | DCI| GALANTAMINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |143 | N024G | DCI| RILUZOLUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |144 | N025G | | PROTOCOL DE TRATAMENT ÎN DUREREA NEUROPATĂ |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |145 | N026F | DCI| HIDROLIZAT DIN CREIER DE PORCINĂ |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |146 | N028F | DCI| PALIPERIDONUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |147 | N030C | | DURERE CRONICĂ DIN CANCER |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |148 | N032G | DCI| PREGABALINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |149 | NG01G | | PROTOCOL PENTRU TERAPIA MEDICAMENTOASĂ CRONICĂ A |

| | | | | EPILEPSIEI |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |150 | V001D | DCI| DEFEROXAMINUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |151 | V002D | DCI| DEFERASIROXUM |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |152 | V003D | DCI| SEVELAMER |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 1. |153 | V004N | DCI| AMINOACIZI, INCLUSIV COMBINAŢII CU POLIPEPTIDE |

|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**#M4**

*| 1. |154 | R001E | DCI| ERDOSTEINUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#M5**

*| 1. |155 | H006E | | PROTOCOLUL TERAPEUTIC PENTRU DIAGNOSTICUL ŞI |*

*| | | | | TRATAMENTUL COPIILOR CU DEFICIT AL HORMONULUI DE |*

*| | | | | CREŞTERE |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1. |156 | L001C | DCI| ACIDUM CLODRONICUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1. |157 | L002C | DCI| ACIDUM IBANDRONICUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1. |158 | L005C | | ACIDUM PAMIDRONICUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1. |159 | L006C | | ACIDUM ZOLEDRONICUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1. |160 | D002L | DCI| ACITRETINUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1. |161 | N0020F | DCI| ATOMOXETINUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1. |162 | N0021F | DCI| METHYLFENIDATUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1. |163 | N0026G | DCI| ROTIGOTINUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1. |164 | L039C | DCI| LEUPRORELINUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1. |165 | L040C | DCI| GOSERELINUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| 1. |166 | L047E | DCI| TRIPTORELINUM |*

*|\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

**#CIN**

***NOTE:***

***1.*** *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 423/118/2012 (****#M4****) nu a prevăzut în mod explicit completarea tabelului din anexa nr. 1 cu poziţia 154. Însă, având în vedere completarea anexei nr. 1 prin art. I pct. 1 lit. e) din Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 423/118/2012 (****#M4****), am considerat că în mod implicit se impune şi completarea tabelului cu poziţia 154.*

***2.*** *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 961/536/2013 (****#M5****) nu a prevăzut în mod explicit completarea tabelului din anexa nr. 1 cu poziţiile 155 - 166. Însă, având în vedere completarea anexei nr. 1 prin art. I pct. 36 - 47 din Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 961/536/2013 (****#M5****), am considerat că în mod implicit se impune şi completarea tabelului cu poziţiile 155 - 166.*

**#B**

DCI: ORLISTATUM

CRITERIILE DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC ŞI ALEGEREA SCHEMEI TERAPEUTICE PENTRU PACIENŢII CU OBEZITATE

Obezitatea este cea mai frecventă tulburare de nutriţie ce afectează copiii, adolescenţii şi adulţii, indiferent de sex, rasă sau stare socio-economică. Este o epidemie globală, cu o prevalenţă în continuă creştere, România ocupând locul 3 printre ţările europene. Se estimează că în lume 1,1 miliarde de persoane sunt hiperponderale, din care 312 milioane sunt obeze.

Obezitatea prezintă o problemă de sănătate publică nu numai prin prevalenţa sa la toate categoriile de vârstă, ci şi prin implicaţiile socio-economice şi mai ales prin comorbidităţile asociate care cresc riscul relativ al mortalităţii la 1,5 - 2,7: diabetul zaharat, dislipidemia, complicaţiile cardiovasculare, cancerul.

Obezitatea este o boală multifactorială, caracterizată printr-un dezechilibru între aportul de energie şi consumul de energie ale organismului.

În consecinţă, reducerea aportului energetic prin modificarea dietei, schimbarea comportamentului alimentar reprezintă alături de creşterea activităţii fizice mijloace eficiente de reducere a excesului ponderal.

Orlistatul acţionează prin inhibarea specifică şi de lungă durată a lipazelor gastrointestinale, scăzând astfel absorbţia lipidelor cu cea 30%.

Datorită mecanismului de acţiune la nivel local, este singurul agent medicamentos din clasa sa terapeutică care nu are efecte sistemice: nici asupra sistemului nervos central (insomnie, cefalee, ameţeli, anxietate, depresie, uscăciunea gurii, pierderi de memorie, atacuri de panică, parestezii) şi nici asupra sistemului cardio-vascular (tahicardie, aritmii cardiace, hipertensiune arterială).

Comparativ cu simpla modificare a stilului de viaţă, Orlistatul determină o scădere ponderală mai mare; în plus, previne mai eficient instalarea diabetului la pacienţii obezi şi contribuie la asigurarea unui control glicemic mai bun la pacienţii diabetici. Orlistatul ameliorează şi multiple alte afecţiuni asociate obezităţii, de tipul hipertensiunii arteriale, hipercolesterolemiei şi sindromului metabolic.

Cele mai frecvente reacţii adverse la administrarea de orlistat sunt cele gastrointestinale, incidenţa acestora scăzând pe măsură ce administrarea de orlistat continuă.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU ORLISTAT

1. Categorii de pacienţi cu vârste cuprinse între 18 şi 26 ani eligibili pentru tratamentul cu orlistat

Pacienţii cu vârste cuprinse între 18 şi 26 ani care nu realizează venituri vor primi tratament cu orlistat doar dacă:

A. Au un indice de masă corporală (IMC) >/= 30 Kg/mp cu prezenţa a cel puţin uneia din următoarele comorbidităţi: diabet zaharat tip II, dislipidemie, boală coronariană ischemică, HTA controlată terapeutic, steatoză hepatică, steato-hepatită, apnee de somn, artroze, osteoartrite, hipercorticism reactiv, tulburare gonadică; medicaţia se va administra acestor pacienţi doar dacă nu au contraindicaţii de tratament cu orlistat.

B. Au un IMC >/= 35 Kg/mp, cu sau fără comorbidităţi asociate, dacă nu au contraindicaţiile tratamentului cu orlistat.

C. S-a dovedit eşecul terapiei standard - nu s-a produs o scădere ponderală de minim 3% şi/sau nu s-au îmbunătăţit parametrii metabolici după 12 săptămâni de dietă şi activitate fizică.

C. Tratamentul trebuie iniţiat numai după excluderea disfuncţiilor endocrinologice: tiroidiene, suprarenale sau hipotalamice tumorale.

D. Nu se vor exclude de la tratament pacienţii care iau medicaţie specifică pentru comorbidităţile asociate.

E. Se vor exclude de la terapia cu orlistat pacienţii cu afectare renală, hepatică sau colestatică (de altă etiologie decât cea steatozică), gastrointestinală (sindroame de malabsorbţie) sau pulmonară (cu excepţia astmului bronşic sau a apneei de somn).

F. Nu se va administra Orlistat pacientelor însărcinate sau care alăptează.

2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu orlistat (evaluări nu mai vechi de 8 săptămâni):

A. Caracteristici antropometrice şi date clinice generale:

a. Vârstă

b. Dovada includerii într-un program de învăţământ şi dovada nerealizării de venituri

b. Măsurare talie, greutate corporală, circumferinţă abdominală, circumferinţa şoldului şi raportul talie/şold.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea:

- etapelor şi ritmului de creştere în greutate;

- rezultatelor eventualei terapii urmate (terapie standard comportamentală - dietă şi activitate fizică sau terapie medicamentoasă);

- antecedentelor fiziologice şi patologice;

- apariţiei şi evoluţiei comorbidităţilor asociate.

3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 8 săptămâni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru iniţierea tratamentului cu orlistat:

- Biochimie generală: glicemie, test de toleranţă la glucoză oral sau hemoglobina glicozilată la pacienţii cu diabet zaharat, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride, TGO, TGP, markeri de hepatită virală la pacienţii cu valori crescute ale transaminazelor, uree, creatinină;

- EKG, consult cardiologie;

- Dozări hormonale: TSH, free T4, catecolamine plasmatice sau metaboliţii lor la pacienţii cu HTA controlată terapeutic, cortizol plasmatic, LH, FSH, PRL la femeile cu dereglările ciclului menstrual, testosteron plasmatic şi prolactină la bărbaţi;

- Ecografie utero-ovariană la femeile cu dereglări ale ciclului menstrual.

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT AL PACIENŢILOR OBEZI

Pacienţii eligibili vor fi prioritizaţi în funcţie de vârstă, IMC, topografia ţesutului adipos şi prezenţa complicaţiilor specifice obezităţii (metabolice, cardio-vasculare, respiratorii, endocrine, osteo-articulare) documentate:

1. IMC >/= 30 Kg/mp cu mai mult de o comorbiditate asociată;

2. IMC >/= 35 Kg/mp cu o comorbiditate asociată;

3. IMC >/= 40 Kg/mp cu sau fără comorbidităţi asociate;

4. Topografia abdominală a ţesutului adipos (raport talie/şold > 1 la bărbat şi 0,8 la femeie), topografie asociată cu un risc crescut de complicaţii metabolice şi cardio-vasculare;

5. Probleme psihologice privind stima de sine şi integrarea socială (consult psihologic de specialitate).

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU OBEZITATE AFLAT ÎN TRATAMENT CU ORLISTAT

Terapia cu Orlistat se administrează pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu Orlistat (Xenical) expuse la punctul 1.1. de către medicul specialist endocrinolog sau diabetolog.

Medicul curant este obligat să informeze pacientul şi aparţinătorii asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor necesare pentru monitorizarea tratamentului.

Terapia cu orlistat se va asocia obligatoriu cu terapia standard - dietă, modificarea comportamentului alimentar şi creşterea activităţii fizice.

Terapia cu orlistat presupune administrarea a câte unei capsule de 120 mg de 3 ori/zi, la mesele principale; dacă o masă este omisă sau dacă masa nu conţine lipide, doza de orlistat poate fi omisă.

În timpul tratamentului cu orlistat se pot asocia suplimente nutritive care să conţină vitamine liposolubile - îndeosebi vitamina D, dar şi vitaminele A, K, E.

Pacientele cu viaţă sexuală activă vor utiliza în timpul tratamentului cu Orlistat metode contraceptive şi vor anunţa medicul curant imediat după eventuala pozitivare a unui test de sarcină.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU ORLISTAT (XENICAL)

Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor din programul terapeutic cu orlistat vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog sau diabetolog, numit mai jos medic evaluator.

1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):

A. La intervale de 3 luni sau mai des în cazul apariţiei reacţiilor adverse. Evaluările vor cuprinde caracteristicile antropometrice (greutate corporală, circumferinţă talie, circumferinţă şolduri, raport talie/şold), glicemia bazală, testul oral de toleranţă la glucoză sau hemoglobina glicozilată la pacienţii diabetici, colesterolul total, HDL-colesterolul, LDL-colesterolul, trigliceridele serice, TGO, TGP, EKG, consultul cardiologie. Dozările hormonale şi ecografia utero-ovariană vor fi repetate numai dacă evaluarea iniţială pentru includerea în Programul terapeutic au fost modificate.

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

Criterii de control terapeutic optim:

- Scădere ponderală cu minim 5% după 3 luni de tratament şi cu minim 10% după 6 luni de tratament.

- Ameliorarea parametrilor metabolici: diabet zaharat, dislipidemie

- Controlul optim al complicaţiilor cardio-respiratorii sau ortopedice

3. Criterii de ineficienţă terapeutică (necesită reevaluarea complianţei la tratamentul medicamentos şi la modificarea stilului de viaţă)

- Lipsa scăderii ponderale sau scădere ponderală insuficientă (a se vedea punctul IV.2)

- Evoluţia complicaţiilor

4. Procedura de avizare a terapiei:

La iniţierea terapiei cu orlistat avizul de principiu al comisiei de la nivelul Casei Judeţene de Asigurări de Sănătate (CJAS) va fi dat pentru un an de tratament cu doză de 360 mg/zi, în trei prize.

A. Medicul evaluator este obligat să transmită CJAS pentru informare după primele 6 luni de tratament evaluările de la 3 şi 6 luni, iar la sfârşitul primului an de tratament evaluările de la 9 luni şi 12 luni.

B. Dacă medicul evaluator constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu orlistat, ineficienţa acestuia (punctul IV.3) sau lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare va transmite imediat Comisiei CJAS decizia de întrerupere a terapiei.

C. În cazul fondurilor deficitare, CJAS poate opri tratamentul gratuit cu orlistat, dar nu mai devreme de 6 luni de tratament.

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) DIN PROTOCOLUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT A PACIENŢILOR CU OBEZITATE

1. Pacienţii care au contraindicaţie la tratamentul cu orlistat:

- afectare renală;

- afectare hepatică sau colestatică (de altă etiologie decât cea steatozică);

- afectare gastrointestinală (sindroame de malabsorbţie);

- afectare pulmonară (cu excepţia astmului bronşic sau a apneei de somn).

- pacientele însărcinate sau care alăptează.

2. Pacienţi care nu întrunesc nici unul din criteriile de eficienţă terapeutică de la punctul IV.2

3. Apariţia reacţiilor adverse sau contraindicaţiilor la tratamentul cu orlistat documentate

4. Apariţia sarcinii în cursul tratamentului

5. Complianţă scăzută la tratament şi monitorizare

6. Încheierea a 12 luni de tratament.

CRITERIILE DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC ŞI ALEGEREA SCHEMEI TERAPEUTICE PENTRU PACIENŢII CU OBEZITATE TRATAŢI CU ORLISTATUM, CU VÂRSTA CUPRINSĂ ÎNTRE 12 ŞI 18 ANI

Orlistatul este singurul medicament anti-obezitate care s-a dovedit eficient şi sigur la grupa de vârstă cuprinsă între 12 şi 16 ani.

Comparativ cu simpla modificare a stilului de viaţă, Orlistatul determină o scădere ponderală mai mare; în plus, previne mai eficient instalarea diabetului la pacienţii obezi şi contribuie la asigurarea unui control glicemic mai bun la pacienţii diabetici. Orlistatul ameliorează şi multiple alte afecţiuni asociate obezităţii, de tipul hipertensiunii arteriale, hipercolesterolemiei şi sindromului metabolic.

Cele mai frecvente reacţii adverse la administrarea de orlistat sunt cele gastrointestinale, incidenţa acestora scăzând pe măsură ce administrarea de orlistat continuă.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU ORLISTAT

1. Categorii de pacienţi - copii eligibili pentru tratamentul cu orlistat

Copiii cu vârste mai mari de 12 ani vor primi tratament cu orlistat doar dacă:

A. Au un indice de masă corporală (IMC) >/= 5 unităţi peste percentila 95 sau un IMC >/= 3 unităţi peste percentila 95 dar cu comorbidităţi semnificative persistente în pofida terapiei standard (dietă şi activitate fizică): diabet zaharat sau intoleranţă la glucoza, dislipidemie, hipertensiune arterială, steatoză, apnee de somn, complicaţii ortopedice.

B. S-a dovedit eşecul terapiei standard - nu s-a produs o scădere ponderală de minim 3% sau nu s-au îmbunătăţit parametrii metabolici după 12 săptămâni de dietă şi activitate fizică.

C. Tratamentul trebuie iniţiat numai după excluderea disfuncţiilor endocrinologice: tiroidiene, suprarenale sau hipotalamice tumorale.

D. Nu se vor exclude de la tratament pacienţii care iau medicaţie specifică pentru comorbidităţile asociate.

E. Nu se va asocia terapia cu orlistat la altă medicaţie utilizată pentru controlul obezităţii.

F. Se vor exclude de la terapia cu orlistat pacienţii cu afectare renală, hepatică sau colestatică (de altă etiologie decât cea steatozică), gastrointestinală (sindroame de malabsorbţie) sau pulmonară (cu excepţia astmului bronşic sau a apneei de somn).

G. Nu se va administra Orlistat adolescentelor însărcinate sau care alăptează.

H. Tratamentul trebuie început la indicaţia şi sub supravegherea unor medici specialişti cu experienţă în prescrierea orlistatului la această grupă de vârstă.

2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu orlistat (evaluări nu mai vechi de 1 lună):

A. Caracteristici antropometrice şi date clinice generale:

a. Vârstă

b. Măsurare talie, greutate corporală, circumferinţă abdominală

c. Calcularea indicelui de masă corporală (IMC) şi înscrierea acestuia pe nomogramele de creştere

d. Măsurarea tensiunii arteriale şi compararea acesteia cu valorile normale pentru fiecare categorie de vârstă.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea eventualei terapii urmate (terapie standard comportamentală - dietă şi activitate fizică sau terapie medicamentoasă), a complicaţiilor (susţinute prin documente anexate), a contraindicaţiilor terapeutice (susţinute prin documente anexate).

3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 3 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru iniţierea tratamentului cu orlistat:

- Biochimie generală: glicemie, test de toleranţă la glucoză oral sau insulinemie a jeun, profil lipidic, transaminaze, uree, creatinină

- Explorarea unei eventuale disfuncţii endocrine (atunci când aceasta este sugerată de contextul clinic): tiroidiene, suprarenale sau hipotalamice

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT

Pacienţii eligibili vor fi prioritizaţi în funcţie de:

A. Caracteristicile antropometrice enumerate la punctul I.2.A.;

B. Prezenţa comorbidităţilor sau a complicaţiilor:

1. diabet zaharat sau toleranţă inadecvată la glucoză sau rezistenţă la insulină (apreciate prin glicemia a jeun, testul de toleranţă la glucoză oral sau dozarea insulinemiei a jeun - insulinemia bazală mai mare de 15 mIU/mL);

2. coexistenţa dislipidemiei (profil lipidic: colesterolul total > 200 mg/dl, LDL-colesterolul > 129 mg/dl, trigliceride serice > 200 mg/dl);

3. steatoza hepatică (citoliză hepatică cu markeri de hepatită infecţioasă negativi);

4. prezenţa hipertensiunii arteriale (comparativ cu valorile normale pe grupe de vârstă);

5. existenţa apneei de somn;

6. probleme ortopedice;

7. probleme psihologice privind stima de sine şi integrarea socială.

C. Dorinţa pacienţilor de a urma tratamentul medicamentos (documentată în scris de el însuşi şi de aparţinători),

D. Eşecul dovedit al dietei izolate asupra scăderii ponderale - nu s-a produs o scădere ponderală de minim 5% după 12 săptămâni de dietă şi activitate fizică (punctul II.1.B).

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI - COPIL CU OBEZITATE AFLAT ÎN TRATAMENT CU ORLISTAT

Terapia cu Orlistat se administrează pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu Orlistat (Xenical).

Tratamentul trebuie început la indicaţia şi sub supravegherea unor medici specialişti cu experienţă în prescrierea orlistatului la această grupă de vârstă (diabetologi, nutriţionişti, pediatri, endocrinologi).

Medicul curant este obligat să informeze pacientul şi aparţinătorii asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor necesare pentru monitorizarea tratamentului.

Terapia cu orlistat se va asocia obligatoriu cu terapia standard - dietă şi activitate fizică.

Terapia cu orlistat presupune administrarea a câte unei capsule de 120 mg de 3 ori/zi, la mesele principale; dacă o masă este omisă sau dacă masa nu conţine lipide, doza de orlistat trebuie omisă.

În timpul tratamentului cu orlistat se vor asocia suplimente nutritive care să conţină vitamine liposolubile - îndeosebi vitamina D, dar şi vitaminele A, K, E.

Pacientele adolescente cu viaţă sexuală activă vor utiliza în timpul tratamentului cu Orlistat metode contraceptive şi vor anunţa medicul curant imediat după eventuala pozitivizare a unui test de sarcină.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR ÎN TRATAMENT CU ORLISTAT (XENICAL)

Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor în tratament cu orlistat vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog, diabetolog - nutriţionist sau pediatru, numiţi mai jos medic evaluator.

1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):

A. La intervale de 3 luni sau mai des în cazul apariţiei reacţiilor adverse

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

Criterii de control terapeutic optim:

- Scădere ponderală cu minim 5% după 3 luni de tratament şi cu minim 10% după 6 luni de tratament.

- Revenirea la normal a parametrilor metabolici

- Controlul optim al complicaţiilor cardio-respiratorii sau ortopedice

3. Criterii de ineficienţă terapeutică (necesită reevaluarea complianţei la tratamentul medicamentos şi la modificarea stilului de viaţă)

- Lipsa scăderii ponderale sau scădere ponderală insuficientă (a se vedea punctul IV.2)

- Evoluţia complicaţiilor

4. Procedura de avizare a terapiei:

La iniţierea terapiei cu orlistat avizul de principiu al comisiei CJAS va fi dat pentru un an de tratament cu doză de 360 mg/zi, în trei prize.

Dacă medicul evaluator constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu orlistat, ineficienţa acestuia (punctul IV.3) sau lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare va transmite imediat Comisiei CNAS decizia de întrerupere a terapiei.

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) DIN PROGRAMUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT A PACIENŢILOR - COPII CU OBEZITATE

- Pacienţi care nu întrunesc nici unul din criteriile de eficienţă terapeutică de la punctul IV.2

- Apariţia reacţiilor adverse sau contraindicaţiilor la tratamentul cu orlistat documentate

- Apariţia sarcinii la adolescente

- Complianţă scăzută la tratament şi monitorizare

- În mod uzual tratamentul nu trebuie continuat mai mult de 12 luni.

COMISIA DE DIABET ŞI ENDOCRINOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII PUBLICE

DCI: PALONOSETRONUM

I. Definiţia afecţiunii: EMESIS indus de chimioterapie: simptome acute de greaţă şi vărsătură asociate chimioterapiei înalt şi moderat emetogene

II. Stadializarea afecţiunii:

EMESIS-UL

- Anticipator (înainte de instituirea chimioterapiei)

- Acut (apărut în primele 24 h postchimioterapie)

- Cu debut tardiv (apărut între 24 h şi 120 h postchimioterapie)

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- vârsta: peste 18 ani

- tratamentul poate fi administrat oricărui pacient care se află în regim terapeutic cu antineoplazice/chimioterapice înalt şi moderat emetogene

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

- doza: administrare unică - o doză de palonosetron este de 0,25 mg, intravenos, în bolus, cu 30 de minute înainte de începerea chimioterpiei

- nu este necesară ajustarea sau scăderea dozelor

- studiile clinice au demonstrat siguranţa utilizării până la 9 cicluri de chimioterapie

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

- parametrii clinici:

- răspuns complet (fără emeză şi fără medicaţie de urgenţă)

- control complet (răspuns complet şi nu mai mult de greaţă uşoară)

- fără greaţă (conform Scala Likert)

- parametrii paraclinici: În timpul tratamentului cu palonosetron (Aloxi), nu s-au înregistrat modificări ale testelor de laborator, semnelor vitale şi EKG.

- periodicitate: respectă periodicitatea chimioterapiei instituite

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacţii adverse severe

- Comorbidităţi - nu este cazul

- Non-responder: nu există criterii de excludere/renunţare la medicaţie antiemetică la pacienţii care prezintă emeză refractară la tratament şi necesită medicaţie de urgenţă

- Non-compliant - nu se aplică

VII. Reluare tratament (condiţii) - NA

VIII. Prescriptori: Medici din specialităţile oncologie medicală şi oncologie hematologică

DCI: SIBUTRAMINUM

CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC ŞI ALEGEREA SCHEMEI TERAPEUTICE PENTRU PACIENŢII CU OBEZITATE

Obezitatea este cea mai frecventă tulburare de nutriţie ce afectează copiii, adolescenţii şi adulţii, indiferent de sex, rasă sau stare socioeconomică. Este o epidemie globală, cu o prevalenţă în continuă creştere, România ocupând locul trei între ţările europene. În lume se estimează ca 1,1 miliarde de persoane sunt hiperponderale, din care 312 milioane sunt obeze.

Obezitatea reprezintă o problemă de sănătate publică, nu numai prin prevalenţa la toate categoriile de vârstă, ci şi prin implicaţiile socioeconomice şi mai ales prin comorbidităţile asociate care cresc riscul relativ al mortalităţii la 1,5 - 2,7: diabetul zaharat tip 2, dislipidemie, complicaţiile cardiovasculare, cancerul.

Obezitatea este o boală multifactorială caracterizată printr-un dezechilibru între aportul de energie şi consumul de energie al organismului. În consecinţă, reducerea aportului energetic prin modificarea dietei, schimbarea comportamentului alimentar reprezintă mijloace eficiente de reducere a excesului ponderal.

Sibutramina reduce aportul alimentar prin acţiune la nivelul sistemului nervos central, cu favorizarea senzaţiei de saţietate şi în mai mică măsură creşte rata metabolismului de repaus, amplificând scăderea ponderală asociată schimbării stilului de viaţă, permiţând un control mai eficient al comorbidităţilor asociate şi în acelaşi timp favorizând, după utilizarea timp de minim 6 luni, menţinerea pe termen lung a noii greutăţi.

Sibutramina nu creează dependenţă, efectele adverse uşoare şi tranzitorii fiind previzibile şi bine cunoscute din farmacologia medicamentului.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU SIBUTRAMINĂ

1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratamentul cu sibutraminum

A. IMC >/= 30 cu prezenţa a cel puţin uneia din următoarele comorbidităţi: diabet zaharat tip 2, dislipidemie, boala coronariană ischemică, HTA controlată terapeutic, steatoza hepatică, steatohepatita, apnee de somn, hipercorticism reactiv, tulburări gonadice, artroze, osteoartrita, dacă nu au contraindicaţii pentru tratament cu Sibutraminum.

B. IMC >/= 35, cu sau fără comorbidităţi asociate, dacă nu au contraindicaţii pentru tratament cu Sibutraminum

C. Eşecul reducerii greutăţii cu minim 3% şi/sau îmbunătăţirea parametrilor metabolici după 12 săptămâni de dietă şi activitate fizică.

D. Pacienţi cu vârsta cuprinsă între 18 - 65 de ani.

2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu sibutramină (evaluări nu mai vechi de 8 săptămâni):

A. Caracteristici antropometrice şi date clinice generale:

a. Vârsta

b. Dovada includerii într-un program de învăţământ şi dovada nerealizării de venituri

c. Greutatea corporală, circumferinţa taliei, circumferinţa şoldului, raport talie/şold.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea etapelor şi ritmului de creştere în greutate, rezultatele eventualei terapii urmate (terapie standard comportamentală - dietă şi activitate fizică sau terapie medicamentoasă), antecedentele fiziologice şi patologice (apariţia şi evoluţia comorbidităţilor asociate).

3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 8 săptămâni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru iniţierea tratamentului cu Sibutraminum:

- Biochimie generală: glicemie bazală, test oral de toleranţă la glucoză sau hemoglobina glicozilată la pacienţii cu diabet zaharat, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, trigliceride, uree, creatinina, NA, K la pacienţii cu HTA controlată terapeutic, ALT, AST, markeri de hepatită virală la pacienţii cu valori crescute ale ALT, AST.

- EKG, consult cardiologic

- Dozări hormonale: TSH, FT4, catecolamine plasmatice sau metaboliţi la pacienţii cu HTA controlată terapeutic, cortizol plasmatic, LH, FSH, PRL la femeile cu dereglări ale ciclului menstrual, Testosteron plasmatic şi PRL la bărbaţi.

- Ecografie utero-ovariană la femeile cu dereglări ale ciclului menstrual.

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL DE TRATAMENT CU SIBUTRAMINUM

Pacienţii vor fi prioritizaţi în funcţie de vârstă, IMC, topografia ţesutului adipos şi prezenţa complicaţiilor specifice obezităţii (metabolice, cardiovasculare, respiratorii, endocrine, osteo-articulare) documentate:

1. IMC >/= 30 cu mai mult de o comorbiditate asociată

2. IMC >/= 35 cu o comorbiditate asociată

3. IMC >/= 40, cu sau fără comorbidităţi asociate

4. Topografia abdominală a ţesutului adipos (raport talie/şold > 1 la bărbat şi > 0,8 la femeie), topografie asociată cu un risc crescut de complicaţii metabolice şi cardiovasculare.

5. Probleme psihologice privind stima de sine şi integrarea socială (consult psihologic de specialitate).

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU OBEZITATE ÎN TRATAMENT CU SIBUTRAMINUM

Terapia cu Sibutramina gratuit se prescrie pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic expuse la punctul 1.1. de către medicul specialist endocrinolog sau diabetolog, concomitent cu un plan de modificare a dietei, schimbare a comportamentului alimentar şi creşterea activităţii fizice.

Iniţierea şi menţinerea unei diete cu conţinut energetic redus şi compoziţie corespunzătoare a macronutrienţilor, schimbarea durabilă a obiceiurilor şi obişnuinţelor alimentare, schimbarea stilului de viaţă privind orarul meselor şi activitatea fizică sunt elemente esenţiale nu numai pentru scăderea în greutate, ci şi pentru menţinerea greutăţii corporale pe termen lung, după întreruperea tratamentului cu Sibutraminum.

Doza iniţială este de 10 mg de sibutramină o dată pe zi. În condiţii de eficienţă scăzute la această doză (definită ca pierdere în greutate mai mică de 2 Kg în 4 săptămâni), doza poate fi crescută la 15 mg o dată pe zi.

IV. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU SIBUTRAMINA

Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor din programul terapeutic cu Sibutraminum vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog sau diabetolog, numit mai jos medic evaluator.

1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament)

A. În primele 3 luni de tratament trebuie măsurată tensiunea arterială şi frecvenţa cardiacă la fiecare 2 săptămâni. Între luna a 4-a şi a 6-a de tratament aceşti parametri trebuie verificaţi lunar, apoi, în următoarele 6 luni de tratament, la fiecare 3 luni.

B. După prima luna de tratament se evaluează scăderea în greutate pentru stabilirea dozei eficace de tratament. În caz de ineficienţă terapeutică se creşte doza de Sibutraminum la 15 mg pe zi (vezi punctul IV.2.)

C. Evaluările privind îndeplinirea criteriilor de eficacitate terapeutică a dozei stabilite la evaluarea de 1 lună se fac la 3 luni, 6 luni şi 12 luni.

Evaluările de la 3, 6 şi 12 luni vor cuprinde caracteristicile antropometrice (greutatea corporală, circumferinţa taliei, circumferinţa şoldurilor, raportul talie/şold), glicemia bazală, testul oral de toleranţă la glucoză sau hemoglobina glicozilată la pacienţii diabetici, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, trigliceride, AST, ALT, EKG, consult cardiologic. Dozările hormonale şi ecografia utero-ovariană vor fi repetate numai dacă evaluarea iniţială pentru includerea în Programul terapeutic au fost modificate.

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

A. Criterii de control terapeutic optim:

- Scăderea în greutate minim 2 Kg în prima lună de tratament cu Sibutraminum 10 mg

- Scăderea în greutate cu minim 5% la fiecare 3 luni de tratament cu Sibutraminum în doza stabilită la evaluarea după prima lună

- Ameliorarea comorbidităţilor asociate: diabet zaharat, dislipidemie

- Controlul optim al complicaţiilor cardio-respiratorii sau ortopedice.

3. Criterii de ineficienţă terapeutică:

- Lipsa scăderii ponderale sau scădere ponderală insuficientă (vezi punctul IV.2.)

- Evoluţia complicaţiilor.

4. Procedura de avizare a terapiei:

La iniţierea terapiei cu Sibutraminum avizul de principiu al Comisiei de la nivelul Casei Judeţene de Asigurări de Sănătate (CJAS) va fi dat pentru 1 an de tratament cu doză de 10 mg Sibutraminum zilnic.

A. Dacă medicul evaluator constată după evaluarea de 1 lună necesitatea creşterii dozei de Sibutraminum la 15 mg pe zi, el are obligaţia de a transmite imediat documentaţia justificatoare către CJAS care, după analiza acestora, va emite sau nu decizia de modificare a schemei terapeutice. Până la obţinerea aprobării CJAS pacientul va rămâne pe schema anterioară de tratament.

B. Medicul evaluator este obligat să trimită CJAS pentru informare după primele 6 luni de tratament evaluările pacientului de la 1 lună, 3 luni şi 6 luni, iar la sfârşitul anului de tratament evaluările de la 9 luni şi 12 luni.

C. Dacă medicul evaluator constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu Sibutraminum, ineficienţa acestuia (punctul IV.3) sau lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare, va transmite imediat comisiei CJAS decizia de întrerupere a terapiei.

D. În cazul fondurilor deficitare, CJAS poate opri tratamentul gratuit cu Sibutraminum, dar nu mai devreme de 6 luni de tratament.

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) DIN PROGRAMUL DE TRATAMENT CU SIBUTRAMINUM A PACIENŢILOR TINERI CU VÂRSTE CUPRINSE ÎNTRE 18 - 65 ANI

1. Pacienţii care au contraindicaţii pentru tratamentul cu Sibutraminum:

- Obezitatea de cauză tumorală hipotalamică

- Tulburări majore de alimentare în antecedente (anorexia nervoasă sau bulimia nervoasă)

- Boli psihice majore: depresia, tendinţa la suicid, sindrom maniaco-depresiv, sindrom discordant

- Sindromul Gilles de la Tourette

- HTA necontrolată terapeutic (TA > 145/90 mm Hg)

- Tulburări de ritm (tahicardie, aritmie extrasistolică)

- Afecţiuni ocluzive ale arterelor periferice

- AVC ischemic sau cerebral

- Valvulopatii severe

- Hipertiroidie

- Feocromocitom sau alte tumori secretante de catecolamine

- Insuficienţa hepatică severă

- Insuficienţa renală severă

- Glaucom cu unghi închis

- Dependenţa de droguri, alcool sau medicamente în antecedente

- Administrare concomitentă de inhibitori de MAO, antidepresive din grupa inhibitorilor selectivi ai recaptării de serotonină, antipsihotice, triptofan, simpatomimetice, ketoconazol, itraconazol, ciclosporină

- Hiperplazie, adenom de prostată cu reziduu vizical postmicţional

- Sarcină şi alăptare

- Intoleranţă la lactoză

2. Pacienţii care nu îndeplinesc criteriile de eficienţă terapeutică de la punctul IV.2.

3. Apariţia reacţiilor adverse

4. Apariţia sarcinii

5. Complianţa scăzută la tratament şi monitorizare.

DCI: ONDASETRONUM, GRANISETRONUM

GREAŢA

Definiţie: senzaţia neplăcută a nevoii de a vomita, adesea însoţită de simptome autonome, ex: paloare, transpiraţie rece, salivaţie, tahicardie, diaree.

VOMA

Definiţie: expulzarea forţată a conţinutului gastric prin gură.

1. Evaluaţi greaţa/vărsăturile - care sunt cele mai probabile cauze?

2. Trataţi potenţialele cauze reversibile/factori ce pot agrava greaţa ex. constipaţie severă, durere severă, infecţie, tuse, hipercalcemie, anxietatea, candidoza, medicamente (AINS, AIS, Morfina) etc.

3. Prescrieţi cel mai potrivit antiemetic - de prima linie pentru fiecare situaţie în parte.

4. Prescrieţi medicaţie regulat şi "la nevoie".

5. Dacă greaţa persistă/vărsăturile sunt frecvente - prescrieţi SC (pe fluturaş/seringă automată) sau PR.

6. Nu schimbaţi calea de administrare până când greaţa nu dispare.

7. Evaluaţi regulat răspunsul la antiemetic.

8. Optimizaţi doza de antiemetic. Dacă aveţi un beneficiu mic/nu aveţi beneficiu după 24 - 48 h, reevaluaţi posibilele cauze ale senzaţiei de greaţă.

Aţi găsit cauza reală?

|

v

Dacă NU - schimbaţi pe un antiemetic alternativ.

|

v

Dacă DA - schimbaţi pe un antiemetic de linia a II-a.

NOTĂ:

1/3 dintre pacienţi au nevoie de mai mult de un antiemetic (etiologie multifactorială).

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| CAUZA | Medicament I alegere | Medicament a II-a alegere|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Medicamentos indusă| Haloperidol 1.5 mg - 3 mg | Levomepromazina 6,25 - |

| (opioide, | seara/bd. sau | 25 mg po/sc seara |

| antibiotice, | 2.5 - 5 mg/24 h SA | |

| anticonvulsivante, | | |

| digitalice, | | |

| teofiline, | Metoclopramid 10 - 20 mg | |

| estrogeni etc.) | tds.po/sc | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Chimioterapie | Ondasetron 8 mg bd/tds./po | Metoclopramid |

| | Granisetron 1 - 2 mg po.sc/zi| 10 - 20 mg. tds po/sc sau|

| | Haloperidol 1.5 - 3 mg bd. | 30 - 60 mg/24 h SA. |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Radioterapie | Ondasetron 8 mg bd/tds./po | Haloperidol 1.5 - |

| | sau Dexametazona 16 mg/zi | 3 mg bd. |

| | po/sc od/bd | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Hipertensiune | Dexametazona 16 mg/zi po/sc | Levomepromazina 6,25 - |

| intracraniană | od/bd | 25 mg po/sc seara |

| | Ciclizina 50 mg tds sc | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Dereglări | Haloperidol 1.5 mg - 3 mg | Levomepromazina 6,25 - |

| metabolice | seara/bd. sau | 25 mg po/sc seara |

| (hipercalcemie, | 2.5 - 5 mg/24 h SA | |

| uremie) | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Staza gastrică | Metoclopramid | Domperidone 10 - 20 mg |

| Ileus dinamic | 10 - 20 mg tds.po/sc | qds po/sl (Motilium- tb |

| (ocluzie | | 10 mg) |

| funcţională) | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Ocluzie | Ciclizina 100 - 150 mg/zi | Levomepromazin 6,25 - |

| gastrointestinală | sc. - utilă în ocluzii înalte| 25 mg/24 h SA +/- |

| | SAU | Dexametazona 8 mg/zi sc |

| | Haloperidol 3 - 5 mg/zi sc. -| |

| | util în ocluzii joase; | |

| | +/- Dexametazona 8 mg/zi sc. | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Frică/Anxietate | Lorazepam 0,5 - 2 mg bd/tds | Haloperidol 1.5 mg - 3 mg|

| (Greaţa | po/sl | seara/bd |

| anticipatorie) | | Levomepromazina 6,25 - |

| | | 25 mg po/sc seara |

| Greaţa la mişcare | Ciclizina 100 - 150 mg/zi | Emetostop = Meclozinum |

| | sc.po | tb 30 mg - 1 tb înainte |

| | | cu 1 h la nevoie se |

| | | repetă după 24 h |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

**#M5**

***DCI: PARICALCITOLUM***

***I. Indicaţii***

*1. BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă (eRFG < 60 mL/min) ca terapie de linia a treia a hiperparatiroidismului sever, în cazuri selecţionate: cu iPTH crescut peste limita corespunzătoare stadiului bolii [> 70 pg/mL, BCR3; > 110 pg/mL, BCR4; > 190 pg/mL, BCR 5] după corectarea carenţei/deficienţei de vitamină D [25(OH)D serică > 30 ng/mL], dacă administrarea calcitriolum/alfacalcidolum a produs hipercalcemie şi/sau hiperfosfatemie repetate, chiar în condiţiile reducerii corespunzătoare a dozelor, la bolnavi care au fosfatemie (</= 4,6 mg/dL) şi calcemie normale (</= 10,5 mg/dL), spontan sau după intervenţie terapeutică.*

*2. BCR stadiul 5 dializă, ca terapie de linia a doua a hiperparatiroidismului sever, în cazuri selecţionate: iPTH seric persistent > 300 pg/mL (peste 5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) şi episoade repetate de hipercalcemie (calcemie totală corectată > 10,2 mg/dL), hiperfosfatemie (> 5,5 mg/dL) şi/sau produs fosfo-calcic crescut (> 55 mg2/dL2) sub tratament corect condus cu calcidolum/alfacalcidolum, chiar după reducerea concentraţiei calciului în dializant şi optimizarea terapiei de reducere a fosfatemiei (dietă, adecvarea dializei, chelatori intestinali), în absenţa intoxicaţiei cu aluminiu (aluminemie < 20 µg/L sau între 20 - 60 µg/L, dacă testul la desferioxamină este negativ).*

***II. Tratament***

***Ţinta tratamentului***

*Controlul hiperparatiroidismului sever (vezi mai sus) şi a valorilor calciului şi fosfaţilor serici (vezi mai sus).*

***Doze***

*Doza de iniţiere:*

*1. BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă (eRFG < 60 mL/min):*

*a. iPTH > 500 pg/mL: 2 µg/zi sau 4 µg x 3/săptămână;*

*b. iPTH </= 500 pg/mL: 1 µg/zi sau 2 µg x 3/săptămână.*

*2. BCR stadiul 5 hemodializă, pe cale intravenoasă (bolus, la şedinţa de hemodializă): 2.*

*a. raportat la greutatea corporală: 0,04 - 0,1 µg/kg x 3/săptămână, sau*

*b. raportat la severitatea hiperparatiroidismului: iPTH/80 sau iPTH/120 (doza în µg) x 3 pe săptămână. Doza iPTH/120 este preferabilă, mai ales la bolnavii cu valori mult crescute ale parathormonului (> 500 pg/mL sau > 8 x limita superioară a valorii normale a laboratorului), pentru a reduce riscul apariţiei hipercalcemiei şi hiperfosfatemiei;*

*3. BCR stadiul 5 dializă peritoneală, pe cale orală:*

*a. raportat la greutatea corporală: 0,04 - 0,1 µg/kg x 3/săptămână, sau*

*b. raportat la severitatea hiperparatiroidismului: iPTH/105 (doza în µg) x 3/săptămână.*

*Ajustarea dozei:*

*1. BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă (eRFG < 60 mL/min), la 2 - 4 săptămâni interval în faza de iniţiere a terapiei şi, apoi, trimestrial în funcţie de iPTH seric:*

*a. dacă scade cu 30 - 60% din valoarea precedentă iniţierii terapiei - se menţine aceeaşi doză;*

*b. dacă scade cu < 30% - se creşte doza cu 1 µg;*

*c. dacă scade cu > 60% - se reduce doza cu 1 µg;*

*d. dacă scade sub 40 - 70 pg/mL (sub 0,5 - 1 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) - se întrerupe temporar administrarea paricalcitolum şi se repetă dozarea iPTH peste 4 săptămâni. Paricalcitolum poate fi reluat în doză redusă cu 30% dacă iPTH creşte din nou. La bolnavii care erau pe doza minimă, este indicată creşterea frecvenţei între administrări (aceeaşi doză la două zile interval).*

*2. BCR stadiul 5 dializă, în funcţie de nivelul iPTH seric: 2.*

*a. dacă scade cu 30 - 60% din valoarea precedentă iniţierii terapiei - se menţine aceeaşi doză;*

*b. dacă scade cu < 30% - se creşte doza cu 0,04 µg/kg la fiecare administrare; dacă scade cu > 60% - se reduce doza cu 0,04 µg/kg la fiecare administrare; dacă scade sub 200 pg/mL (sub 3 - 4 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) - se întrerupe administrarea paricalcitol. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii peste 300 pg/mL, terapia cu paricalcitol va fi reluată în doză redusă cu 50%.*

***Întreruperea administrării***

*Este recomandată când:*

*1. BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă (eRFG < 60 mL/min):*

*a. iPTH seric sub 40 - 70 pg/mL (sub 0,5 - 1 x limita superioară a valorii normale a laboratorului);*

*b. calcemie totală corectată > 10,5 mg/dL (> 2,62 mmol/L) sau calciu ionic seric > 5,4 mg/dL;*

*c. fosfatemie > 4,6 mg/dL (> 1,5 mmol/L);*

*d. produs fosfo-calcic > 55 mg2/dL2;*

*e. atingerea obiectivului terapeutic definită drept menţinerea constantă a iPTH seric între limitele recomandate pentru stadiul Bolii cronice de rinichi (vezi mai sus).*

*2. BCR stadiul 5 dializă:*

*a. iPTH seric sub 200 pg/mL (sub 3 - 3,5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului);*

*b. calcemie totală corectată > 10,2 mg/dL sau calciu ionic seric > 5,4 mg/dL;*

*c. fosfatemie > 5,5 mg/dL asociată cu calciu ionic seric > 5,4 mg/dL;*

*d. produs fosfo-calcic > 55 mg2/dL2;*

*e. aluminemie > 60 µg/L;*

*f. absenţa răspunsului terapeutic definită prin:*

*i. persistenţa iPTH peste 500 - 800 pg/mL (peste 8 - 12 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) după ajustarea corectă a dozelor de paricalcitol şi utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate;*

*ii. apariţia complicaţiilor clinice ale hiperparatiroidismului sever (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului muşchiului cvadriceps, calcificări metastatice).*

***III. Monitorizare***

*1. BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă (eRFG < 60 mL/min): 1.*

*a. calcemie (calcemia totală corectată sau calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific) - bilunar în prima lună, lunar în primele 3 luni ale terapiei de întreţinere şi, apoi, trimestrial;*

*b. fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni şi, apoi, trimestrial;*

*c. iPTH seric - la 1 lună după iniţierea terapiei şi, apoi, trimestrial;*

*2. BCR stadiul 5:*

*a. calcemie (calcemia totală corectată sau calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific) - bilunar în prima lună, lunar în primele 3 luni ale terapiei de întreţinere şi, apoi, trimestrial;*

*b. fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni şi, apoi, trimestrial;*

*c. iPTH seric - la 1 lună după iniţierea terapiei şi, apoi, trimestrial;*

*d. aluminemie - semestrial.*

***IV. Prescriptori***

*Medici din specialitatea nefrologie.*

*Nu poate fi eliberat prin farmacii cu circuit deschis bolnavilor dializaţi.*

**#B**

DCI: CALCITRIOLUM

Indicaţii

Calcitriolum este indicat în:

1. BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă (eRFG < 60 mL/min) pentru tratamentul hiperparatiroidismului secundar, ca terapie de linia a doua, la bolnavi la care iPTH persistă peste limita ţintă recomandată pentru stadiul Bolii cronice de rinichi [> 70 pg/mL, BCR 3; > 110 pg/mL, BCR 4; > 190 pg/mL, BCR 5] după corectarea deficitului nutriţional de vitamină D cu colecalciferol [25(OH)D serică > 30 ng/mL; 1,25(OH)2D serică < 22 pg/mL], care au fosfatemie (</= 4,6 mg/dL) şi calcemie normale (</= 10,5 mg/dL), spontan sau după intervenţie terapeutică.

2. BCR stadiul 5 dializă, ca terapie de linia întâi a hiperparatiroidismului secundar, la bolnavii cu iPTH seric > 300 pg/mL (peste 5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) la două determinări consecutive, care au fosfatemie (</= 5,5 mg/dL) şi calcemie normale (</= 10,2 mg/dL), spontan sau după intervenţie terapeutică şi nu au semne de intoxicaţie cu aluminiu (aluminemie < 20 micrograme/L sau între 20 - 60 micrograme/L, dacă testul la desferioxamină este negativ).

Tratament

Ţinta tratamentului

Controlul hiperparatiroidismului secundar (vezi mai sus) şi a valorilor calciului şi fosfaţilor serici (vezi mai sus).

Doze

Doza de iniţiere:

1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă (eRFG < 60 mL/min): calcitriol 0,125 - 0,25 micrograme/zi pe cale orală;

2. în BCR stadiul 5 dializă - doza este divizată fie în 7 prize zilnice, fie în 3 prize la şedinţele de hemodializă, în funcţie de nivelul iPTH:

a. 1,5 - 4,5 micrograme/săptămână pentru iPTH 300 - 600 pg/mL;

b. 3 - 12 micrograme/săptămână pentru iPTH 600 - 1000 pg/mL;

c. 9 - 21 micrograme/săptămână per os pentru iPTH > 1000 pg/mL.

Ajustarea dozei,

1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă este recomandată la 1 - 3 luni interval în funcţie de iPTH seric: se face la 1 - 3 luni, în funcţie de iPTH seric:

a. dacă iPTH scade cu 30 - 60% din valoarea precedentă iniţierii terapiei - se menţine aceeaşi doză;

b. dacă iPTH scade cu < 30% - se creşte doza cu 25 - 30%;

c. dacă iPTH scade cu > 60% - se reduce doza cu 25 - 30%;

d. dacă iPTH scade sub 40 - 70 pg/mL (sub 0,5 - 1 ori limita superioară a valorii normale a laboratorului) - se întrerupe administrarea. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii peste limita superioară recomandată pentru stadiul BCR, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%.

2. 2. în BCR stadiul 5 dializă este recomandată la 2 - 4 săptămâni interval în funcţie de iPTH seric:

a. dacă iPTH scade cu 30 - 60% - se menţine aceeaşi doză;

b. dacă iPTH scade cu < 30% - se creşte doza cu 0,5 - 1 micrograme/şedinţa de hemodializă, fără a depăşi doza de 4 micrograme la o administrare;

c. dacă iPTH scade cu > 60% - se reduce doza cu 0,5 - 1 micrograme/şedinţa de hemodializă;

d. dacă iPTH scade sub 300 pg/mL (sub 4,5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) - se întrerupe administrarea. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii > 300 pg/mL, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%.

Întreruperea administrării

Este recomandată:

1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă când:

a. Calcemia totală corectată este peste > 10,5 mg/dL (cu reluare după corectare cu doză redusă la 50%, dacă iPTH este peste valorile ţintă);

b. Fosfatemia este peste 4,6 mg/dL (cu reluare după corectare cu doză redusă la 50%, dacă iPTH este peste valorile ţintă);

c. iPTH scade sub 40 - 70 pg/mL (sub 0,5 - 1 ori limita superioară a valorii normale a laboratorului). Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii peste limita superioară recomandată pentru stadiul BCR, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%;

d. este atins obiectivul terapeutic definit drept menţinerea constantă a iPTH seric între limitele recomandate pentru stadiul Bolii cronice de rinichi (vezi mai sus).

2. în BCR stadiul 5 dializă când:

a. calcemia totală corectată este peste 10,2 mg/dL (cu reluare după corectare, cu doză redusă cu 50%, dacă iPTH se menţine peste 300 pg/mL);

b. fosfatemia este peste 5,5 mg/dL (cu reluare după corectare, cu doză redusă cu 50%, dacă iPTH se menţine peste 300 pg/mL);

c. iPTH seric scade sub 300 pg/mL (sub 4,5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului). Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii > 300 pg/mL, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%;

d. aluminemia creşte este peste 60 micrograme/L;

e. nu este obţinut răspunsul terapeutic, situaţie definită drept persistenţa iPTH peste 500 - 800 pg/mL (peste 8 - 12 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) după ajustarea corectă a dozelor de VDRAn şi utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate (dietă, adecvarea dializei, chelatori intestinali de fosfaţi) sau apariţia complicaţiilor clinice ale hiperparatiroidismului secundar (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului muşchiului cvadriceps, calcificări metastatice).

Monitorizare

1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă:

a. Calcemie (calcemia totală corectată sau calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific) - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni şi, apoi, trimestrial;

b. Fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni şi, apoi, trimestrial;

c. iPTH seric - la 1 lună după iniţierea terapiei şi, apoi, trimestrial;

2. în BCR stadiul 5 dializă:

a. calcemie (calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific sau calcemia corectată) - săptămânal în faza de iniţiere a terapiei şi de ajustare a dozelor; bilunar în primele 3 luni ale terapiei de întreţinere şi, apoi, lunar;

b. fosfatemie - săptămânal în faza de iniţiere a terapiei şi de ajustare a dozelor; bilunar în primele 3 luni ale terapiei de întreţinere şi, apoi, lunar;

c. iPTH - lunar în faza de iniţiere a terapiei şi de ajustare a dozelor până la obţinerea nivelului optim al iPTH cu fosfatemie şi calcemie normale. Pe parcursul terapiei de întreţinere, dacă doza de VDRAn şi concentraţia iPTH sunt stabile timp de 2 luni, monitorizarea iPTH poate fi efectuată trimestrial;

d. aluminemie - semestrial.

Prescriptori

Prescrierea şi monitorizarea tratamentului cu calcitriolum va fi efectuată de către medicii nefrologi.

DCI: ALFACALCIDOLUM

Indicaţii

1. BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă (eRFG < 60 mL/min) pentru tratamentul hiperparatiroidismului secundar, ca terapie de linia a doua, la bolnavi la care iPTH persistă peste limita ţintă recomandată pentru stadiul Bolii cronice de rinichi [> 70 pg/mL, BCR 3; > 110 pg/mL, BCR 4; > 190 pg/mL, BCR 5] după corectarea deficitului nutriţional de vitamină D cu colecalciferol [25(OH)D serică > 30 ng/mL; 1,25(OH)2D serică < 22 pg/mL], care au fosfatemie (</= 4,6 mg/dL) şi calcemie normale (</= 10,5 mg/dL), spontan sau după intervenţie terapeutică.

2. BCR stadiul 5 dializă, ca terapie de linia întâi a hiperparatiroidismului secundar, la bolnavii cu iPTH seric > 300 pg/mL (peste 5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) la două determinări consecutive, care au fosfatemie (</= 5,5 mg/dL) şi calcemie normale (</= 10,2 mg/dL), spontan sau după intervenţie terapeutică şi nu au semne de intoxicaţie cu aluminiu (aluminemie < 20 micrograme/L sau între 20 - 60 micrograme/L, dacă testul la desferioxamină este negativ).

Tratament

Ţinta tratamentului

Controlul hiperparatiroidismului secundar (vezi mai sus) şi a valorilor calciului şi fosfaţilor serici (vezi mai sus).

Doze

Doza de iniţiere:

1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă alfacalcidolum: 0,25 - 0,5 micrograme/zi pe cale orală, administrate în priză zilnică unică, seara la culcare;

2. în BCR stadiul 5 dializă - 0,25 micrograme/zi pe cale orală, de 3 ori/săptămână.

Ajustarea dozei,

1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă se face la 1 - 3 luni, în funcţie de iPTH seric:

a. dacă iPTH scade cu 30 - 60% din valoarea precedentă iniţierii terapiei - se menţine aceeaşi doză;

b. dacă iPTH scade cu < 30% - se creşte doza cu 25 - 30%;

c. dacă iPTH scade cu > 60% - se reduce doza cu 25 - 30%;

d. dacă iPTH scade sub 40 - 70 pg/mL (sub 0,5 - 1 ori limita superioară a valorii normale a laboratorului) - se întrerupe administrarea. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii peste limita superioară recomandată pentru stadiul BCR, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%.

2. în BCR stadiul 5 dializă este recomandată la 2 - 4 săptămâni interval în funcţie de iPTH seric:

a. dacă iPTH scade cu 30 - 60% - se menţine aceeaşi doză;

\_

b. dacă iPTH scade cu < 30% - se creşte doza cu 1 |\_| g/săptămână, fără a depăşi doza de 4 micrograme/şedinţa de hemodializă;

\_

c. dacă iPTH scade cu > 60% - se reduce doza cu 1 |\_| g/săptămână;

d. dacă iPTH scade sub 300 pg/mL (sub 4,5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) - se întrerupe administrarea. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii > 300 pg/mL, terapia cu alfa-calcidol va fi reluată în doză redusă cu 50%.

Întreruperea administrării

Este recomandată

1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă când:

a. calcemia totală corectată este peste > 10,5 mg/dL (cu reluare după corectare cu doză redusă la 50%, dacă iPTH este peste valorile ţintă);

b. fosfatemia este peste 4,6 mg/dL (cu reluare după corectare cu doză redusă la 50%, dacă iPTH este peste valorile ţintă);

c. iPTH scade sub 40 - 70 pg/mL (sub 0,5 - 1 ori limita superioară a valorii normale a laboratorului). Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii peste limita superioară recomandată pentru stadiul BCR, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%;

d. este atins obiectivul terapeutic definit drept menţinerea constantă a iPTH seric între limitele recomandate pentru stadiul Bolii cronice de rinichi (vezi mai sus).

2. în BCR stadiul 5 dializă când:

a. calcemia totală corectată este peste 0,2 mg/dL (cu reluare după corectare, cu doză redusă cu 50%, dacă iPTH se menţine peste 300 pg/mL);

b. fosfatemia este peste 5,5 mg/dL (cu reluare după corectare, cu doză redusă cu 50%, dacă iPTH se menţine peste 300 pg/mL);

c. iPTH seric scade sub 300 pg/mL (sub 4,5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului). Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii > 300 pg/mL, terapia cu alfa-calcidol va fi reluată în doză redusă cu 50%;

d. aluminemia creşte este peste 60 micrograme/L;

e. nu este obţinut răspunsul terapeutic, situaţie definită drept persistenţa iPTH peste 500 - 800 pg/mL (peste 8 - 12 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) după ajustarea corectă a dozelor de VDRAn şi utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate (dietă, adecvarea dializei, chelatori intestinali de fosfaţi) sau apariţia complicaţiilor clinice ale hiperparatiroidismului secundar (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului muşchiului cvadriceps, calcificări metastatice).

Monitorizare

1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă:

a. Calcemie (calcemia totală corectată sau calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific) - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni şi, apoi, trimestrial;

b. Fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni şi, apoi, trimestrial;

c. iPTH seric - la 1 lună după iniţierea terapiei şi, apoi, trimestrial;

2. în BCR stadiul 5 dializă:

a. calcemie (calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific sau calcemia corectată) - săptămânal în faza de iniţiere a terapiei şi de ajustare a dozelor; bilunar în primele 3 luni ale terapiei de întreţinere şi, apoi, lunar;

b. fosfatemie - săptămânal în faza de iniţiere a terapiei şi de ajustare a dozelor; bilunar în primele 3 luni ale terapiei de întreţinere şi, apoi, lunar;

c. iPTH - lunar în faza de iniţiere a terapiei şi de ajustare a dozelor până la obţinerea nivelului optim al iPTH cu fosfatemie şi calcemie normale. Pe parcursul terapiei de întreţinere, dacă doza de VDRAn şi concentraţia iPTH sunt stabile timp de 2 luni, monitorizarea iPTH poate fi efectuată trimestrial;

d. aluminemie - semestrial.

Prescriptori

Prescrierea şi monitorizarea tratamentului cu Ifacalcidolum va fi efectuată de către medicii nefrologi.

DCI: IMIGLUCERASUM

DEFINIŢIE: Boala Gaucher este o boală monogenică autozomal recesivă, cauzată de deficitul unei enzime numită beta-glucocerebrozidază, deficit datorat unor mutaţii la nivelul genei acesteia; enzima este necesară pentru metabolizarea glucocerbrozidului, substanţă de natură lipidică care se acumulează în celule macrofage din organism, înlocuind celulele sănătoase din ficat, splină şi oase.

A. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENT

Manifestările bolii pot fi: anemie, trombocitopenie, splenomegalie, hepatomegalie, afectare osoasă (crize osoase, fracturi patologice) şi retard de creştere, dacă debutul clinic survine în copilărie.

Boala Gaucher are 3 forme:

1. tip 1 - nonneuronopat

2. tip 2 - forma acută neuronopată

3. tip 3 - forma cronică neuronopată.

La pacienţii cu tipul 2 sau tipul 3 de boală, la tabloul clinic menţionat se adaugă semne şi simptome care indică suferinţa neurologică. Pacienţii cu boala Gaucher au o scădere semnificativă a calităţii vieţii, abilităţile sociale şi fizice putând fi grav afectate. În absenţa tratamentului, boala prezintă consecinţe patologice ireversibile.

Sunt eligibili pentru includerea în tratament pacienţii cu diagnostic cert de boală Gaucher. Criteriile de includere în tratament sunt următoarele:

I. Criterii de includere în tratament pentru pacienţii sub 18 ani - prezenţa a cel puţin unuia dintre următoarele criterii:

1. Retard de creştere

2. Organomegalie simptomatică sau disconfort mecanic

3. Citopenie severă:

a. Hb < 10 g/dl (datorată bolii Gaucher)

b. Trombocite < 60.000/mmc sau

c. Neutropenie < 500/mmc sau leucopenie simptomatică cu infecţie

2. Boală osoasă simptomatică

3. Prezenţa formei neuronopate cronice (tipul 3) sau existenţa în fratrie a unui pacient cu această formă de boală

II. Criterii de includere în tratament pentru adulţi - prezenţa a cel puţin unuia dintre următoarele criterii:

1. Creştere viscerală masivă care conduce la disconfort mecanic sau infarcte

2. Citopenie severă:

a. Hb < 9 g/dl (datorată bolii Gaucher şi nu unor alte cauze)

b. Trombocite < 60.000/mmc sau

c. Neutropenie < 500/mmc sau leucopenie simptomatică cu infecţie

2. Boală osoasă activă definită prin episoade osoase recurente: fracturi patologice, crize osoase, necroză avasculară.

Tratamentul se aprobă numai pentru pacienţii la care diagnosticul a fost confirmat specific (valori scăzute ale beta-glucocerebrozidazei sub 1/3 din valoarea martor în cadrul testării).

B. STABILIREA SCHEMEI TERAPEUTICE A PACIENŢILOR CU BOALĂ GAUCHER

Terapia de substituţie enzimatică

Tratamentul se face cu medicamentul Imiglucerasum care se administrează în perfuzie intravenoasă la fiecare două săptămâni (2 administrări pe lună), în doză de 60 U/kg corp pentru tipul 1 de boală Gaucher şi 100 U/kg corp pentru tipul 3 de boală Gaucher. Pentru tipul 1 de boală Gaucher, în cazul în care boala are o evoluţie mai puţin gravă sau în cazul în care a survenit o ameliorare notabilă sub tratament cu 60 U/kg corp, doza se poate reduce la 30 U/kg corp.

În cazul bolii Gaucher de tip I, forma uşoară până la moderată, tratamentul se poate face cu medicamentul Zavesca, numai în cazul pacienţilor care nu pot fi supuşi terapiei de substituţie enzimatică. Doza la adulţi: 100 mg de trei ori pe zi, poate fi redusă la 100 mg o dată sau de două ori pe zi, din cauza diareei. Nu există experienţă privind utilizarea Zavesca la pacienţii sub 18 ani şi peste 70 ani.

C. CRITERII DE EXCLUDERE A PACIENŢILOR DIN TRATAMENT:

1. Lipsă de complianţă la tratament;

2. Eventuale efecte adverse ale terapiei: prurit şi/sau urticarie (2,5%), dispnee, tahicardie, dureri precordiale, angioedem (excepţional);

3. Absenţa unui răspuns terapeutic semnificativ după 12 luni de tratament (cu 60 U/kg corp la 2 săptămâni interval) este evidentă din lipsa de ameliorare sau chiar agravarea acelor semne clinice şi parametri de laborator în baza cărora s-a indicat tratamentul:

a. splenomegalia;

b. hepatomegalia;

c. boala osoasă (clinic, radiografie, DEXA, RMN);

d. valoarea hemoglobinei (g/dl);

e. valoarea trombocitelor (mii/mmc).

D. MONITORIZAREA PACIENŢILOR CU BOALĂ GAUCHER

În monitorizarea bolii Gaucher se vor avea în vedere următoarele obiective:

D.1. La copii:

a. normalizarea hemoglobinei;

b. creşterea numărului trombocitelor peste valorile de risc pentru un sindrom hemoragipar;

c. regresia splenomegaliei, pacientul devenind asimptomatic;

d. regresia hepatomegaliei, pacientul devenind asimptomatic;

e. boala osoasă: dispariţia crizelor şi fracturilor osoase; atingerea masei osoase normale; creşterea densităţii minerale osoase - cortical şi trabecular;

f. creşterea: reluarea ritmului de creştere normal; atingerea unei talii normale;

g. pubertate: normală;

h. calitatea vieţii: net ameliorată.

D.2. La adult:

a. hemoglobina: > 11 g/dl (femei); > 12 g/dl (bărbaţi);

b. numărul trombocitelor:

b.1. la pacienţii splenectomizaţi: normalizare;

b.2. la cei nesplenectomizaţi:

b.2.1. în cazul pacienţilor cu trombocitopenie moderată: numărul trombocitelor trebuie să crească de 1,5 - 2 ori în decurs de 1 an şi să se normalizeze în decurs de 2 ani;

b.2.2. în cazul pacienţilor cu trombocitopenie severă: numărul trombocitelor trebuie să crească de 1,5 ori în decurs de 1 an şi să se normalizeze în decurs de 2 ani;

c. splenomegalia: dispariţia disconfortului, durerii şi hipersplenismului hematologic; reducerea cu aproximativ 50% a volumului după 2 ani şi cu 60% la 5 ani;

d. hepatomegalia: dispariţia disconfortului; reducerea volumului cu 1/3 în primii 2 - 3 ani şi cu 40% la 5 ani;

e. boala osoasă: dispariţia crizelor osoase şi a osteonecrozei în 1 - 2 ani; dispariţia sau ameliorarea netă a durerilor osoase şi creşterea densităţii minerale osoase la nivel trabecular în 3 - 5 ani;

f. boala pulmonară: prevenirea dependenţei de O2 şi a morţii subite; ameliorarea HTP şi a capacităţii de efort;

g. calitatea vieţii: net ameliorată.

D.3. MONITORIZAREA PACIENŢILOR FĂRĂ TRATAMENT ENZIMATIC

1. La interval de 12 luni:

1.1. examen fizic;

1.2. short form 36 (chestionar de autoevaluare a stării de sănătate a pacientului);

1.3. hemoglobina;

1.4. trombocite;

1.5. chitotriozidaza.

2. La interval de 24 luni:

2.1. Evaluarea visceromegaliei (splină, ficat): CT, RMN, ecografic;

2.2. Evaluarea bolii osoase: RMN (coronal, T1 şi T2), radiografie, DXA;

D.4. MONITORIZAREA PACIENŢILOR SUB TRATAMENT ENZIMATIC

1. Pacienţi sub tratament enzimatic cu obiective terapeutice nerealizate:

1.1. la interval de 3 luni:

1.1.1. examen fizic;

1.1.2. hemoglobina;

1.1.3. trombocite;

1.1.4. chitotriozidaza.

1.2. la interval de 12 luni:

1.2.1. examen fizic;

1.2.2. short form 36 (chestionar de autoevaluare a stării de sănătate a pacientului);

1.2.3. evaluarea visceromegaliei (splină, ficat): CT, RMN, ecografic;

1.2.4. evaluarea bolii osoase: RMN (coronal, T1 şi T2), radiografie, DXA.

2. Pacienţi sub tratament enzimatic cu obiective terapeutice realizate la 12 - 24 luni:

2.1. examen fizic;

2.2. short form 36 (chestionar de autoevaluare a stării de sănătate a pacientului);

2.3. evaluare hematologică: hemoglobina, trombocite;

2.4. evaluare biochimică: chitotriozidaza;

2.5. evaluarea visceromegaliei (splină, ficat): CT, RMN, ecografic;

2.6. evaluarea bolii osoase: RMN (coronal, T1 şi T2), radiografie, DXA.

3. Pacienţilor sub tratament enzimatic la schimbarea dozei sau în prezenţa unei complicaţii clinice semnificative:

3.1. examen fizic;

3.2. short form 36 (chestionar de autoevaluare a stării de sănătate a pacientului);

3.3. evaluare hematologică: hemoglobina, trombocite;

3.4. evaluare biochimică: chitotriozidaza;

3.5. evaluarea visceromegaliei (splină, ficat): CT, RMN, ecografic;

3.6. evaluarea bolii osoase: RMN (coronal, T1 şi T2), radiografie, DXA.

NOTĂ:

1. La 12 - 24 luni se face evaluarea bolii pulmonare la pacienţii cu presiune pulmonară normală, indiferent dacă sunt sau nu sub tratament enzimatic.

2. Ecografia trebuie să precizeze, în mod obligatoriu, volumul (în cmc) al ficatului şi al splinei.

3. RMN trebuie interpretat de un acelaşi medic, special instruit în această patologie (cu încadrarea în clasa de severitate şi stadii Dusseldorf).

DCI: COMPLEX DE HIDROXID FER (III) SUCROZĂ

Indicaţii

Tratamentul deficitului absolut (feritină serică < 100 ng/mL) sau funcţional de fier (feritină serică > 100 ng/mL şi saturarea transferinei < 20%) din anemia (hemoglobină sub 11 g/dL) la pacienţi cu Boala cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), trataţi sau nu cu agenţi stimulatori ai eritropoiezei (ASE), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei.

Tratament

Ţinta tratamentului

Ţinta tratamentului este menţinerea hemoglobinei pacientului între 11 şi 12 g/dL, a indicelui de saturare a transferinei între 20 - 50% şi a feritinei serice între 200 - 500 ng/ml.

Doze, cale de administrare

1. Bolnavi cu BCR stadiile 4 şi 5 nedializaţi, dializaţi peritoneal sau transplantaţi, cu deficit relativ sau absolut de fier, dacă tratamentul pe cale orală (200 mg fier elemental/zi) nu realizează corectarea deficitului funcţional sau relativ de fier (feritinemie mai mică de 200 ng/mL), se iniţiază administrarea intravenoasă, cu complex de hidroxid de fier (III) sucroză, în doză de 100 mg/2 săptămâni, timp de 10 săptămâni (1000 mg în total).

2. Bolnavi cu BCR stadiul 5 hemodializaţi, cu deficit relativ sau absolut de fier:

a. Doza iniţială este de 100 - 200 mg de complex de hidroxid de fier (III) sucroză pe săptămână, timp de 5 - 10 săptămâni (1000 mg în total) administrat lent pe cale intravenoasă în ultimele 2 ore ale şedinţei HD.

b. Doza de întreţinere este în funcţie de valorile hemoglobinei şi ale feritinei serice, respectiv ale indicelui de saturare a transferinei:

i. Dacă hemoglobina creşte >/= 11 g/dL sau cu 0,5 - 1 g/lună, iar deficitul relativ sau absolut de fier persistă, se continuă cu doza de 100 mg/săptămână;

ii. Dacă hemoglobina creşte >/= 11 g/dL sau cu 0,5 - 1 g/lună, iar deficitul relativ sau absolut de fier dispare, se continuă cu doza de 100 mg la 2 săptămâni;

iii. Dacă hemoglobina se menţine sub 10 g/dL, iar deficitul relativ sau absolut de fier dispare, se continuă cu doza de 100 mg la 2 săptămâni şi se începe administrarea de agenţi stimulatori ai eritropoiezei.

iv. Dacă feritina serică creşte peste 500 micrograme/L şi indice de saturare a transferinei peste 50%, tratamentul intravenos cu fier trebuie întrerupt pentru un interval de până la 3 luni, atât timp cât nu există semne ale deficitului funcţional de fier (indice de saturare a transferinei mai mic 20%). La sfârşitul acestui interval, trebuie reevaluaţi parametrii metabolismului fierului.

v. Dacă feritinemia a scăzut sub 500 micrograme/L şi indicele de saturare a transferinei sub 50%, administrarea intravenoasă a fierului poate fi reluată, dar cu doze reduse la 1/4 - 1/2 din doza iniţială.

Monitorizare

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreţinere şi apoi lunar, pe toată durata tratamentului.

2. Indicele de saturare a transferinei şi feritina serică trebuie monitorizate lunar până la stabilirea dozei de întreţinere şi apoi la trei luni, pe toată durata tratamentului cu complex de hidroxid de fier (III) sucroză.

Prescriptori

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializaţi nu li se pot prescrie şi elibera reţete prin farmacii cu circuit deschis pentru complex de hidroxid de fier (III) sucroză, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

**#M5**

***DCI: AGALSIDASUM BETA***

***I. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL DE SUBSTITUŢIE ENZIMATICĂ***

***1. Principalele manifestări din boala Fabry sunt:***

***- Renale:*** *proteinurie, disfuncţii tubulare, insuficienţă renală cronică până la stadiul de uremie (decadele 4 - 5);*

*-* ***Cardiace:*** *cardiomiopatie hipertrofică, aritmii, angor, infarct miocardic, insuficienţă cardiacă;*

*-* ***Neurologice:*** *acroparestezii, hipo sau anhidroză, intoleranţă la frig/căldură, accidente vasculare cerebrale ischemice;*

*-* ***Gastrointestinale:*** *crize dureroase abdominale, diaree, greţuri, vomă, saţietate precoce;*

*-* ***ORL:*** *hipoacuzie neurosenzorială progresivă, surditate unilaterală busc instalată, acufene, vertij;*

***Pulmonare:*** *tuse, disfuncţie ventilatorie obstructivă;*

***Cutanate:*** *angiokeratoame;*

***Oculare:*** *opacităţi corneene (cornea verticillata), cristalininene, modificări vascula retininene;*

***Osoase:*** *osteopenie, osteoporoză.*

***2. Criterii de confirmare a diagnosticului de boală Fabry:***

*-* ***subiecţi de sex masculin:*** *nivel scăzut al activităţii α-galactozidazei A în plasma şi leucocite.*

*-* ***subiecţi de sex feminin:*** *nivel scăzut al activităţii α-galactozidazei A în plasmă şi leucocite şi/sau mutaţie la nivelul genei GLA ce codifică α-galactozidaza A.*

***Sunt eligibili pentru includerea în tratamentul de substituţie enzimatică pacienţii cu diagnostic cert de boală Fabry.***

***3. Indicaţiile terapiei de substituţie enzimatică în boala Fabry:***

*-* ***bărbaţi (> 16 ani):*** *după confirmarea diagnosticului de boală Fabry;*

*-* ***băieţi:*** *în prezenţa de manifestări semnificative\* sau la asimptomatici, după vârsta de 10 - 13 ani;*

*-* ***subiecţi de sex feminin (toate vârstele): monitorizare****; se instituie terapia în prezenţa de manifestări semnificative\* sau dacă este documentată progresia afectărilor de organ.*

*------------*

*\** ***manifestări semnificative sunt considerate:*** *acroparestezii cronice rezistente la tratamentul convenţional, proteinurie persistentă peste 300 mg/24 ore, filtrare glomerulară scăzută sub 80 ml/min/1,73 mp, afectare cardiacă semnificativă clinic, accident vascular cerebral sau atacuri ischemice tranzitorii în antecedente, sau modificări ischemice cerebrale la RMN.*

***4. Obiectivele terapiei de substituţie enzimatică: ameliorarea simptomatologiei şi prevenirea complicaţiilor tardive ale bolii Fabry.***

***II. STABILIREA SCHEMEI DE TRATAMENT PRIN SUBSTITUţIE ENZIMATICĂ LA PACIENŢII CU BOALĂ FABRY***

*Tratamentul se face cu medicamentul* ***agalsidasum beta*** *care se administrează în perfuzie intravenoasă lentă la fiecare 2 săptămâni (2 administrări pe lună), în doză de 1 mg/kg corp; rata de administrare la primele perfuzii nu trebuie să depăşească 15 mg agalsidasum beta/oră.*

*Durata tratamentului de substituţie enzimatică este indefinită, în principiu, pe tot parcursul vieţii.*

***III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENTUL DE SUBSTITUŢIE ENZIMATICĂ***

*1. Lipsa de complianţă la tratament sau la evaluarea periodică*

*2. Reacţii adverse severe la medicament*

***D. EVALUAREA ŞI MONITORIZAREA PACIENŢILOR CU BOALA FABRY LA INIŢIEREA ŞI PE PARCURSUL TERAPIEI DE SUBSTITUŢIE ENZIMATICĂ***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Evaluare*** *|* ***Obiective, criterii şi mijloace*** *|* ***Periodicitatea*** *|*

*| | |* ***evaluării,*** *|*

*| | |* ***Recomandări*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Generală | Date demografice | iniţial |*

*| | | |*

*| | Activitatea enzimatică | iniţial |*

*| | | |*

*| | Genotip | iniţial |*

*| | | |*

*| | Anamneza şi ex. clinic obiectiv | iniţial, la fiecare|*

*| | (greutate, înălţime) | 6 luni\* |*

*| | | |*

*| | Pedigree-ul clinic | iniţial, actualizat|*

*| | | la fiecare 6 luni |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Renală | Creatinină, uree serică | Iniţial, la fiecare|*

*| | | 6 luni\* |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Proteinurie/24 ore sau raport | Iniţial, la fiecare|*

*| | proteinurie/creatininurie din probă | 6 luni\* |*

*| | random | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Rata filtrării glomerulare (cl. | Iniţial, la fiecare|*

*| | creatininic) | 6 luni\* |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Dializă, transplant (da/nu) | Iniţial, la fiecare|*

*| | | 6 luni\* |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Cardiovasculară | Tensiunea arterială | Iniţial, la fiecare|*

*| | | 6 luni\* |*

*| | | |*

*| | ECG, echocardiografie | Iniţial, la fiecare|*

*| | | 24 luni la pacienţi|*

*| | | </= 35 ani, la |*

*| | | fiecare 12 luni la |*

*| | | pacienţi > 35 ani\* |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Monotorizare Holter, coronarografie | Suspiciune aritmii,|*

*| | | respectiv, angor |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Aritmii (da/nu) | Iniţial, la fiecare|*

*| | | 6 luni\* |*

*| | | |*

*| | Angor (da/nu) | Iniţial, la fiecare|*

*| | | 6 luni\* |*

*| | | |*

*| | Infarct miocardic (da/nu) | Iniţial, la fiecare|*

*| | | 6 luni\* |*

*| | | |*

*| | Insuficienţă cardiacă congestivă | Iniţial, la fiecare|*

*| | (da/nu) | 6 luni\* |*

*| | | |*

*| | Investigaţii/intervenţii cardiace | Iniţial, la fiecare|*

*| | semnificative (da/nu) | 6 luni\* |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Neurologică | Perspiraţie (normală, hipohidroză, | Iniţial, la fiecare|*

*| | anhidroză) | 6 luni |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Toleranţa la căldură/frig | Iniţial, la fiecare|*

*| | | 6 luni |*

*| | | |*

*| | Durere cronică/acută (da/nu), | Iniţial, la fiecare|*

*| | tratament | 6 luni |*

*| | | |*

*| | Depresie (da/nu) | Iniţial, la fiecare|*

*| | | 6 luni |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Accident vascular cerebral ischemic | Iniţial, la fiecare|*

*| | (da/nu) | 6 luni\* |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Atac ischemic cerebral tranzitor | Iniţial, la fiecare|*

*| | (da/nu) | 6 luni\* |*

*| | | |*

*| | Examinare imagistică cerebrală RMN | Iniţial, la fiecare|*

*| | (da/nu) | 24 - 36 luni\* |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| ORL | Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu) | Iniţial, la fiecare|*

*| | | 6 luni |*

*| | | |*

*| | Audiograma | Iniţial, la fiecare|*

*| | | 24 - 36 luni\* |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Gastroenterologică| Dureri abdominale, diaree (da/nu) | Iniţial, la fiecare|*

*| | | 6 luni |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Dermatologică | Angiokeratoame (prezenţă, evoluţie) | Iniţial, la fiecare|*

*| | | 6 luni |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Respiratorie | Tuse, sindrom de obstrucţie bronşică| Iniţial, la fiecare|*

*| | (da/nu) | 6 luni |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Fumat (da/nu) | Iniţial, la fiecare|*

*| | | 6 luni |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Spirometrie | iniţial, anual dacă|*

*| | | este anormală, dacă|*

*| | | este normală la |*

*| | | fiecare 24 - 36 |*

*| | | luni |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Oftalmologică | Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex.| iniţial, anual dacă|*

*| | biomicroscopic | există tortuozităţi|*

*| | | ale vaselor |*

*| | | retiniene |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Alte teste de | Profil lipidic | iniţial, anual |*

*| laborator | | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| | Profil trombofilie (proteina C, | iniţial, dacă este |*

*| | proteina S, antitrombina III etc.) | accesibil |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Teste de laborator| GL-3 plasmatică, anticorpi IgG | Iniţial pentru |*

*| specializate | serici anti-agalsidasum beta | GL-3 plasmatic, la |*

*| | | 6 luni de la |*

*| | | iniţierea |*

*| | | tratamentului |*

*| | | pentru ambele, dacă|*

*| | | sunt accesibile |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Durere/calitatea | Chestionar "Inventar sumar al | Iniţial, la fiecare|*

*| vieţii | durerii" | 6 luni\* |*

*| | | |*

*| | Chestionar de sănătate mos-36 | Iniţial, la fiecare|*

*| | (SF-36) | 6 luni\* |*

*| | | |*

*| | Chestionar PedsQL (copii) | Iniţial, la fiecare|*

*| | | 6 luni\* |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Efecte adverse ale| | Monitorizare |*

*| terapiei | | continuă |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***Notă***

*\* Evaluare necesară la modificarea schemei terapeutice sau la apariţia unor complicaţii/evenimente renale, cardiovasculare sau cerebrovasculare.*

***IV. EVALUAREA ŞI MONITORIZAREA PACIENŢILOR CU BOALĂ FABRY CE NU BENEFICIAZĂ DE TRATAMENT DE SUBSTITUŢIE ENZIMATICĂ se face conform criteriilor şi mijloacelor expuse la punctul D, dar cu periodicitate anuală.***

***V. MĂSURI TERAPEUTICE ADJUVANTE ŞI PREVENTIVE PENTRU CELE MAI IMPORTANTE MANIFESTĂRI ALE BOLII FABRY***

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_*

*|* ***Domeniu de*** *|* ***Manifestări*** *|* ***Tratament adjuvant*** *|*

*|* ***patologie*** *| |* ***şi profilactic*** *|*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Renală | Proteinurie | Inhibitori ai ECA sau blocanţi |*

*| | | ai receptorilor de |*

*| | | angiotensină; |*

*| | | |*

*| | Uremie | Dializă sau transplant renal |*

*| | | (donator cu boală Fabry |*

*| | | exclus); |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Cardiovasculară | Hipertensiune arterială | Inhibitori ai ECA, blocanţi ai |*

*| | | canalelor de calciu pentru |*

*| | | combaterea disfuncţiei |*

*| | | endoteliale şi a vasospasmului;|*

*| | | |*

*| | Hiperlipidemie | Statine; |*

*| | | |*

*| | Bloc A-V de grad înalt, | Cardiostimulare permanentă; |*

*| | bradicardie sau | |*

*| | tahiaritmii severe | |*

*| | | |*

*| | Stenoze coronariene | PTCA sau by-pass |*

*| | semnificative | aortocoronarian; |*

*| | | |*

*| | Insuficienţă cardiacă | Transplant cardiac; |*

*| | severă | |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Neurologică | Crize dureroase şi | Evitarea efortului fizic, a |*

*| | acroparestezii | circumstanţelor care provoacă |*

*| | | crizele; fenitoin, |*

*| | | carbamazepin, gabapentin; |*

*| | | |*

*| | Profilaxia accidentelor | Aspirină 80 mg/zi la bărbaţi |*

*| | vasculocerebrale | > 30 ani şi femei > 35 ani; |*

*| | | Clopidogrel dacă aspirina nu |*

*| | | este tolerată; ambele după |*

*| | | accident vasculocerebral |*

*| | | ischemic sau atac ischemic |*

*| | | tranzitor. |*

*| | | |*

*| | Depresie, anxietate, | Aport adecvat de vit. B12, |*

*| | abuz de medicamente | 6,C,folat. |*

*| | | |*

*| | | Ex. psihiatric, inhibitori ai |*

*| | | recaptării serotoninei; |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| ORL | Vertij | Trimetobenzamidă, |*

*| | | proclorperazină; |*

*| | | |*

*| | Hipoacuzie | Protezare auditivă; |*

*| | | |*

*| | Surditate | Implant cohlear; |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Dermatologică | Angiokeratoame | Terapie cu laser; |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Respiratorie | | Abandonarea fumatului, |*

*| | | bronhodilatatoare; |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

*| Gastrointestinală | Stază gastrică | Mese mici, fracţionate; |*

*| | | metoclopramid |*

*|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|*

***VI. PRESCRIPTORI***

*Medicii din specialităţile nefrologie, cardiologie, genetică medicală, pediatrie, neurologie.*

**#CIN**

***NOTĂ:***

*Prin art. I pct. 2 din Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 961/536/2013 (****#M5****) a fost modificat protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 10 cod (A014E). Actul modificator nu face nicio referire cu privire la conţinutul anexelor la acest protocol.*

*În textul actualizat s-a păstrat pentru aceste anexe conţinutul din textul iniţial.*

**#B**

ANEXA 2

REFERAT DE JUSTIFICARE

În atenţia Comisiei Naţionale pentru aprobarea tratamentului în boala Fabry

- BOALA FABRY -

FO nr. Aflat în evidenţă din .....

Număr dosar /

Pacient

Nume .................... Prenume ......................

Data naşterii ................. CNP ....................

Adresa ........................

Telefon .......................

Casa de Asigurări de Sănătate ..........................

Medic curant

Nume .................... Prenume ...................... CNP ..............

Parafa şi semnătura ...................

Specialitatea .........................

Unitatea sanitară .....................

1. Solicitare:

Iniţială: Da Nu

În continuare: Da Nu

Doza de agalzidază beta recomandată .............................

2. Date clinice

Talia ................. (cm)

Greutatea ............. (Kg)

Data debutului clinic .................

Data confirmării diagnosticului .......

Metoda de diagnostic utilizată:

- determinarea activităţii alfa-galactozidazei plasmatice şi leucocitare- valori ............./(valori de referinţă ale laboratorului ...........)

(Se anexează în copie buletinul de analiză)

- Analiza ADN: mutaţia identificată ..............

(Se anexează în copie buletinul de analiză)

3. Evaluarea renală

Data .......................

Creatinina serică ..........

Uree serică ................

Proteinurie ................

Creatininurie ..............

Clearance creatininic ......

Dializă Da Nu

Transplant renal Da Nu

4. Evaluarea cardiovasculară

Data .......................

Tensiunea arterială ........

Cardiomiopatie hipertrofică Da Nu

Aritmii Da Nu

Angor Da Nu

Infarct miocardic Da Nu

Insuficienţă cardiacă congestivă Da Nu

Electrocardiogramă Da Nu

Ecocardiografie Da Nu

Investigaţii/intervenţii cardiace semnificative Da Nu

5. Evaluarea neurologică

Data .......................

Perspiraţie (normală, hipohidroză, anhidroză) ..........

Toleranţa la căldură/frig .............

Durere cronică/acută ..................

Tratament antialgic ...................

Depresie Da Nu

Accident vascular cerebral Da Nu

Atac ischemic cerebral tranzitor Da Nu

Examinare imagistică cerebrală Da Nu

6. Evaluare ORL

Data .......................

Hipoacuzie/Surditate Da Nu

Acufene Da Nu

Vertij Da Nu

Audiograma Da Nu

7. Evaluare gastroenterologică

Data .......................

Dureri abdominale Da Nu

Diaree Da Nu

8. Evaluare dermatologică

Data .......................

Angiokeratoame (prezenţă, evoluţie)

9. Evaluare respiratorie

Data .......................

Tuse Da Nu

Sindrom de obstrucţie bronşică Da Nu

Spirometrie Da Nu

10. Evaluare oftalmologiei

Data .......................

Acuitate vizuală Da Nu

Oftalmoscopie Da Nu

Ex. biomicroscopic Da Nu

11. Durere/calitatea vieţii (chestionare)

Data completării ..................

Chestionar "Inventar sumar al durerii"

Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36)

Chestionar PedsQL (copii)

12. Efecte adverse ale terapiei cu agalzidaza beta (până la data actualei evaluări) .........................

13. Alte afecţiuni (în afară de boala Fabry) ...............................

...........................................................................

14. Scurtă prezentare de către medicul curant a aspectelor esenţiale privind istoricul şi evoluţia bolii la pacientul respectiv

...........................................................................

...........................................................................

...........................................................................

...........................................................................

15. Tratamentul recomandat în boala Fabry:

Agalzidaza beta

Doza recomandată: 1 mg/kg corp, la fiecare 2 săptămâni

Perioada de tratament recomandată: 26 săptămâni

Nr. total de flacoane AGALZIDAZA BETA a 35 mg ............... pentru perioada recomandată.

16. Alte observaţii referitoare la tratament

...........................................................................

...........................................................................

...........................................................................

Semnătura şi parafa medicului curant

ANEXA 3

CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT

Subsemnatul .............................., CNP .........................., domiciliat în ...................., telefon ................. suferind de boala Fabry cu care am fost diagnosticat din data de ............., am fost pe deplin informat în legătură cu manifestările şi complicaţiile posibile ale bolii.

Am fost pe deplin informat asupra beneficiilor tratamentului cu agalzidază beta privind ameliorarea simptomelor actuale şi prevenirea complicaţiilor ulterioare.

De asemenea, am fost informat în legătură cu necesitatea administrării în perfuzie a tratamentului cu agalzidază beta tot la două săptămâni pe termen nelimitat, precum şi în legătură cu riscurile acestui tratament.

Mă angajez să respect cu stricteţe toate prescripţiile medicale legate de tratamentul cu agalzidază beta şi măsurile adjuvante şi profilactice.

Mă angajez să respect cu stricteţe recomandările privind evaluările medicale periodice necesare pe tot parcursul administrării tratamentului cu agalzidază beta.

Sunt de acord să mi se aplice tratamentul cu agalzidază beta, precum şi cu condiţionările aferente menţionate mai sus.

Nume prenume pacient, Semnătura,

Nume prenume medic curant, Semnătura,

Data ........................

DCI: INSULINUM LISPRO

Definiţie - Humalog Mix25 este un analog premixat de insulia constituit din soluţie de insulina lispro 25% şi suspensie de protamină a insulinei lispro 75%. Humalog Mix50 este constituit din soluţie de insulina lispro 50% şi suspensie de protamină a insulinei lispro 50%. - Un ml conţine 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulina lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli).

Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro

Humalog Mix25, Mix50 sunt indicate pentru tratamentul pacienţilor cu diabet zaharat care necesită insulină pentru menţinerea homeostaziei glucozei.

Datele de la un număr mare de sarcini expuse nu evidenţiază nici o reacţie adversă a insulinei lispro asupra sarcinii sau asupra sănătăţii fătului/nou-născutului.

Doze şi mod de administrare:

Doza de Humalog este individualizată şi stabilită de către medic în concordanţă cu necesităţile pacientului.

Humalog Mix25, Mix50 trebuie administrat numai prin injectare subcutanată. După administrarea subcutanată a Humalog Mix25, Mix50 se observă debutul rapid şi atingerea precoce a activităţii maxime. Aceasta permite ca Humalog Mix25, Mix50 să poată fi administrate foarte aproape de momentul mesei. Durata de acţiune a componentei suspensie de protamină a insulinei lispro (NPL) a Humalog Mix este similară cu aceea a unei insuline bazale (NPH). Acţiunea în timp a oricărei insuline poate să varieze considerabil la persoane diferite sau în diferite perioade de timp la aceeaşi persoană. Ca şi în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acţiunii Humalog Mix este în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura şi activitatea fizică.

Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulina lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienţilor. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei şi ajustarea dozelor de insulină lispro.

Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

Hipoglicemia

Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, stări patologice potenţial letale.

O consecinţă farmacodinamică a acţiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă.

Administrarea insulinei lispro la copii sub 12 ani trebuie luată în considerare numai în cazul în care se aşteaptă un beneficiu comparativ cu insulina obişnuită.

Reacţii adverse

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Humalog sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulina, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puţin frecventă.

Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă în diabet, medici desemnaţi.

DCI: INSULINUM ASPART

Definiţie - NovoRapid este un analog de insulină cu acţiune scurtă. O unitate de insulină aspart (obţinută prin tehnologie ADN recombinant pe Saccharomyces cerevisiae) corespunde la 6 nmol, 0,035 mg de insulină aspart bază anhidră.

Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina aspart

Adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 2 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină. NovoRapid (insulină aspart) poate fi utilizat în timpul sarcinii. În timpul alăptării nu există restricţii privind tratamentul cu NovoRapid. Tratamentul cu insulină al mamelor care alăptează nu prezintă risc pentru copil.

Doze şi mod de administrare:

Doza de NovoRapid este individualizată şi stabilită de către medic în concordanţă cu necesităţile pacientului. De regulă, NovoRapid trebuie utilizat în asociere cu insuline cu acţiune intermediară sau prelungită injectate cel puţin o dată pe zi. În mod obişnuit, necesarul individual de insulină pentru adulţi şi copii este de 0,5 - 1,0 U/kg şi zi. În tratamentul corelat cu mesele, 50 - 70% din necesarul de insulină poate fi asigurat de NovoRapid, iar restul de o insulină cu acţiune intermediară sau prelungită. NovoRapid are un debut mai rapid şi o durată mai scurtă a acţiunii decât insulina umană solubilă. Datorită debutului său rapid, NovoRapid trebuie administrat, în general, imediat înainte de masă. Atunci când este necesar, NovoRapid poate fi administrat imediat după masă.

NovoRapid se administrează subcutanat, la nivelul abdomenului, coapsei, în regiunile deltoidiană sau gluteală. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotaţie în cadrul aceleiaşi regiuni anatomice. Atunci când se injectează subcutanat în peretele abdominal, debutul acţiunii va fi la 10 - 20 minute de la injectare. Efectul maxim se manifestă între 1 şi 3 ore de la administrare. Durata acţiunii este de 3 - 5 ore. Ca şi în cazul celorlalte insuline, durata acţiunii variază în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură şi activitatea fizică. Ca şi în cazul altor insuline, administrarea subcutanată la nivelul peretelui abdominal asigură o absorbţie mai rapidă decât din alte locuri de injectare. Totuşi, indiferent de locul injectării, debutul acţiunii este mai rapid decât pentru insulina umană solubilă. NovoRapid poate fi utilizat în perfuzie continuă subcutanată cu insulină (PCSI) în pompe adecvate pentru perfuzia de insulină. PCSI trebuie administrată în peretele abdominal.

De asemenea, dacă este necesar, NovoRapid poate fi administrat intravenos de către personal medical de specialitate.

Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulina aspart, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienţilor. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei şi ajustarea dozelor de insulină aspart.

Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, stări patologice potenţial letale. O consecinţă farmacodinamică a acţiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile. Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă. La pacienţii care utilizează NovoRapid poate fi necesară creşterea frecvenţei administrărilor sau o modificare a dozelor faţă de insulinele folosite obişnuit. Dacă este necesară ajustarea dozelor, aceasta poate fi făcută la primele doze sau în primele săptămâni sau luni de tratament.

Nu au fost efectuate studii la copii cu vârsta sub 2 ani.

Reacţii adverse

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează NovoRapid sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulina, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulina este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Reacţiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacţie şi prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacţii la locul de injectare sunt minore şi tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.

DCI: INSULINUM LISPRO

Definiţie - Humalog este un analog de insulină cu acţiune scurtă. Un ml conţine 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulină lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli).

Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro

Adulţi, copii, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină. De asemenea, Humalog este indicat pentru stabilizarea iniţială a diabetului zaharat.

Datele de la un număr mare de sarcini expuse nu evidenţiază nici o reacţie adversă a insulinei lispro asupra sarcinii sau asupra sănătăţii fătului/nou-născutului.

Doze şi mod de administrare:

Doza de Humalog este individualizată şi stabilită de către medic în concordanţă cu necesităţile pacientului.

Humalog se administrează subcutanat, la nivelul braţelor, coapselor, feselor sau abdomenului. Utilizarea locurilor de injectare trebuie rotată, astfel încât să nu se folosească acelaşi loc mai frecvent decât aproximativ o dată pe lună. Administrat subcutanat, Humalog îşi exercită efectul rapid şi are o durată mai mică de acţiune (2 până la 5 ore), comparativ cu insulina solubilă. Acest debut rapid al acţiunii permite ca o injecţie de Humalog să se administreze foarte aproape în timp de momentul mesei. Debutul mai rapid al acţiunii în comparaţie cu insulina umană solubilă se menţine indiferent de locul injectării. Ca şi în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acţiunii Humalog este în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura şi activitatea fizică. Humalog poate fi utilizat în perfuzie continuă subcutanată cu insulina (PCSI) în pompe adecvate pentru perfuzia de insulină.

Humalog poate să fie administrat intravenos, de exemplu pentru controlul glicemiei în timpul cetoacidozei, bolilor acute sau în perioadele intra- şi postoperatorii.

Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulina lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienţilor. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei şi ajustarea dozelor de insulină lispro.

Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

Hipoglicemia

Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, stări patologice potenţial letale.

O consecinţă farmacodinamică a acţiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă.

Reacţii adverse

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Humalog sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puţin frecventă.

Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.

DCI: INSULINUM ASPART

Definiţie: NovoMix 30 este un analog premixat de insulia ce conţine insulină aspart solubilă şi protamin insulină aspart cristalizată în raport de 30/70. O unitate de insulină aspart (obţinută prin tehnologie ADN recombinant în Saccharomyces cerevisiae) corespunde la 6 nmol, 0,035 mg de insulină aspart bază anhidră.

Criterii de includere

Adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 10 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

Doze şi mod de administrare:

NovoMix 30 poate fi administrat în monoterapie la pacienţii cu diabet zaharat tip 2 sau în asociere cu medicamente antidiabetice orale pentru care este aprobată asocierea cu insulină, atunci când acele medicamente antidiabetice orale în monoterapie nu realizează un control glicemic satisfăcător. Pentru pacienţii cu diabet zaharat tip 2, doza iniţială recomandată de NovoMix 30 este de 6 U la micul dejun şi 6 U la cină (masa de seară). De asemenea, pentru administrarea NovoMix 30 o dată pe zi, tratamentul poate fi iniţiat cu 12 U la cină (masa de seară). Când NovoMix 30 se administrează o dată pe zi, iar doza este mai mare de 30 de unităţi, în general este recomandat să se împartă doza în două părţi şi să se efectueze două administrări.

Având la bază rezultate din studii clinice, pentru ajustarea dozei este recomandat următorul ghid. În cazul unei administrări de două ori pe zi, pentru evaluarea dozei de la cină trebuie utilizate valorile glicemiei dinaintea micului dejun, iar pentru evaluarea dozei de dimineaţă, trebuie utilizate valorile glicemiei dinaintea cinei.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Valoarea glicemiei pre-prandial | Ajustarea |

| | dozei de |

| | NovoMix 30|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| < 4,4 mmol/l | < 80 mg/dL | -2 U |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 4,4 - 6,1 mmol/l| 80 - 110 mg/dL | 0 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 6,2 - 7,8 mmol/l| 111 - 140 mg/dL| +2 U |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 7,9 - 10 mmol/l | 141 - 180 mg/dL| +4 U |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| > 10 mmol/l | > 180 mg/dL | +6 U |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

Trebuie utilizate cele mai mici nivele pre-prandiale din ultimele trei zile. Doza nu trebuie crescută dacă a survenit hipoglicemia pe parcursul acestor zile. Ajustarea dozei poate fi făcută o dată pe săptămână până când este atinsă valoarea ţintă HbA\_1c.

La pacienţii cu diabet zaharat tip 1, necesarul individual de insulină este cuprins obişnuit între 0,5 şi 1,0 Unităţi/kg şi zi şi poate fi asigurat total sau parţial de NovoMix 30. Doza de NovoMix 30 se stabileşte individual, în concordanţă cu nevoile pacientului.

NovoMix 30 poate fi administrat pacienţilor vârstnici. Totuşi există o experienţă limitată privind utilizarea NovoMix 30 în asociere cu ADO la pacienţi cu vârsta peste 75 de ani.

NovoMix 30 prezintă un debut al acţiunii mai rapid decât insulina umană bifazică şi trebuie administrată, în general, imediat înainte de masă. Când este necesar, NovoMix 30 se poate administra la scurt timp după masă.

NovoMix 30 se administrează subcutanat în coapsă sau peretele abdominal. Se poate administra, de asemenea, în regiunea fesieră sau deltoidiană. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotaţie în cadrul aceleiaşi regiuni. Ca şi în cazul celorlalte insuline, durata acţiunii variază în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură şi activitatea fizică. NovoMix 30 nu se administrează niciodată intravenos.

Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacientului.

NovoMix 30 poate fi utilizat la copii şi adolescenţi începând de la vârsta de 10 ani în cazul în care insulina premixată este preferată. Pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 şi 9 ani datele clinice sunt limitate. Nu au fost efectuate studii cu NovoMix 30 la copii cu vârsta sub 6 ani.

Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulina aspart, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Contraindicaţii - Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Posologia inadecvată sau întreruperea tratamentului, îndeosebi în diabetul de tip 1 (diabet zaharat insulino-dependent) duce la hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, condiţii potenţial letale.

Omiterea unei mese sau efortul fizic excesiv, neplanificat poate duce la hipoglicemie. Comparativ cu insulina umană bifazică, NovoMix 30 poate avea un efect mai pronunţat de scădere a glicemiei până la 6 ore după injectare. În funcţie de pacient, poate fi necesară compensarea acestui fenomen prin adaptarea dozei de insulină şi/sau a aportului alimentar.

NovoMix 30 se administrează strict în funcţie de orarul meselor. De aceea, la pacienţii cu afecţiuni concomitente sau trataţi cu alte medicamente care pot întârzia absorbţia alimentelor, trebuie avut în vedere debutul rapid al acţiunii.

Modificări ale concentraţiei, mărcii (producătorul), tipului, speciei şi/sau metodei de fabricaţie) pot face necesară modificarea dozei. La pacienţii trataţi cu NovoMix 30 poate fi necesară modificarea posologiei folosită în cazul insulinei lor uzuale. Dacă este necesară modificarea dozei, aceasta se poate face de la prima doză sau în timpul primelor săptămâni sau luni de tratament.

Sarcina şi alăptarea. Experienţa clinică privind folosirea insulinei aspart în timpul sarcinii este limitată. Studiile privind efectele asupra reproducerii la animale nu au evidenţiat nici o diferenţă între insulina aspart şi insulina umană în ceea ce priveşte embriotoxicitatea sau teratogenitatea. În timpul alăptării nu există restricţii privind tratamentul cu NovoMix 30. Tratamentul cu insulină al mamelor care alăptează nu prezintă risc pentru copil. Totuşi, poate fi necesară ajustarea dozei de NovoMix 30.

Asocierea NovoMix 30 cu pioglitazonă trebuie avută în vedere numai după o evaluare clinică a riscului pacientului de dezvoltare a unor semne sau simptome legate de retenţia de lichide. Tratamentul cu NovoMix 30 trebuie iniţiat cu atenţie prin stabilirea treptată a celei mai mici doze necesare atingerii controlului glicemic.

Reacţii adverse

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează NovoMix sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulina, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină şi de aceea, pe durata intensificării dozajului, este necesară o atenţie specială

Reacţiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacţie şi prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacţii la locul de injectare sunt minore şi tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.

DCI: TIAZOLINDIONE

Protocoale terapeutice pentru Rosiglitazonum şi Pioglitazonum

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

1. În monoterapie:

- la pacienţii cu DZ tip 2 şi insulinorezistenţă importantă, care nu tolerează metforminul sau la care este contraindicat, şi la care valoarea HbA1c este >/= 7%, deşi măsurile de respectare a stilului de viaţă au fost aplicate şi respectate de cel puţin 3 luni.

Insulinorezistenţa importantă este sugerată de:

- IMC (indice de masă corporală) >/= 30 kg/mp

- CA (circumferinţa abdominală) > 94 cm la bărbaţi şi > 80 cm la femei

- alte elemente ale sindromului metabolic.

2. În terapie orală dublă, în asociere cu:

- metformin, la pacienţii cu glicemia insuficient controlată, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în doza maximă tolerată (valoarea HbA1c > 7%)

- un derivat de sulfoniluree la pacienţii care prezintă intoleranţă la metformin sau pentru care metforminul este contraindicat, glicemia fiind insuficient controlată, deşi măsurile de respectare a stilului de viaţă şi administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doză maximă tolerată, au fost aplicate de cel puţin 3 luni. (valoarea HbA1c >/= 7%).

3. În terapia orală triplă

- la pacienţii cu DZ tip 2 şi insulinorezistenţă importantă la care, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în asociere cu derivaţi de sulfoniluree, în doze maxime tolerate, valoarea HbA1c >/= 7%.

4. Pioglitazona este, de asemenea, indicată în combinaţie cu insulina, la pacienţii cu DZ tip 2 şi insulinorezistenţă importantă, care nu tolerează metforminul sau la care este contraindicat şi la care HbA1c este >/= 7%, în ciuda măsurilor de modificare a stilului de viaţă şi a administrării unei insulinoterapii în doze adecvate, pe o perioadă de minim 3 luni. Insulina poate fi adăugată terapiei cu rosiglitazona doar în cazuri excepţionale şi sub monitorizare atentă.

5. În orice alt caz în care, în opinia medicului curant, starea clinică a pacientului impune administrarea de tiazolidindione.

II. Doze

Rosiglitazona: 4 mg/zi şi, în caz de neatingere a ţintei (HbA1c < 7%), după 3 luni doza se poate creşte la 8 mg/zi.

Pioglitazona: 15 - 30 mg/zi şi, în caz de neatingere a ţintei după 3 luni (HbA1c < 7%), doza se poate creşte la 45 mg/zi.

III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficienţa terapiei trebuie evaluată la intervale regulate, de 1 - 3 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun şi postprandiale (acolo unde este posibil, şi a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse). La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.

4. După atingerea şi menţinerea ţintelor terapeutice se va testa posibilitatea menţinerii acestora în condiţiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.

IV. Contraindicaţii

1. hipersensibilitate cunoscută la rosiglitazonă, pioglitazonă sau la oricare dintre excipienţii comprimatului

2. insuficienţă cardiacă NYHA I - IV

3. insuficienţă hepatică

4. afecţiuni hepatice active cu transaminaze > 2,5 X valorile normale

5. sarcină şi alăptare

6. cetoacidoză diabetică, acidoză lactică, comă diabetică hiprosmolară

V. Precauţii

Boala cardiacă ischemică

Rosiglitazonă impune prudenţă la pacienţii cu boală cardiacă ischemică. Sunt disponibile date limitate din studiile clinice la pacienţii cu boala cardiacă ischemică şi/sau boala arterială periferică. De aceea, ca măsură de precauţie, nu este recomandată utilizarea rosiglitazonei la aceşti pacienţi, în special la cei cu simptome de ischemie cardiacă putând creşte riscul de accidente coronariene acute.

Retenţia hidrică şi insuficienţa cardiacă

TZD (tiazolindionele) pot determina retenţie hidrică care poate exacerba sau declanşa semnele sau simptomele de insuficienţă cardiacă congestivă. Tratamentul cu TZD trebuie întrerupt dacă survine orice deteriorare a funcţiei cardiace. La pacienţii cu risc de insuficienţă cardiacă (infarct în antecedente, CIC) se va începe tratamentul cu doze minime şi se va urmări retenţia de lichide.

Monitorizarea funcţiei hepatice

La toţi pacienţii trebuie măsurate valorile serice ale enzimelor hepatice înaintea începerii tratamentului cu TZD şi ulterior periodic, în funcţie de considerentele clinice. Tratamentul cu TZD nu trebuie iniţiat la pacienţii cu o valoare serică iniţială crescută a enzimelor hepatice (ALT > 2,5 ori peste limita superioară a valorilor normale) sau cu oricare altă manifestare de boală hepatică. Dacă în timpul tratamentului cu TZD ALT este crescut > 3 ori peste limita superioară a valorilor normale, valoarea enzimelor trebuie recontrolată cât mai curând posibil. În cazul în care valoarea ALT rămâne > 3 ori peste limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt.

Tulburări oculare

Există posibilitatea apariţiei edemului macular la TZD; dacă pacienţii raportează tulburări de vedere se impune consult de specialitate.

Creşterea greutăţii corporale: greutatea pacientului trebuie determinată periodic.

Anemia

Tratamentul cu TZD este asociat cu scăderea hemoglobinei în funcţie de doză. La pacienţii cu valori mici ale hemoglobinei înaintea începerii tratamentului cu TZD, există risc crescut de anemie în timpul administrării medicamentului.

Hipoglicemia

La pacienţii cărora li se administrează TZD în terapie dublă sau triplă cu un derivat de sulfoniluree sau cu insulină există riscul de hipoglicemie în funcţie de doză şi este necesară reducerea dozei de sulfoniluree sau de insulină.

Tulburări osoase: incidenţă crescută a fracturilor (la nivelul piciorului, mâinii şi braţului) la pacienţii de sex feminin trataţi cu tiazolindione.

Altele

La pacientele cu anovulaţie, datorită scăderii rezistenţei la insulină de TZD este posibilă reluarea ovulaţiei, cu riscul sarcinii. Rosiglitazona trebuie utilizată cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min). Pioglitazona nu impune scăderea dozelor dacă clearance-ul la creatinină este > 4 ml/min). Nu se vor folosi TZD la pacienţii dializaţi. Comprimatele AVANDIA ŞI ACTOS conţin lactoză şi de aceea nu trebuie administrate la pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză - galactoză.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet.

DCI: ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM)

Substanţa activă: un comprimat filmat conţine acid alfa-lipoic 600 mg.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Thiogamma 600 oral este indicat pentru tratamentul tulburărilor senzitive din polineuropatia diabetică.

II. Doze şi mod de administrare

La adulţi, în cazul tulburărilor senzitive din polineuropatie diabetică, doza recomandată este de 600 mg acid alfa-lipoic (un comprimat filmat Thiogamma 600 oral) pe zi.

Modul şi durata de administrare

Medicamentul poate fi administrat independent de mese, cu suficient lichid.

(Deoarece acidul alfa-lipoic interacţionează cu alimentele, se recomandă administrarea medicamentului a jeun, pentru a îmbunătăţi absorbţia).

Deoarece polineuropatia diabetică este o boală cronică, poate fi necesar tratament cronic. Decizia asupra fiecărui caz trebuie să aparţină medicului care tratează pacientul.

III. Contraindicaţii

Thiogamma 600 oral este contraindicat la pacienţii cu hipersensibilitate cunoscută la acid alfa-lipoic sau la oricare dintre excipienţii produsului.

IV. Atenţionări şi precauţii speciale

La copii şi adolescenţi nu se recomandă tratamentul cu Thiogamma 600 oral, deoarece nu există experienţă clinică pentru aceste grupe de vârstă. Deoarece nu sunt disponibile date cu privire la siguranţa administrării Thiogamma 600 oral în timpul sarcinii, se recomandă ca pacienta, după apariţia sarcinii, să nu continue să utilizeze Thiogamma 600 oral decât la recomandarea medicului. Nu se cunoaşte dacă acidul alfa-lipoic se excretă în laptele matern. De aceea, Thiogamma 600 oral nu trebuie administrat niciodată în timpul alăptării.

Interacţiuni cu alte produse medicamentoase, alte interacţiuni

Nu se poate exclude faptul că administrarea concomitentă a Thiogamma 600 oral poate diminua efectului cisplatinei. Efectul insulinei şi antidiabeticelor orale de scădere a glicemiei crescute, poate fi potenţat. De aceea, se recomandă un control glicemic repetat, mai ales la începutul terapiei cu acid alfa-lipoic. În cazuri izolate, poate fi necesară scăderea dozei de insulină, respectiv de antidiabetice orale, pentru a evita apariţia hipoglicemiilor.

În timpul tratamentului cu Thiogamma 600 oral este contraindicat consumul de alcool etilic, deoarece alcoolul etilic şi metaboliţii acestuia scad efectul terapeutic al acidului alfa-lipoic.

V. Reacţii adverse

Până în prezent nu s-au raportat reacţii adverse după administrarea de preparate medicamentoase care conţin acid alfa-lipoic. Totuşi, reacţiile adverse care sunt cunoscute că apar după administrare intravenoasă nu poate fi exclusă cu certitudine în relaţia administrării acestor comprimate filmate. Ocazional, după administrarea rapidă în perfuzie pot să apară cefalee, dispnee, care ulterior dispar spontan. La locul de puncţie sau sistemic, pot să apară reacţii alergice cu urticarie şi erupţii cutanate locale sau chiar şoc. În cazuri izolate, după administrarea intravenoasă a medicamentului, s-au observat crampe musculare, diplopie, purpură şi trombocitopatii. În cazuri izolate, datorită creşterii utilizării glucozei, pot să apară hipoglicemii.

**#M5**

***VI. Prescriptori***

*Iniţierea terapiei se face de către medicii din specialitatea diabet zaharat, nutriţie şi boli metabolice; continuarea terapiei se poate face de către medicii de familie pe baza scrisorii medicale, pe o durată de maxim 3 luni.*

**#B**

DCI: SITAGLIPTINUM

Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 (DPP4) sunt recomandate pentru farmacoterapia DZ tip 2, fiind menţionate atât în consensul ADA/EASD din 2008, cât şi în recomandările ADA 2008. Ghidul pentru tratamentul hiperglicemiei postprandiale elaborat de IDF în 2007 include sitagliptina în lista antihiperglicemiantelor indicate pentru controlul glicemiei postprandiale. Având în vedere absenţa efectelor adverse cardiovasculare, se recomandă utilizarea incretinelor în tratamentul antihiperglicemiant al pacienţilor cu DZ tip 2 şi boala coronariană sau insuficienţa cardiacă.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 (DPP4)

Sunt indicaţi în tratamentul diabetului zaharat de tip 2:

- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, în asociere cu metformin, când dieta şi exerciţiul fizic plus metforminul doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat

- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree, când dieta şi exerciţiul fizic plus sulfonilureea în monoterapie la doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat şi când metforminul nu poate fi utilizat datorită contraindicaţiilor sau intoleranţei.

- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree şi metformin, când dieta şi exerciţiul fizic plus terapia duală cu aceste medicamente nu realizează un control glicemic adecvat.

- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, în asociere cu agonişti PPAR\_gamma când dieta şi exerciţiul fizic plus agoniştii PPAR\_gamma în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat.

II. Doze şi mod de administrare

Doza de sitagliptina este de 100 mg, o dată pe zi. Se menţine doza de metformin sau de agonist PPAR\_gamma, iar sitagliptinul se administrează concomitent. În cazul în care sitagliptina este administrat în asociere cu o sulfoniluree, trebuie avută în vedere utilizarea unei doze mai mici de sulfoniluree, pentru a diminua riscul hipoglicemiei. În cazul în care este omisă o doză de sitagliptină, aceasta trebuie administrată imediat după ce pacientul îşi aminteşte. Nu trebuie administrată o doză dublă în aceeaşi zi.

III. Monitorizarea tratamentului:

- de către specialist diabetolog, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici şi paraclinici;

- clinic: toleranţă individuală, indici antropometrici, semne/simptome de reacţie alergică, semne/simptome de hipoglicemie, examen clinic complet;

- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie a jeun şi postprandială în funcţie de fiecare caz în parte, HbA1c la iniţierea tratamentului şi la 3 luni, ulterior la schimbarea dozelor sau a schemei de tratament, parametrii lipidici), parametrii funcţiei renale înainte de iniţierea tratamentului şi periodic ulterior.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

1. Generale Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 nu trebuie utilizaţi la pacienţi cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

2. Hipoglicemia în cazul utilizării în asociere cu un alt antidiabetic oral

În studiile clinice în care s-au administrat inhibitori dipeptidil-peptidazei 4 în monoterapie şi în asociere cu medicamente care nu sunt cunoscute ca determinând hipoglicemie (de exemplu, metformin sau pioglitazonă), frecvenţa apariţiei hipoglicemiilor a fost similară cu cele raportate la pacienţii la care s-a administrat placebo. În cazul asocierii inhibitorilor dipeptidil-peptidazei 4 (sitagliptina) cu sulfonilureice se impune reducerea dozei de sulfoniluree.

3. Pacienţi cu insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei de sitagliptină la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance al creatininei [CICr] >/= 50 ml/min). La pacienţii cu insuficienţă renală moderată sau severă, experienţa din studiile clinice cu sitagliptină este limitată. De aceea, nu este recomandată utilizarea sitagliptinei la acest grup de pacienţi.

4. Pacienţi cu insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată. Sitagliptina nu a fost evaluată la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

5. Copii şi adolescenţi

Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 nu sunt recomandat la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranţa şi eficacitatea medicamentului.

6. Sarcina şi alăptarea

Nu există date adecvate privind utilizarea inhibitorilor dipeptidil-peptidazei 4 la femeile gravide şi în cursul alăptării.

VI. Efecte adverse:

- cefalee;

- susceptibilitate crescută pentru infecţii la nivelul căilor aeriene superioare.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu gliptine va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Medici prescriptori: specialişti în Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice.

DCI: INSULINUM DETEMIR

Levemir este un analog de insulină cu acţiune prelungită utilizat ca insulină bazală. O unitate de insulină detemir (obţinută prin tehnologie ADN recombinant pe Saccharomyces cerevisiae) conţine 0,142 mg insulină detemir anhidră. O unitate (U) de insulină detemir corespunde la o unitate internaţională (UI) de insulină umană. Studiile la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 trataţi cu insulină bazală în asociere cu antidiabetice orale au demonstrat că, controlul glicemic (HbA\_1c) cu Levemir este comparabil cu cel realizat de alte insuline bazale fiind asociat cu o creştere în greutate mai mică.

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina detemir

Adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 6 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

II. Doze şi mod de administrare:

1. Tratamentul cu Levemir în asociere cu antidiabetice orale se recomandă a fi iniţiat cu o doză de 10 U sau 0,1 - 0,2 U/kg, administrată o dată pe zi. Doza de Levemir trebuie ajustată în concordanţă cu necesităţile pacientului. Pe baza rezultatelor obţinute din studii, se recomandă următoarea schemă de tratament:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Valorile medii autodeterminate ale | Ajustarea dozei|

| glicemiei a jeun | de Levemir |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| > 10,0 mmol/l (180 mg/dl) | +8 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 9,1 - 10,0 mmol/l (163 - 180 mg/dl) | +6 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 8,1 - 9,0 mmol/l (145 - 162 mg/dl) | +4 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 7,1 - 8,0 mmol/l (127 - 144 mg/dl) | +2 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 6,1 - 7,0 mmol/l (109 - 126 mg/dl) | +2 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Pentru o singură determinare a glicemiei | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 3,1 - 4,0 mmol/l (56 - 72 mg/dl) | -2 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| < 3,1 mmol/l (< 56 mg/dl) | -4 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

2. Când se utilizează ca parte a unei terapii insulinice de tip bolus bazal, Levemir trebuie administrat o dată sau de două ori pe zi, în concordanţă cu necesităţile pacientului. Dozele Levemir trebuie ajustate individual. La pacienţii care necesită două doze zilnice pentru optimizarea controlului glicemiei, doza de seară poate fi administrată seara sau înainte de culcare.

3. Înlocuirea altor insuline cu acţiune prelungită sau intermediară cu Levemir, poate necesita ajustarea dozei şi a momentului administrării. Ca în cazul tuturor insulinelor, monitorizarea atentă a glicemiei este recomandată în timpul înlocuirii şi în timpul primelor săptămâni după aceasta.

4. Poate fi necesară ajustarea tratamentului antidiabetic concomitent (doza şi/sau momentul administrării antidiabeticelor orale sau a insulinelor cu acţiune scurtă/rapidă asociate).

5. Ca în cazul tuturor insulinelor, la vârstnici şi la pacienţii cu afectare renală sau hepatică, monitorizarea glicemiei trebuie intensificată şi dozele de insulină detemir ajustate în funcţie de necesităţile individuale.

6. Levemir se administrează subcutanat prin injectare la nivelul coapsei, peretelui abdominal sau regiunii deltoidiene. Ca în cazul insulinelor umane, viteza şi nivelul absorbţiei insulinei detemir pot fi mai mari atunci când se administrează s.c. la nivelul abdomenului sau regiunii deltoidiene, decât atunci când este administrată la nivelul coapsei. Prin urmare, locurile de injectare trebuie schimbate în cadrul aceleiaşi regiuni anatomice.

III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulina detemir, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la insulina detemir sau la oricare dintre excipienţi

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

1. Levemir nu trebuie administrat intravenos, deoarece aceasta poate determina hipoglicemii severe. Trebuie evitată administrarea intramusculară.

2. Dacă Levemir este amestecat cu alte preparate insulinice, profilul de acţiune al uneia sau al ambelor componente se va modifica. Amestecarea Levemir cu analogi de insulină cu acţiune rapidă, de exemplu insulină aspart, are ca rezultat un profil de acţiune cu un efect maxim mai scăzut şi mai întârziat comparativ cu cel al injectării separate. De aceea, amestecarea insulinei cu acţiune rapidă şi a Levemir trebuie evitată.

3. Sarcina şi alăptarea. Nu există experienţă clinică în ceea ce priveşte administrarea de insulină detemir în timpul sarcinii şi alăptării.

VI. Reacţii adverse

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Levemir sunt în principal dependente de doză şi datorate efectului farmacologic al insulinei. Hipoglicemia este o reacţie adversă frecventă. Poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Reacţiile la locul de injectare sunt întâlnite mai frecvent în timpul tratamentului cu Levemir, decât în timpul tratamentului cu insulină umană. Aceste reacţii includ eritem, inflamare, contuzie, tumefacţie şi prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacţii la locul de injectare sunt minore şi tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.

DCI: INSULINUM GLARGINE

Insulina glargin (Lantus(R)) este un analog de insulină umană cu durată lungă de acţiune produs prin tehnologia ADN-ului recombinant pe tulpini de Escherichia coli (K12). Fiecare ml conţine insulină glargin 100 Unităţi (echivalent cu 3,64 mg insulină).

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina glargina

Adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 6 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

II. Doze şi mod de administrare

1. Lantus(R) trebuie administrat o dată pe zi, oricând în timpul zilei, însă la aceeaşi oră în fiecare zi.

2. La copii cu vârsta de 6 ani sau peste, eficacitatea şi siguranţa Lantus(R) au fost demonstrate numai în cazul în care se administrează seara.

3. În caz de control insuficient al glicemiei sau de tendinţă la episoade hiper- sau hipoglicemice, înainte de a lua în considerare ajustarea dozei, trebuie verificate complianţa pacientului la regimul de tratament prescris, locurile de injectare, corectitudinea tehnicii de injectare şi toţi ceilalţi factori relevanţi.

4. Nu există diferenţe relevante clinic ale concentraţiei plasmatice a insulinei sau ale valorilor glicemiei după injectarea Lantus(R) în regiunea abdominală, deltoidiană sau a coapsei. În cadrul aceleiaşi regiuni, locurile injectării trebuie alternate de la o injecţie la alta.

5. Lantus(R) se administrează pe cale subcutanată.

6. Lantus nu trebuie administrat intravenos. Durata prelungită de acţiune a Lantus(R) este dependentă de injectarea sa în ţesutul subcutanat. Administrarea intravenoasă a dozei uzuale subcutanate poate determina hipoglicemie severă.

7. Dozele şi momentul administrării Lantus(R) trebuie adaptate individual. La pacienţii cu diabet zaharat tip 2, Lantus poate fi administrat şi în asociere cu antidiabetice orale.

Stabilirea dozei de insulină şi a algoritmului de ajustare a acesteia se va face de către medicul specialist diabetolog pentru fiecare pacient în parte în funcţie de necesarul de insulină stabilit pe baza evaluării clinico-biochimice, a obiectivelor de tratament stabilite şi a prezenţei concomitente şi a altor măsuri terapeutice.

Din punct de vedere al regimurilor de titrare a dozei, studiile clinice efectuate în diabetul zaharat tip 2 au evidenţiat două modalităţi practice şi eficiente de ajustare a dozei şi anume:

- Algoritmul Treat-To-Target: Doza de start pentru Lantus(R) (insulina glargina) este de 10 UI/zi şi se ajustează săptămânal în funcţie de media valorilor glicemiei din ultimele 3 zile, obiectivul fiind obţinerea unei glicemii bazale mai mici sau egale cu 100 mg/dL. Ajustarea dozelor se va face conform recomandărilor din tabelul ataşat:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Media glicemiilor bazale determinate| Ajustarea dozei|

| prin automonitorizare | de Lantus(R) |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| > 180 mg/dL | +8 UI |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 140 - 180 mg/dL | +6 UI |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 120 - 140 mg/dL | +4 UI |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 100 - 120 mg/dL | +2 UI |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

- Algoritmul LANMET: Doza de start pentru Lantus(R) (insulina glargina) este de 10 UI/zi şi se ajustează la fiecare 3 zile, crescând doza cu 2 UI de insulină glargină (+ 2 UI) dacă media glicemiilor din ultimele 3 zile este mai mare de 100 mg/dL.

8. Când se schimbă un regim terapeutic care conţine o insulină cu acţiune intermediară sau de lungă durată cu un regim terapeutic care conţine Lantus(R), pot fi necesare modificarea dozei de insulină bazală şi ajustarea tratamentului antidiabetic concomitent (doza şi momentul administrării suplimentare de insuline regular sau analogi de insulină cu acţiune rapidă sau doza de antidiabetice orale). Pentru a reduce riscul de hipoglicemie nocturnă sau matinală precoce, pacienţii care au schimbat un regim terapeutic de insulină bazală cu insulina NPH de două ori pe zi, cu un regim terapeutic cu Lantus o dată pe zi, trebuie să reducă doza zilnică de insulină bazală cu 20 - 30% în primele săptămâni de tratament. În timpul primelor săptămâni, această reducere trebuie compensată, cel puţin parţial, prin creşterea dozei de insulină injectată la ora mesei, după această perioadă regimul terapeutic trebuie adaptat în mod individualizat. Ca şi în cazul altor analogi de insulină, pacienţii care necesită doze mari de insulină datorită prezenţei anticorpilor anti-insulină umană pot să manifeste un răspuns la insulină mai bun cu Lantus(R).

III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulina glargin, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la insulina glargin sau la oricare dintre excipienţi.

IV. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Datorită experienţei limitate, eficacitatea şi siguranţa Lantus nu au putut fi stabilite la copii cu vârsta sub 6 ani, la pacienţii cu insuficienţă hepatică sau la pacienţii cu insuficienţă renală moderată/severă.

Sarcina şi alăptarea.

Pentru insulina glargin nu sunt disponibile date clinice din studii controlate privind utilizarea sa la în cursul sarcinii şi alăptării.

VI. Reacţii adverse

Hipoglicemia, în general cea mai frecventă reacţie adversă la tratamentul cu insulina, poate să apară dacă doza de insulină este prea mare în raport cu necesarul de insulină. Momentul apariţiei hipoglicemiei depinde de profilul de acţiune al insulinelor utilizate şi, de aceea, se modifică atunci când se schimbă regimul terapeutic. Datorită furnizării mai prelungite de insulină bazală de către Lantus, este mai puţin de aşteptat o hipoglicemie nocturnă şi mai mult de aşteptat o hipoglicemie matinală precoce. Se recomandă prudenţă deosebită şi sporirea supravegherii glicemiei la pacienţii la care episoadele hipoglicemice pot avea o relevanţă clinică particulară, cum sunt cei cu stenoză semnificativă a arterelor coronare sau a vaselor cerebrale (risc de complicaţii cardiace sau cerebrale ale hipoglicemiei), precum şi la cei cu retinopatie proliferativă, mai ales dacă nu au fost trataţi prin fotocoagulare (risc de amauroză tranzitorie consecutivă hipoglicemiei)

Reacţii la locul injectării.

Aceste reacţii includ eritem, durere, prurit, urticarie, edem sau inflamaţie. Cele mai multe reacţii minore la insuline la nivelul locului de administrare se remit, de regulă, în decurs de câteva zile până la câteva săptămâni.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă în diabet sau medici desemnaţi.

DCI: COMBINAŢII (PIOGLITAZONUM + METFORMIN)

Substanţa activă: fiecare comprimat conţine pioglitazonă 15 mg (sub formă de clorhidrat) şi clorhidrat de metformină 850 mg.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Competact este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu diabet zaharat de tip 2, mai ales al celor supraponderali, care nu pot obţine un control suficient al glicemiei numai cu doza maxim tolerată de metformină administrată pe cale orală.

II. Doze şi mod de administrare

1. Doza obişnuită de Competact este de 30 mg/zi pioglitazonă plus 1700 mg/zi clorhidrat de metformină (această doză se obţine cu un comprimat de Competact 15 mg/850 mg, administrat de două ori pe zi). Înainte ca pacientului să i se administreze Competact trebuie luată în considerare creşterea treptată a dozei de pioglitazonă (adăugată dozei optime de metformină). Dacă este adecvat din punct de vedere clinic, se poate lua în considerare trecerea directă de la monoterapia cu metformină la Competact.

2. Administrarea de Competact în timpul mesei sau imediat după aceea poate reduce simptomele gastrointestinale asociate cu metformină.

III. Contraindicaţii

Competact este contraindicat la pacienţii cu:

- Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi

- Insuficienţă cardiacă sau antecedente de insuficienţă cardiacă (stadiile NYHA de la I la IV)

- Boală cronică sau acută, care ar putea determina hipoxie tisulară, cum ar fi insuficienţă cardiacă sau respiratorie, infarct miocardic recent, şoc

- Insuficienţă hepatică

- Intoxicaţie acută cu alcool, alcoolism

- Cetoacidoză diabetică sau precomă diabetică

- Insuficienţă sau disfuncţie renală (clearance-ul creatininei < 60 ml/min).

- Afecţiuni acute cu potenţial de deteriorare a funcţiei renale, cum ar fi:

- Deshidratare

- Infecţie severă

- Şoc

- Administrare intravasculară de substanţe de contrast cu iod

- Alăptare

IV. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficienţa terapiei trebuie probată la intervale regulate de 1 - 3 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun şi postprandială (acolo unde este posibil şi a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse). La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

1. Acidoza lactică: acidoza lactică este o complicaţie metabolică foarte rară, dar gravă, care poate apărea în urma acumulării de metformină.

2. Funcţia renală: deoarece metformina este excretată prin rinichi, concentraţiile serice de creatinină trebuie determinate periodic:

- cel puţin o dată pe an la pacienţii cu funcţie renală normală

- cel puţin de două până la patru ori pe an la pacienţii cu concentraţii serice de creatinină la limita superioară a valorilor normale şi la persoanele vârstnice

3. Intervenţia chirurgicală: Deoarece Competact conţine clorhidrat de metformină, tratamentul trebuie întrerupt cu 48 de ore înainte de o intervenţie chirurgicală la alegerea pacientului, cu anestezie generală, şi de regulă nu trebuie reluat mai devreme de 48 de ore după aceea.

4. Administrarea unei substanţe de contrast care conţine iod: Administrarea intravasculară a unor substanţe de contrast care conţin iod, în cadrul investigaţiilor radiologice, poate determina insuficienţă renală. De aceea, datorită substanţei active metformina, administrarea de Competact trebuie întreruptă înainte de efectuarea analizei respective, sau la momentul efectuării analizei, şi nu trebuie reluată mai devreme de 48 de ore după aceea şi numai după ce funcţia renală a fost reevaluată şi s-a constatat că este normală.

5. Retenţia de lichide şi insuficienţa cardiacă: pioglitazona poate determina retenţie de lichide, care poate exacerba sau precipita insuficienţa cardiacă. Când sunt trataţi pacienţi care au cel puţin un factor de risc pentru dezvoltarea insuficienţei cardiace congestive (de exemplu infarct miocardic în antecedente sau boală arterială coronariană simptomatică), medicii trebuie să iniţieze tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă şi să crească doza gradat. Deoarece insulina şi pioglitazona sunt asociate cu retenţia de lichide, administrarea concomitentă de insulină şi Competact poate creşte riscul de edem. Administrarea de Competact trebuie întreruptă dacă apar orice semne de deteriorare a statusului cardiac.

6. Monitorizarea funcţiei hepatice: se recomandă ca pacienţii trataţi cu Competact să fie periodic monitorizaţi din punct de vedere a valorilor enzimelor hepatice. La toţi pacienţii, valorile enzimelor hepatice trebuie verificate înainte de începerea tratamentului cu Competact. Tratamentul cu Competact nu trebuie început la pacienţii cu valori iniţiale crescute ale enzimelor hepatice (ALAT > 2,5 X limita superioară a valorilor normale) sau care prezintă oricare alte semne de boală hepatică. După începerea tratamentului cu Competact, se recomandă ca valorile enzimelor hepatice să fie monitorizate periodic, în funcţie de recomandarea medicului. În cazul în care în timpul tratamentului cu Competact valorile ALAT sunt de 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale, valorile enzimelor hepatice trebuie verificate din nou cât mai curând posibil. Dacă valorile ALAT rămân > 3 X limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt. În cazul în care se observă apariţia icterului, tratamentul medicamentos trebuie întrerupt.

7. Creşterea în greutate: În cadrul studiilor clinice efectuate cu pioglitazonă, au existat dovezi de creştere în greutate dependentă de doză, care poate fi datorată acumulării de ţesut adipos şi în unele cazuri asociată cu retenţia de fluide. În unele cazuri creşterea în greutate poate fi un simptom al insuficienţei cardiace; prin urmare, greutatea trebuie ţinută sub supraveghere atentă.

8. Hipoglicemia: Pacienţii cărora li se administrează pioglitazonă în dublă asociere cu o sulfoniluree pot prezenta risc de hipoglicemie dependentă de doză şi, o scădere a dozei de sulfoniluree poate fi necesară.

9. Tulburările oculare: S-au raportat cazuri de primă apariţie sau de agravare a edemului macular diabetic cu scăderea acuităţii vizuale la tiazolidinedione, inclusiv pioglitazona.

10. Ovarele polichistice: Ca urmare a îmbunătăţirii acţiunii insulinei, tratamentul cu pioglitazonă la pacientele cu ovare polichistice poate determina reluarea ovulaţiei.

11. Altele: Riscul de fractură trebuie avut în vedere în cazul femeilor cărora li se administrează pioglitazonă în cadrul unui tratament pe perioadă îndelungată. Competact nu trebuie utilizat în timpul sarcinii şi la femeile aflate în perioada fertilă care nu folosesc metode de contracepţie. Nu se cunoaşte dacă alăptarea determină expunerea copilului mic la medicament. De aceea, Competact nu trebuie utilizat de către femeile care alăptează.

VI. Reacţii adverse

Nu s-au efectuat studii clinice terapeutice cu Competact comprimate; cu toate acestea, s-a demonstrate bioechivalenţa Competact, constând din administrarea concomitentă de pioglitazonă şi metformină. Reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii: tulburări hematologice şi limfatice (anemie), tulburări oculare, tulburări gastro-intestinale, tulburări metabolice şi de nutriţie (creştere în greutate) tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv (artralgie), tulburări renale şi ale căilor urinare (hematurie).

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet.

DCI: COMBINAŢII (ROSIGLITAZONUM + METFORMIN)

Substanţa activă: fiecare comprimat conţine rosiglitazonă 1, 2 sau 4 mg (sub formă de maleat de rosiglitazonă) şi clorhidrat de metformină 500 mg (corespunzător la metformină 390 mg) sau 1000 mg.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

AVANDAMET este indicat în tratamentul pacienţilor cu diabet zaharat de tip 2, în special al pacienţilor supraponderali:

- la care nu poate fi controlată adecvat glicemia prin administrarea de metformină în monoterapie în doză maximă tolerată pe cale orală;

- în terapie orală triplă cu derivaţi de sulfoniluree, la pacienţii cu control glicemic insuficient în ciuda terapiei orale duble cu doza maximă tolerată de metformină şi un derivat de sulfoniluree.

II. Doze şi mod de administrare

Doza uzuală iniţială de AVANDAMET este de 4 mg pe zi rosiglitazonă plus 2000 mg pe zi clorhidrat de metformină. După 8 săptămâni de tratament, doza de rosiglitazonă poate fi crescută la 8 mg pe zi, dacă este necesar un control mai bun al glicemiei. Doza maximă zilnică recomandată de AVANDAMET este de 8 mg rosiglitazonă plus 2000 mg clorhidrat de metformină.

În cazul în care este considerat adecvat clinic, tratamentul cu AVANDAMET poate fi început imediat după tratamentul cu metformină în monoterapie.

Terapia orală triplă (rosiglitazonă, metformină, sulfoniluree)

- Pacienţii trataţi cu metformină şi sulfoniluree: când este cazul, tratamentul cu AVANDAMET poate fi iniţiat la o doză de 4 mg pe zi de rosiglitazonă, cu doza de metformină care să substituie doza deja administrată. Creşterea dozei de rosiglitazonă la 8 mg pe zi trebuie efectuată cu prudenţă, după o evaluare clinică adecvată în scopul determinării riscului pacientului de a dezvolta reacţii adverse corelate cu retenţia hidrică

- Pacienţii care utilizează tripla terapie: când este cazul, AVANDAMET poate substitui rosiglitazonă şi metformină deja administrate.

Administrarea AVANDAMET în timpul mesei sau imediat după masă poate reduce simptomele gastro-intestinale asociate cu administrarea metforminei.

III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficienţa terapiei trebuie evaluată la intervale regulate, de 1 - 3 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun şi postprandiale (acolo unde este posibil, şi a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse). La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.

4. După atingerea şi menţinerea ţintelor terapeutice se va testa posibilitatea menţinerii acestora în condiţiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.

IV. Contraindicaţii

AVANDAMET este contraindicat la pacienţii cu:

- hipersensibilitate la rosiglitazonă, clorhidrat de metformină sau la oricare dintre excipienţi

- insuficienţă cardiacă sau antecedente de insuficienţă cardiacă (stadii NYHA I - IV)

- un sindrom coronarian acut (angină instabilă, IMA NonST şi IMA ST)

- afecţiuni acute sau cronice care pot determina hipoxie tisulară cum sunt:

1. insuficienţă cardiacă sau respiratorie

2. infarct miocardic recent

3. şoc

- insuficienţă hepatică

- intoxicaţie acută cu alcool, alcoolism

- cetoacidoză diabetică sau pre-comă diabetică

- insuficienţă renală sau disfuncţie renală, de exemplu valori ale creatininemiei > 135 micromolimoli/l la bărbaţi şi > 110 micromolimoli/l la femei şi/sau clearance al creatininei < 70 ml/min

- afecţiuni acute care au potenţialul de a altera funcţia renală, cum sunt:

1. deshidratare

2. infecţie severă

3. şoc

- administrare intravasculară a substanţelor de contrast iodate

- alăptare.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

1. Acidoza lactică. Acidoza lactică este o complicaţie metabolică foarte rară, dar severă, care poate să apară datorită acumulării metforminei.

2. Funcţia renală. Deoarece metformina este excretată prin rinichi, valorile creatininemiei trebuie măsurate periodic:

- cel puţin o dată pe an la pacienţii cu funcţie renală normală

- cel puţin de două sau patru ori pe an la pacienţii cu valori ale creatininemiei.

3. Intervenţii chirurgicale

Deoarece AVANDAMET conţine clorhidrat de metformină, tratamentul trebuie întrerupt cu 48 ore înaintea unei intervenţii chirurgicale programate cu anestezie generală şi, de obicei, nu trebuie reluat mai devreme de 48 ore după aceasta.

4. Administrarea substanţelor de contrast iodate

Administrarea intravasculară a substanţelor de contrast iodate în cadrul examinărilor radiologice poate determina insuficienţă renală. Astfel, datorită substanţei active, metformină, tratamentul cu AVANDAMET trebuie întrerupt înainte de sau la momentul testului şi nu va fi reluat mai devreme de 48 ore, numai după ce funcţia renală a fost reevaluată şi în cazul în care aceasta rămâne normală.

5. Retenţia hidrică şi insuficienţa cardiacă

Tiazolidindionele pot determina retenţie hidrică care poate exacerba sau declanşa semne sau simptome de insuficienţă cardiacă congestivă. Rosiglitazona poate determina retenţie hidrică dependentă de doză. Toţi pacienţii, îndeosebi cei cărora li se administrează concomitent terapie cu insulină, dar şi cu sulfoniluree, cei cu risc de insuficienţă cardiacă şi cei cu rezervă cardiacă mică, trebuie monitorizaţi cu privire la semnele şi simptomele de reacţii adverse corelate cu retenţia hidrică, inclusiv creşterea greutăţii corporale şi insuficienţa cardiacă. Tratamentul cu AVANDAMET trebuie întrerupt dacă survine orice deteriorare a funcţiei cardiace. Utilizarea AVANDAMET în asociere cu o sulfoniluree sau insulină poate determina creşterea riscului de retenţie hidrică şi insuficienţă cardiacă. În luarea deciziei de a începe administrarea AVANDAMET în asociere cu o sulfoniluree trebuie să se ia în considerare terapii alternative. Se recomandă creşterea monitorizării pacientului dacă AVANDAMET este administrat în asociere în special cu insulina, dar şi cu o sulfoniluree.

6. Cardiopatia ischemică

Datele disponibile indică faptul că tratamentul cu rosiglitazona poate fi asociat cu un risc crescut de apariţie a evenimentelor cardiace ischemice. Sunt disponibile date limitate din studiile clinice la pacienţii cu boală cardiacă ischemică şi/sau boală arterială periferică. De aceea, ca măsură de precauţie, nu este recomandată utilizarea rosiglitazonei la aceşti pacienţi, în special la cei cu simptome de ischemie cardiacă.

7. Monitorizarea funcţiei hepatice

La toţi pacienţii, trebuie măsurate enzimele hepatice, înainte de începerea tratamentului cu AVANDAMET şi ulterior, periodic, în funcţie de considerentele clinice. Tratamentul cu AVANDAMET nu trebuie iniţiat la pacienţii cu o valoare iniţială crescută a enzimelor hepatice (ALT > 2,5 ori limita superioară a valorilor normale) sau cu oricare altă manifestare de boală hepatică. Dacă în timpul tratamentului cu AVANDAMET, ALT este crescut până la > 3 ori limita superioară a valorilor normale, valoarea enzimelor trebuie controlată din nou cât mai curând posibil. În cazul în care valoarea ALT rămâne > 3 ori limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt. Dacă la oricare dintre pacienţi apar simptome sugestive de disfuncţie hepatică, cum sunt greaţă ce nu poate fi explicată prin alte cauze, vărsături, dureri abdominale, fatigabilitate, anorexie şi/sau urină închisă la culoare, trebuie controlate enzimele hepatice. Decizia privind continuarea tratamentului cu AVANDAMET trebuie luată în funcţie de examenul clinic, în aşteptarea rezultatelor analizelor de laborator. Dacă apare icter, tratamentul trebuie întrerupt.

8. Tulburări oculare

Există posibilitatea apariţiei edemului macular la TZD; dacă pacienţii raportează tulburări de vedere se impune consult de specialitate.

9. Creşterea greutăţii corporale

În cadrul studiilor clinice cu rosiglitazonă s-a observat creştere în greutate corelată cu doza, care a fost mai mare atunci când s-a utilizat în asociere cu insulina. De aceea greutatea corporală trebuie monitorizată atent, dat fiind că aceasta poate fi atribuită retenţiei hidrice, care se poate asocia cu insuficienţă cardiacă.

10. Anemia

Tratamentul cu rosiglitazonă este asociat cu scăderea valorii hemoglobinei corelată cu doza. La pacienţii cu valori mici ale hemoglobinei înaintea începerii tratamentului, există risc crescut de anemie în timpul administrării AVANDAMET.

11. Hipoglicemia

Pacienţii cărora li se administrează AVANDAMET în asociere cu o sulfoniluree sau insulină pot prezenta risc de hipoglicemie corelată cu doza. Poate fi necesară creşterea monitorizării pacientului şi reducerea dozei medicamentului asociat.

12. Tulburări osoase

Riscul de fractură (la nivelul piciorului, mâinii şi braţului) trebuie luat în considerare în îngrijirea pacienţilor trataţi cu rosiglitazonă, în special al celor de sex feminin.

13. Alte precauţii

Ca urmare a ameliorării reactivităţii la insulină, la pacientele cu anovulaţie datorită rezistenţei la insulină, este posibilă reluarea ovulaţiei. Pacientele trebuie avertizate asupra riscului de apariţie a sarcinii. Deoarece comprimatele AVANDAMET conţin lactoză nu trebuie utilizate de pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză.

VI. Reacţii adverse

În continuare, sunt prezentate reacţiile adverse pentru fiecare componentă a AVANDAMET.

Reacţii adverse asociate cu metformina: tulburări gastrointestinale, tulburări metabolice şi de nutriţie (acidoză lactică, deficit de vitamina B12), tulburări ale sistemului nervos (gust metallic), tulburări hepatobiliare (tulburări ale funcţiei hepatice, hepatită) afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat (urticarie, eritem, prurit)

Reacţii adverse asociate cu rosiglitaona: tulburări hematologice şi limfatice (anemie, leucopenie, trombocitopenie, granulocitopenie) tulburări metabolice şi de nutriţie (hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, hiperlipemie, creştere în greutate, creşterea apetitului), hipoglicemie, tulburări ale sistemului nervos (ameţeală, cefalee, hipoestezie, insomnie), tulburări cardiace (insuficienţă cardiacă, cardiopatie ischemică), tulburări musculo-scheletice (fracturi frecvente).

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet.

DCI: COMBINAŢII (ROSIGLITAZONUM + GLIMEPIRIDUM)

Substanţa activă: fiecare comprimat conţine conţine maleat de rosiglitazonă, echivalent cu rosiglitazonă 4 mg şi glimepiridă 4 mg.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

AVAGLIM este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu diabet zaharat de tip 2, care nu pot obţine un control glicemic suficient cu ajutorul dozelor optime de sulfoniluree administrată în monoterapie, şi pentru care metformina nu este adecvată, datorită contraindicaţiilor sau intoleranţei.

II. Doze şi mod de administrare

1. Tratamentul cu AVAGLIM trebuie individualizat pentru fiecare pacient. Înainte de iniţierea tratamentului cu AVAGLIM trebuie efectuată o evaluare clinică adecvată pentru a stabili riscul pacientului de apariţie a hipoglicemiei. AVAGLIM trebuie administrat o dată pe zi, cu puţin înaintea sau în timpul mesei (de obicei, prima masă principală a zilei). Dacă administrarea unei doze este omisă, următoarea doză nu trebuie mărită.

2. Dacă este necesar, doza de rosiglitazonă poate fi mărită după 8 săptămâni. Doza zilnică maximă recomandată este de 8 mg rosiglitazonă şi 4 mg glimepiridă (administrată sub forma unui comprimat de AVAGLIM 8 mg/4 mg, o dată pe zi).

3. Creşterea dozei de rosiglitazonă la 8 mg pe zi trebuie efectuată cu prudenţă, după o evaluare clinică adecvată în scopul determinării riscului pacientului de a dezvolta reacţii adverse corelate cu retenţia hidrice.

4. În cazul în care apar simptome de hipoglicemie, pacientul trebuie să revină la terapia asociată şi să ajusteze doza de glimepiridă în funcţie de necesităţi.

III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficienţa terapiei trebuie evaluată la intervale regulate, de 1 - 3 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun şi postprandiale (acolo unde este posibil, şi a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse). La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.

4. După atingerea şi menţinerea ţintelor terapeutice se va testa posibilitatea menţinerii acestora în condiţiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.

IV. Contraindicaţii

Utilizarea AVAGLIM este contraindicată în cazul pacienţilor care prezintă:

- hipersensibilitate la rosiglitazonă, glimepiridă, alte sulfoniluree sau sulfonamide, sau la oricare dintre excipienţi

- insuficienţă cardiacă sau antecedente de insuficienţă cardiacă (clasele NYHA I - IV)

- un sindrom coronarian acut (angină instabilă, IMA NonST şi IMA ST)

- insuficienţă hepatică

- insuficienţă renală severă, şi anume clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min (inclusiv dializă renală)

- diabet zaharat insulino-dependent

- cetoacidoză diabetică sau comă diabetică.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

1. Deoarece nu este indicată utilizarea AVAGLIM în asociere cu metformina, nu trebuie folosit în cadrul triplei terapii orale a diabetului zaharat.

2. Hipoglicemia

Pacienţii trataţi cu AVAGLIM pot avea un risc crescut de apariţie a hipoglicemiei dependente de doză.

3. Retenţia hidrică şi insuficienţa cardiacă

Tiazolidindionele pot determina retenţie hidrică care poate agrava sau precipita semnele sau simptomele de insuficienţă cardiacă congestivă. Rosiglitazona poate determina retenţie hidrică dependentă de doză. Toţi pacienţii, în special cei cărora li se administrează concomitent terapie cu insulină, cei cu risc de insuficienţă cardiacă şi cei cu rezervă cardiacă redusă, trebuie monitorizaţi în privinţa semnelor şi simptomelor de reacţii adverse corelate cu retenţia hidrică, inclusiv creşterea în greutate şi insuficienţa cardiacă. Dacă apare o deteriorare a statusului cardiac, administrarea rosiglitazonei trebuie întreruptă.

4. Asocierea cu insulina

În studiile clinice a fost observată o incidenţă crescută a insuficienţei cardiace atunci când rosiglitazona este utilizată în asociere cu insulina. Insulina trebuie adăugată terapiei cu rosiglitazonă doar în cazuri excepţionale şi sub monitorizare atentă.

5. Cardiopatia ischemică

Datele disponibile indică faptul că tratamentul cu rosiglitazonă poate fi asociat cu un risc crescut de apariţie a evenimentelor cardiace ischemice. Sunt disponibile date limitate din studiile clinice la pacienţii cu boală cardiacă ischemică şi/sau boală arterială periferică. De aceea, ca măsură de precauţie, nu este recomandată utilizarea rosiglitazonei la aceşti pacienţi, în special la cei cu simptome de ischemie cardiacă.

6. Monitorizarea funcţiei hepatice

În cazul tuturor pacienţilor, valoarea enzimelor hepatice trebuie verificată înainte de începerea tratamentului cu AVAGLIM şi apoi periodic, conform raţionamentului medical. Tratamentul cu AVAGLIM nu trebuie instituit la pacienţii care prezintă valori iniţiale crescute ale enzimelor hepatice (ALAT > 2,5 ori limita superioară a valorilor normale) sau orice alt semn de afecţiune hepatică. Dacă în cursul tratamentului cu rosiglitazonă, valorile ALAT sunt > 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale, valorile enzimelor hepatice trebuie reevaluate cât mai curând posibil. Dacă valorile ALAT se menţin la valori > 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt. Dacă se observă apariţia icterului, tratamentul medicamentos trebuie întrerupt.

7. Tulburări oculare

După punerea pe piaţă, au fost raportate apariţii sau agravări ale edemului macular diabetic, cu scăderea acuităţii vizuale, după folosirea tiazolidindionelor, inclusiv a rosiglitazonei.

8. Pacienţii cu insuficienţă renală

Pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată (clearance al creatininei cuprins între 30 şi 80 ml/min) pot avea un risc crescut de apariţie a hipoglicemiei. Se recomandă monitorizarea atentă.

9. Femeile cu cicluri anovulatorii, în perioada de premenopauză

Ca urmare a creşterii sensibilităţii la insulină, reluarea ciclurilor ovulatorii se poate produce la pacientele ale căror cicluri anovulatorii sunt determinate de rezistenţa la insulină.

10. Creşterea în greutate

În cursul studiilor clinice efectuate cu rosiglitazona s-a evidenţiat creşterea în greutate dependentă de doză, care a fost mai mare atunci când s-a utilizat în asociere cu insulina. De aceea, greutatea corporală trebuie monitorizată periodic, dat fiind că aceasta poate fi atribuită retenţiei hidrice, care se poate asocia cu insuficienţă cardiacă.

11. Monitorizarea hematologică

Tratamentul cu rosiglitazonă se asociază cu scăderea dependentă de doză a valorilor hemoglobinei. În cazul pacienţilor care prezintă valori mici ale hemoglobinei înainte de începerea terapiei, în timpul tratamentului cu Avaglim există un risc crescut de apariţie a anemiei. În cursul tratamentului cu AVAGLIM este necesară monitorizarea hematologică periodică (în special a numărului leucocitelor şi trombocitelor).

12. Tulburări osoase

Riscul de fractură (la nivelul piciorului, mâinii şi braţului) trebuie luat în considerare în îngrijirea pacienţilor trataţi cu rosiglitazonă, în special al celor de sex feminin.

13. Intoleranţa la lactosa

Deoarece comprimatele AVAGLIM conţin lactoză, pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbţie de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

14. Sarcina şi alăptarea Pentru AVAGLIM nu sunt disponibile date clinice sau preclinice privind utilizarea sa la femeile gravide sau în perioada alăptării. De aceea, AVAGLIM nu trebuie utilizat în timpul sarcinii şi alăptării.

VI. Reacţii adverse

Reacţiile adverse sunt prezentate mai jos pentru fiecare substanţă activă, componentă a Avaglim.

Reacţii adverse asociate cu rosiglitaona: tulburări hematologice şi limfatice (anemie, leucopenie, trombocitopenie, granulocitopenie), tulburări metabolice şi de nutriţie (hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, hiperlipemie, creştere în greutate, creşterea apetitului), hipoglicemie, tulburări ale sistemului nervos (ameţeală cefalee, hipoestezie, insomnie), tulburări cardiace (insuficienţă cardiacă, cardiopatie ischemică), tulburări musculo-scheletice (fracturi frecvente).

Reacţii adverse asociate cu glimepirida: tulburări hematologice şi limfatice (anemie, leucopenie, trombocitopenie, granulocitopenie), tulburări gastrointestinale, tulburări metabolice şi de nutriţie (hipoglicemie), tulburări hepatobiliare (tulburări ale funcţiei hepatice, hepatită), afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat (hipersensibilitate cutanată la lumină).

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet.

DCI: EXENATIDUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Exenatida este indicată în tratamentul diabetului zaharat tip 2, în asociere cu metformină şi/sau cu derivaţi de sulfoniluree, la pacienţii care nu au realizat control glicemic adecvat.

1. în terapia dublă în asociere cu:

- metformina, la pacienţii cu glicemia insuficient controlată, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în doza maximă tolerată (valoarea HbA1c > 7%)

- un derivat de sulfoniluree la pacienţii care prezintă intoleranţa la metformină sau pentru care metformina este contraindicată, glicemia fiind insuficient controlată deşi măsurile de respectare a stilului de viaţă şi administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doza maximă tolerată au fost aplicate de cel puţin 3 luni. (valoarea HbA1c > 7%).

2. în terapia triplă

- la pacienţi cu DZ tip 2 la care, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în asociere cu derivaţi de sulfoniluree, în doze maxime tolerate, valoarea HbA1c > 7%.

3. În orice alt caz în care, în opinia medicului curant, starea clinică a pacientului impune administrarea de exenatidă.

II. Doze şi mod de administrare

Tratamentul cu EXENATIDUM trebuie iniţiat cu 5 micrograme exenatidă per doză, administrate de două ori pe zi (BID) timp de cel puţin o lună, pentru a îmbunătăţi tolerabilitatea. Ulterior, doza de exenatidă poate fi crescută la 10 micrograme BID pentru a îmbunătăţi şi mai mult controlul glicemic.

Dozele mai mari de 10 micrograme BID nu sunt recomandate.

EXENATIDUM se poate administra oricând în perioada de 60 minute dinaintea mesei de dimineaţă şi de seară (sau a celor două mese principale ale zilei, separate printr-un interval de aproximativ 6 ore sau mai mult).

EXENATIDUM nu trebuie administrat după mese. Dacă o injecţie a fost omisă, tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză programată.

Fiecare doză trebuie administrată ca injecţie subcutanată în coapsă, abdomen sau partea superioară a braţului.

III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficienţa terapiei trebuie probată la intervale regulate de 1 - 3 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun şi postprandială (acolo unde este posibil şi a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse). La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.

IV. Contraindicaţii

1. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

2. EXENATIDA nu trebuie utilizat la pacienţii cu diabet zaharat tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

V. Precauţii

1. La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance al creatininei 50 - 80 ml/min), nu este necesară ajustarea dozajului EXENATIDA. La pacienţii cu insuficienţă renală moderată (clearance al creatininei: 30 - 50 ml/min), creşterea dozei de la 5 micrograme la 10 micrograme trebuie aplicată conservator. EXENATIDA nu este recomandat la pacienţii cu nefropatii în stadiu terminal sau cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)

2. Pacienţi cu insuficienţă hepatică - La pacienţii cu insuficienţă hepatică nu este necesară ajustarea dozajului EXENATIDA

3. Copii şi adolescenţi - Nu există experienţă la copii şi la adolescenţi sub 18 ani

4. Nu există date adecvate rezultate din utilizarea EXENATIDA la femeile gravide

5. Hipoglicemia - Atunci când se adaugă exenatida la terapia existentă cu metformină, poate fi continuată administrarea dozei curente de metformină, deoarece nu se anticipează risc crescut de hipoglicemie, în comparaţie cu administrarea metforminei în monoterapie. Atunci când exenatida se adaugă la terapia cu sulfoniluree, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree, pentru a reduce riscul de hipoglicemie

6. Doza de EXENATIDA nu necesită ajustări de la o zi la alta în funcţie de glicemia auto-monitorizată. Cu toate acestea, auto-monitorizarea glicemiei poate deveni necesară, pentru ajustarea dozei sulfonilureelor

7. EXENATIDA nu trebuie utilizat la pacienţii cu diabet zaharat tip 2 care necesită insulinoterapie din cauza insuficienţei celulelor beta

8. Injectarea intravenoasă sau intramusculară a EXENATIDA nu este recomandată.

VI. Reacţii adverse

Tulburări gastrointestinale. Reacţia adversă cea mai frecvent raportată a fost greaţa. Odată cu continuarea tratamentului, frecvenţa şi severitatea tulburărilor gastrointestinale au scăzut la majoritatea pacienţilor.

Reacţiile la locul injectării. De regulă, aceste reacţii au fost uşoare şi nu au dus la întreruperea administrării EXENATIDEI.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet.

DCI: INSULINUM LISPRO

Humalog NPL este un analog de insulină cu profil al activităţii care este foarte asemănător cu acela al unei insuline bazale (NPH) pe o perioadă de aproximativ 15 ore. Humalog NPL este constituit din suspensie de protamină a insulinei lispro. Un ml conţine 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulină lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli)

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro

Humalog NPL este indicat în tratamentul pacienţilor cu diabet zaharat care necesită insulină pentru menţinerea homeostaziei glucozei.

Datele de la un număr mare de sarcini expuse nu evidenţiază nici o reacţie adversă a insulinei lispro asupra sarcinii sau asupra sănătăţii fătului/nou-născutului.

II. Doze şi mod de administrare:

1. Doza de Humalog NPL este individualizată şi stabilită de către medic în concordanţă cu necesităţile pacientului.

2. Humalog NPL se poate administra în asociere cu Humalog. Humalog NPL trebuie administrat numai prin injectare subcutanată. Humalog NPL nu trebuie administrat intravenos.

3. Administrarea subcutanată trebuie făcută la nivelul braţelor, coapselor, feselor sau abdomenului. Utilizarea locurilor de injectare trebuie rotată, astfel încât acelaşi loc să nu fie folosit mai frecvent decât aproximativ o dată pe lună.

4. Humalog NPL are un profil al activităţii care este foarte asemănător cu acela al unei insuline bazale (NPH) pe o perioadă de aproximativ 15 ore. Ca şi în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acţiunii Humalog NPL este în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură şi activitatea fizică.

VIII. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulina lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienţilor. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei şi ajustarea dozelor de insulină lispro.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

Hipoglicemia

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, stări patologice potenţial letale.

O consecinţă farmacodinamică a acţiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă.

Administrarea insulinei lispro la copii sub 12 ani trebuie luată în considerare numai în cazul în care se aşteaptă un beneficiu comparativ cu insulina obişnuită.

VI. Reacţii adverse

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Humalog sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puţin frecventă.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.

DCI: ALGLUCOSIDASUM ALFA

I. Definiţie

Boala Pompe (glicogenoza tip II) este o boală monogenică (cu transmitere autozomal recesivă) a metabolismului glicogenului, datorată deficitului unei hidrolaze acide lizozomale, alfa-glucozidaza, care determină acumulare consecutivă de glicogen în toate ţesuturile indivizilor afectaţi. A fost descrisă în urmă cu 50 ani.

Frecvenţa este diferit raportată în diferite zone geografice, estimarea medie fiind de 1/40.000.

II. Forme clinice

Boala se manifestă printr-un spectru clinic, care are în comun miopatia, de severitate variabilă, dar diferă prin vârsta de debut, implicarea altor organe şi severitatea evoluţiei.

Cea mai severă este forma clasică (generalizată, infantilă), cu debut precoce la vârsta de sugar, caracterizată prin: cardiomegalie, hepatomegalie, hipotonie, cu evoluţie infaustă înaintea vârstei de 2 ani, prin insuficienţă cardio-respiratorie.

Boala Pompe poate debuta şi după vârsta de sugar ("late-onset"), în copilărie, adolescenţă (forma juvenilă) sau chiar la vârsta de adult (din a doua până în a şasea decadă de vârstă) - forma adultă, în care este afectată, în mod esenţial, musculatura scheletică, de obicei fără suferinţă cardiacă. Evoluţia este, în general, lent progresivă (mai rapidă la cei cu debut la vârsta mai mică), conducând la invaliditate şi - prin afectare musculară proximală - la insuficienţă respiratorie.

Acumularea de glicogen este masivă la nivelul cordului, musculaturii scheletice şi în ficat în forma generalizată şi este mai redusă şi limitată de obicei la musculatura scheletică în forma cu debut tardiv.

Criteriile diagnostice sunt nespecifice şi specifice.

- Criteriile nespecifice:

- clinic:

- pentru forma infantilă: hipotonie musculară extremă, cardiomegalie, hepatomegalie şi macroglosie (raportate la: 96%; 95%; 82% şi respectiv 62% dintre pacienţi), cu debut la sugar sau cel târziu până la 2 ani;

- pentru forma juvenilă: hipotonie musculară, cardiomegalie, hepatomegalie şi macroglosie (raportate la: 100%; 6%; 29% şi respectiv 8% dintre pacienţi, cu debut între 1 - 15 ani;

- pentru forma adultă: miopatia, hepatomegalia şi macroglosia (raportate la: 100%; 4% şi respectiv 4% dintre pacienţi), cu debut după vârsta de 15 ani.

- EMG: traseu de tip miogen;

- Ecocardiografie; EKG;

- ecografie hepatică (volum hepatic);

- probe funcţionale respiratorii (la vârsta la care este posibil);

- enzime serice: PCK, TGP, TGO cu valori crescute;

- biopsia musculară: conţinut crescut de glicogen.

- Criterii specifice

- enzimatic: dozarea alfa-glucozidazei în leucocite (sau: fibroblaşti, ţesut muscular). Valoarea acesteia la pacienţii cu forma infantilă este practic nulă; la cei cu debut tardiv, se situează de obicei sub 20% din valoarea martorilor;

- molecular: analiza ADN pentru decelarea mutaţiilor la nivelul genei alfa-glucozidazei (localizată pe 17q; 20 exoni). Criteriul molecular nu este obligatoriu pentru diagnostic.

III. Tratamentul specific al bolii Pompe, recent disponibil, este un tratament de substituţie enzimatică cu aglucosidasum alfa (preparat comercial Myozyme).

Posologia recomandată este de 20 mg/kg/doză, în perfuzie i.v., la 2 săptămâni interval.

IV. Criteriul de includere în tratament:

- pacienţi simptomatici cu diagnostic confirmat specific (enzimatic); acesta nefiind posibil deocamdată în ţara noastră, se stabileşte prin colaborarea cu laboratoare de profil din străinătate.

V. Monitorizarea tratamentului

- examen fizic;

- enzime musculare;

- ecocardiografie, EKG, ecografie hepatică;

- probe funcţionale respiratorii (la vârsta la care este posibilă efectuarea acestora);

- chestionare de autoevaluare a calităţii vieţii (la vârsta la care este posibil sau prin informaţii furnizate de părinţi).

Singurul pacient din ţara noastră cu glicogenoză tip II (late-onset), diagnosticat specific, este monitorizat în Centrul de Patologie Genetică din Clinica Pediatrie I Cluj.

VI. Criterii de excludere din tratament

- efecte adverse severe ale terapiei: dispnee, tahicardie, dureri precordiale (foarte rare de altfel) sau angioedem (excepţional semnalat);

- lipsa de complianţă la tratament.

VII. Prescriptori: medici în specialitatea: Pediatrie, Genetică Medicală, Medicină Internă.

DCI: RIMONABANTUM

I. Definiţia afecţiunii

Riscul cardiometabolic este definit ca riscul global de a dezvolta DZ tip 2 şi boli cardiovasculare, inclusiv IMA şi accident vascular cerebral.

II. Stadializarea afecţiunii

Criteriile ATP III pentru factorii de risc cardiometabolici:

FACTORI DE RISC CV PARAMETRII

circumferinţa abdominală crescută Bărbaţi >/= 102 cm

Femei >/= 88 cm

Trigliceride crescute >/= 150 mg/dL (>/= 1.7 mmol/L)

HDL-colesterol scăzut Bărbaţi < 40 mg/dL (< 1.03 mmol/L)

femei < 50 mg/dL (< 1.30 mmol/L)

Hipertensiune TA >/= 130/85 mm Hg

Glicemie a jeun crescută >/= 110 mg/dL (>/= 6.1 mmol/L)

Pacienţii supraponderali/obezi cu obezitate abdominală şi diabet zaharat de tip 2, necontrolaţi adecvat cu monoterapie cu metformin (sau sulfoniluree) şi cu dislipidemie aterogenă, reprezintă categoria cu cel mai mare risc cardiometabolic.

III. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

Pacienţii cu vârstă de peste 18 ani, care au cumulativ următorii factori majori de risc cardiometabolic:

- Diabet zaharat tip 2;

- Control glicemic inadecvat sub tratament antidiabetic în monoterapie cu metformin sau sulfoniluree

- Supraponderalitate/obezitate (IMC > 27 kg/mp) cu obezitate abdominală (obiectivată prin circumferinţa taliei de > 88 cm la femei, respectiv > 102 cm la bărbaţi);

- Dislipidemie aterogenă (HDL colesterol scăzut < 40 mg/dl la bărbaţi şi < 50 mg/dl la femei; trigliceride crescute > 150 mg/dl).

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

La pacienţii care întrunesc condiţiile de mai sus se iniţiază şi se continuă tratamentul cu Rimonabant 20 mg/zi. Doza de 20 mg/zi se menţine pe tot parcursul tratamentului.

Efectul maximal apare după 6 luni de tratament continuu.

Întrucât este o condiţie metabolică efectele benefice se menţin pe perioada tratamentului şi se reduc progresiv la oprirea acestuia, până la nivelul iniţial.

Durata maximă de urmărire în studii a fost de 2 ani.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Control clinic:

- la o lună (anamneză, examen clinic general care să includă obligatoriu măsurarea circumferinţei taliei şi a greutăţii corporale; în funcţie de aprecierea medicului curant, se poate recomanda la nevoie un consult psihologic/psihiatric pentru a exclude boala depresivă majoră)

- la 3 luni (anamneză, examen clinic general care să includă obligatoriu măsurarea circumferinţei taliei şi a greutăţii corporale; în funcţie de aprecierea medicului curant se poate recomanda la nevoie un consult psihologic/psihiatric pentru a exclude boala depresivă majoră)

- la 6 luni (anamneză, examen clinic general care să includă obligatoriu măsurarea circumferinţei taliei şi a greutăţii corporale; în funcţie de aprecierea medicului curant se poate recomanda la nevoie un consult psihologic/psihiatric pentru a exclude boala depresivă majoră)

- apoi semestrial (anamneză, examen clinic general care să includă obligatoriu măsurarea circumferinţei taliei şi a greutăţii corporale)

Control biologic:

- la fiecare 6 luni (control glicemic, trigliceride, HDL-colesterol, +/- proteina C reactivă).

VI. Criterii de excludere din tratament:

- pacienţii cu boală depresivă majoră în curs şi/sau cu tratament cu antidepresive în curs

- pacienţii supraponderali/obezi fără factori de risc asociaţi

VII. Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatita cronică virală)

Nu se aplică.

VIII. Prescriptori

Tratamentul va fi iniţiat numai de medicii specialişti endocrinologi, diabetologi, cardiologi, specialişti în medicină internă.

Prescripţia poate fi continuată de medicii de familie.

PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN DIABETUL ZAHARAT

Diabetul zaharat defineşte o tulburare metabolică care poate avea etiopatogenie multiplă, caracterizată prin modificări ale metabolismului glucidic, lipidic şi proteic, rezultate din deficienţa în insulinosecreţie, insulinorezistenţă sau ambele şi care are ca element de definire până în prezent valoarea glicemiei. (OMS-1999).

Clasificarea etiologică a diabetului zaharat (DZ)

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Diabet Zaharat tip 1 |

| - autoimun |

| - idiopatic |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Diabet Zaharat tip 2 |

| - cu predominanţa insulinorezistenţei asociată cu deficit relativ de insulină|

| - cu predominanţa deficitului secretor asociat cu insulinorezistenţă |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Alte tipuri specifice de diabet zaharat (rare) |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Diabet Gestaţional (cu debut sau diagnosticat în cursul sarcinii) |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ ŞI STADIALĂ A DIABETULUI

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Stadii evolutive| Normoglicemie| Hiperglicemie |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Tipuri de | Glicoreglare |Alterarea | Diabet zaharat |

| diabet | normală |toleranţei|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | |la gluc. |Nu necesită|Necesită|Necesită |

| | |Glicemie |insulină |insulină|insulină |

| | |bazală | |pentru |pentru |

| | |modificată| |control |supravieţuire|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| DZ tip 1 | <---------|----------|--------------------------------> |

| | | | |

| DZ tip 2 | <---------|----------|----------------> |

| | | | |

| Alte tipuri | | | |

| specifice | <---------|----------|----------------> |

| | | | |

| Diabet | | | |

| gestaţional | <---------|----------|----------------> |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

Întreaga lume se confruntă cu o pandemie de diabet zaharat tip 2, datorată occidentalizării modului de viaţă, îmbătrânirii populaţiei, urbanizării, care au drept consecinţe modificări ale alimentaţiei, adoptarea unui stil de viaţă sedentar şi dezvoltarea obezităţii. Prevalenţa DZ diferă semnificativ în funcţie de populaţia studiată, vârstă, sex, statutul socio-economic şi stilul de viaţă. Predicţiile pentru anul 2025 sunt îngrijorătoare şi conform aprecierilor ADA, prevalenţa DZ va atinge 9%.

Obiectivul protocolului este de a recomanda diabetologilor criteriile cele mai avantajoase din punct de vedere financiar şi care păstrează în acelaşi timp calitatea îngrijirii persoanelor cu diabet zaharat (DZ). Deoarece insulina este utilizată în tratamentul ambelor tipuri de DZ, în cuprinsul protocolului se fac referinţe la utilizarea insulinei atât în DZ de tip 2, cât şi în DZ de tip 1.

DZ tip 2 este caracterizat prin insuficienţa beta-celulară progresivă, rezistenţă la insulină şi creşterea producţiei hepatice de glucoză. Diferitele modalităţi terapeutice reflectă atât acest caracter progresiv cât şi heterogenitatea bolii rezultată, între altele, din asocierea în cote-părţi diferite ale acestor defecte patogenetice principale.

Protocolul sugerează modalităţi generale de abordare terapeutică (farmacologice şi nefarmacologice) în DZ nou descoperit, precum şi pe parcursul istoriei naturale a bolii.

Ţintele terapeutice sunt cele menţionate în ghidurile IDF, ADA şi EASD. Aplicarea lor va fi însă individualizată în funcţie de situaţia clinică, vârstă, prezenţa comorbidităţilor şi de speranţa de viaţă.

Tratamentul nefarmacologic

Scop: modificarea stilului de viaţă.

Se bazează pe educaţie medicală terapeutică, vizând în principal dietoterapia şi efortul fizic.

Tratamentul nefarmacologic este menţinut obligatoriu pe tot parcursul bolii.

Poate fi încercat, ca unică modalitate terapeutică, doar la pacienţii cu forme uşoare de DZ (de exemplu la pacienţii la care după 3 luni de terapie cu metformin, în doze minime, se ating ţintele terapeutice).

Tratamentul farmacologic

Antidiabetice orale:

- în monoterapie

- în terapie combinată

Insulinoterapia

Antidiabeticele orale

1. Monoterapia

Biguanidele sunt prima opţiune terapeutică, de la dg. DZ.

În cazul în care pacientul prezintă intoleranţă la biguanide şi are IMC < 30 kg/mp se indică monoterapie cu sulfonilureice.

Iniţial dozele de biguanide vor fi mici, cu posibilitatea creşterii ulterioare, în funcţie de toleranţă şi răspuns.

Eficienţa tratamentului se evaluează la 1 - 3 luni.

Dacă nu se obţin ţintele terapeutice, în condiţiile complianţei la tratament şi regim alimentar, se poate trece la terapie combinată. În privinţa acesteia, prima opţiune este un sulfonilureic.

2. Terapia orală combinată

Se instituie când:

a. monoterapia orală este ineficientă

b. la pacienţi cu DZ tip 2 nou descoperit, cu glicemie a jeun >/= 240 mg/dL, dar < 300 mg/dL (corpi cetonici urinari absenţi) şi/sau HbA1c >/= 9,0% dar < 10,5%:

- BMI > 25 Kg/mp:

biguanide asociate cu sulfonilureice sau tiazolidindione. Dozele vor fi titrate, în funcţie de răspunsul glicemic, eventual până la atingerea dozelor "maximale".

În cazul în care, sub tratament cu doze maximale în terapie combinată dublă, ţintele glicemice nu pot fi atinse sau menţinute (la pacient compliant), este indicată instituirea insulinoterapiei sau asocierea triplă de ADO.

- BMI < 25 Kg/mp:

dacă simptomatologia nu este pregnantă, se poate institui tratamentul combinat: Sulfonilureic + biguanid până la atingerea dozelor maximale.

Dacă simptomatologia hiperglicemică este pregnantă (sete, poliurie) şi se însoţeşte de scădere ponderală, se poate opta pentru insulinoterapie (de preferat, dar nu obligator, insulină rapidă în trei prize, iniţial). Ulterior, pe parcursul spitalizării tratamentul se poate individualiza prin adoptarea schemei de tratament cu insulină care serveşte cel mai bine sănătatea şi calitatea vieţii pacientului, sau se poate tenta farmacoterapia orală, dacă sunt premise de succes.

În funcţie de comorbidităţi, contraidicaţii sau intoleranţa la ADO, se poate opta de la început pentru tratament cu insulină.

c. glicemia a jeun >/= 300 mg/dL şi/sau HbA1c >/= 10,5%. În această situaţie de obicei spitalizarea este necesară şi, cel puţin iniţial, se impune tratamentul cu insulină. În funcţie de evoluţia ulterioară (echilibrare metabolică rapidă, necesar de insulină în scădere) se poate încerca înlocuirea insulinoterapiei cu farmacoterapie orală.

3. Insulinoterapia

Conform UKPDS, în momentul diagnosticului, pacienţii cu DZ tip 2 prezintă o reducere cu 50% a funcţiei beta-celulară. Ulterior, funcţia beta-celulară continuă să scadă progresiv cu o rată de aproximativ 4% pe an. În consecinţă, mai devreme sau mai târziu, un procent important al bolnavilor cu DZ tip 2 devin insulinonecesitanţi.

În funcţie de anumite stări sau comorbidităţi, insulinoterapia este indicată în:

- sarcină şi lactaţie, intervenţii chirurgicale, boli hepatice sau renale într-o fază evolutivă avansată, stări acute severe.

- pacienţii care nu tolerează ADO sau au contraindicaţii la ADO

- la pacienţii cu terapie orală în doze maximale care, în pofida complianţei la tratament, nu pot atinge ţintele terapeutice.

- la pacienţii cu DZ tip 2 nou descoperit cu glicemia a jeun >/= 300 mg/dL şi/sau HbA1c > 10,5%.

- la pacienţii care, în lipsa altor comorbidităţi, prezintă scădere ponderală progresivă.

- când medicul curant consideră oportun acest lucru.

Iniţierea insulinoterapiei

Opţiunile obişnuite sunt:

- insulină bazală: se foloseşte insulina intermediară sau cu durată de acţiune prelungită (24 ore)

- insulină bifazică

- asociere de insulină bazală cu insulină prandială (cu acţiune rapidă sau scurtă)

La pacienţii cu insuficienţă secundară a terapiei cu ADO, de obicei vârstnici, schema cea mai des utilizată constă în insulină bazală (insulină intermediară sau insulină cu durată lungă de acţiune) administrată la culcare (8 - 10 unităţi iniţial) asociată cu ADO în cursul zilei. Dozele de insulină se titrează pentru obţinerea unei glicemii a jeun < 110 mg/dL în sângele capilar sau < 125 mg/dL în plasma venoasă.

În cazul în care pacientul nu are o secreţie suficientă de insulină endogenă pentru a menţine euglicemia în cursul zilei, se trece la tratament cu 2 injecţii pe zi de insulină intermediară bazală sau premixată (bifazică) sau la o schemă cu injecţii multiple de insulină.

Ţintele terapeutice vor fi adaptate în funcţie de speranţa de viaţă, de comorbidităţi, de posibilităţile pacientului de automonitorizare şi control.

ŢINTELE GLICEMICE

IDF

Risc scăzut Risc arterial Risc microvascular

HbA1c </= 6,5% > 6,5% > 7,5%

Glicemia a jeun < 110 >/= 110 > 125

şi preprandial:

(plasma venoasă) mg/dl

Glicemia în sânge

Capilar (mg/dl) a jeun: < 100 >/= 100 >/= 110

postprandial: < 135 >/= 135 > 160

ADA

HbA1c (similar DCCT): < 7,0%

Glicemie capilară preprandială: 90 - 130 mg/dl

Glicemie capilară postprandială: < 180 mg/dl

RECOMANDĂRI

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficienţa terapiei trebuie urmărită la intervale regulate, prin determinarea glicemiei bazale, glicemiei postprandiale, HbA1c.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun şi postprandială (acolo unde este posibil şi a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse.

4. La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport eficienţă-cost cât mai bun.

5. După atingerea şi menţinerea ţintelor terapeutice se va testa posibilitatea menţinerii acestora în condiţiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.

6. De regulă, tratamentul DZ tip 2 trebuie început cu metformin.

7. Tripla asociere de ADO se va folosi doar în cazuri bine selectate, preferându-se introducerea, în caz de eşec al dublei asocieri de ADO, precoce a insulinoterapiei.

8. Beneficiile specifice ale sulfonilureicelor se datorează şi altor efecte, independente de puterea lor hipoglicemiantă. Deoarece hipoglicemia este mai puţin frecventă în cursul tratamentului cu gliquidona, glipizid, gliclazid sau glimepirid (comparativ cu tratamentul cu glibenclamid), acestea prezintă un avantaj terapeutic la pacienţii vârstnici, vulnerabili la hipoglicemie, cu insuficienţă renală moderată (clearance la creatinină > 60 mg/dl) şi cu risc cardiovascular crescut (nu împiedică precondiţionarea ischemică).

9. Gliquidona, fiind lipsită de eliminare renală, şi glipizida pot fi administrate la pacienţii cu insuficienţă renală cronică moderată.

10. Tratamentul cu sulfonilureice va fi nuanţat în funcţie de situaţiile în care preparate specifice oferă anumite avantaje terapeutice. Dacă criteriul efectului hipoglicemiant este determinant în alegerea sulfonilureicului, atunci se va opta pentru preparatul care, la aceeaşi potenţă, are preţul cel mai redus.

11. Repaglinida, fiind un regulator al glicemiei postprandiale, este indicat la persoanele cu HbA1c < 8.5% - 9,0% deoarece la această categorie de pacienţi hiperglicemia postprandială este principalul contributor la creşterea HbA1c. În cadrul acestei categorii vor fi selectaţi cei la care modul de viaţă nu le permite un număr fix de mese zilnice şi un orar regulat al lor.

12. Tiazolidindionele (TZD): în monoterapie pot fi administrate în terapia persoanelor cu DZ tip 2, supraponderali, cu stigmatele sindromului metabolic, care au intoleranţă la biguanide (sau contraindicaţii) şi la care nu există contraindicaţii pentru TZD. De asemenea, pot fi administrate în asociere cu biguanide dacă monoterapia cu biguanide nu duce la atingerea ţintelor terapeutice, în cazurile indicate. Prezentăm protocol separat.

13. Inhibitorii dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4) ameliorează controlul glicemic prin medierea creşterii valorilor hormonilor endogeni activi. Hormonii endogeni, care includ peptidul 1 glucagon-like (PGL-1) şi polipeptidul insulinotrop dependent de glucoză (PIG), sunt eliberaţi din intestin pe tot parcursul zilei, iar concentraţiile lor cresc ca răspuns la ingestia de alimente. Aceşti hormoni fac parte dintr-un sistem endogen implicat în reglarea fiziologică a homeostaziei glucozei. Când concentraţiile glucozei în sânge sunt normale sau crescute, PGL-1 şi PIG cresc sinteza şi eliberarea insulinei din celulele beta pancreatice, prin căi de semnalizare intracelulară care implică AMP-ul ciclic. Tratamentul cu PGL-1 sau cu inhibitori ai DPP-4 pe modele animale de diabet zaharat tip 2 a demonstrat îmbunătăţirea răspunsului celulelor beta la glucoză şi stimularea biosintezei şi eliberării insulinei. În cazul unor concentraţii mai mari de insulină, preluarea glucozei în ţesuturi este crescută. În plus, PGL-1 reduce secreţia de glucagon din celulele alfa pancreatice. Concentraţiile reduse de glucagon, împreună cu concentraţiile mai mari de insulină, duc la o producţie hepatică mai redusă de glucoză, determinând scăderea glicemiei. Efectele PGL-1 şi PIG sunt dependente de glucoză, astfel încât atunci când concentraţiile glucozei în sânge sunt mici nu se observă stimularea eliberării de insulină şi supresia secreţiei de glucagon de către PGL-1. Atât pentru PGL-1 cât şi pentru PIG, stimularea eliberării de insulină este intensificată atunci când glucoza creşte peste concentraţiile normale. În plus, PGL-1 nu afectează răspunsul normal al glucagonului la hipoglicemie. Activitatea PGL-1 şi PIG este limitată de enzima DPP-4, care hidrolizează rapid hormonii endogeni în metaboliţi inactivi. Inhibitorii dipeptidil peptidazei 4 împiedică hidroliza hormonilor endogeni de către DPP-4, crescând astfel concentraţiile plasmatice ale formelor active de PGL-1 şi PIG. Prin creşterea valorilor hormonilor endogeni activi, inhibitorii dipeptidil peptidazei 4 creşte eliberarea de insulină şi scade valorile de glucagon, într-un mod dependent de glucoză. La pacienţii cu diabet zaharat tip 2 cu hiperglicemie, aceste modificări ale valorilor insulinei şi glucagonului determină scăderea hemoglobinei A\_1c (HbA\_1c) şi scăderea glicemiei a jeun şi postprandiale. Prezentăm protocol separat.

14. Exenatida este un mimetic al incretinei care manifestă câteva acţiuni antihiperglicemice ale peptidei 1 asemănătoare glucagonului (GLP-1). Secvenţa de aminoacizi a exenatidei se suprapune parţial cu cea a GLP-1 uman. S-a demonstrat că exenatida activează în vitro receptorul uman GLP-1 mecanismul de acţiune fiind mediat de AMP ciclic şi/sau de alte căi intracelulare de semnalizare. Exenatida creşte, în mod dependent de glucoză, secreţia de insulină din celulele pancreatice beta. Pe măsură ce concentraţiile sanguine ale glucozei scad, secreţia de insulină se reduce. Atunci când exenatida a fost utilizată în asociere numai cu metformina, nu s-a observat creşterea incidenţei hipoglicemiei faţă de asocierea placebo cu metformină, ceea ce s-ar putea datora acestui mechanism insulinotrop dependent de glucoză. Exenatida suprimă secreţia de glucagon, despre care se ştie că este inadecvat crescută în diabetul tip 2. Concentraţiile de glucagon mai mici duc la scăderea producţiei hepatice de glucoză. Cu toate acestea, exenatida nu alterează răspunsul glucagonic normal şi alte răspunsuri hormonale la hipoglicemie. Exenatida încetineşte golirea stomacului, reducând, astfel, rata cu care apare în circulaţie glucoza derivată din alimentele ingerate. Prezentăm protocol separat.

Analogii de insulină

Tratamentul diabetului zaharat cu insuline umane este nefiziologic atât datorită profilului farmacocinetic al acestor insuline cât şi datorită căii de administrare a insulinei (subcutanat). Astfel, toate preparatele de insulină umană presupun administrare preprandială de la minim cu 15 minute - 45 minute în funcţie de preparat, interval adesea nerespectat de către pacient, fapt ce diminuează convenienţa şi complianţa la tratament, cu consecinţe negative asupra controlului metabolic. De asemenea, variabilitatea, riscul crescut de hipoglicemie (în special nocturnă) şi câştigul ponderal sunt neajunsuri ale tratamentului cu insulină umană, care împiedică tratamentul "agresiv" în vederea obţinerii ţintelor glicemice.

Cu scopul depăşirii acestor limitări ale insulinelor umane, au fost dezvoltaţi şi lansaţi analogii de insulină, care după profilul lor de acţiune sunt: rapizi (prandiali), bazali şi premixaţi (cu acţiune duală).

Analogii de insulină cu acţiune rapidă (Humalog, NovoRapid, Apidra), indiferent de locul injectării subcutanate au o absorbţie mai rapidă, o concentraţie maximă crescută instalată rapid şi o durată de acţiune mai scurtă în comparaţie cu insulina rapidă umană.

Ca atare, oricare analog rapid trebuie administrat, în general, imediat înainte de masă, iar atunci când este necesar, administrarea poate fi imediat după masă.

De asemenea controlul glicemiei post-prandiale este îmbunătăţit cu risc scăzut de hipoglicemie (în special severă şi nocturnă).

Analogii de insulină bazală (Lantus, Levemir) oferă controlul glicemiei bazale pe o durată de 24 de ore, fără vârf pronunţat de acţiune. Variabilitatea şi riscul de hipoglicemie sunt scăzute în comparaţie cu insulinele umane bazale. Ambii analogi bazali pot fi folosiţi atât în tipul 1 de diabet cât şi în tipul 2 (atât în combinaţie cu ADO cât şi ca parte a unei scheme bazal-bolus). Pentru insulina Levemir, avantajul asupra câştigului ponderal a fost demonstrat constant în studiile din diabetul zaharat tip 1 cât şi 2.

Analogii premixaţi de insulină, cu acţiune duală (Humalog Mix 25, 50 şi NovoMix 30) conţin atât analogul rapid (lispro şi respectiv aspart) în amestecuri fixe de 25, 50 şi respectiv 30% alături de insulina cu acţiune prelungită. Prezenţa analogului rapid (lispro şi respectiv aspart) determină debutul rapid, cu concentraţia maximă atinsă rapid, permiţând administrarea mai aproape de masă (între 0 şi 10 minute înainte/după masă) iar componenta prelungită asigură o durată de acţiune de 24 de ore, mimând cele 2 faze insulinosecretorii fiziologice. Şi aceşti analogi premixaţi pot fi folosiţi atât în tipul 1 de diabet cât şi în tipul 2 (cu sau fără ADO în combinaţie).

Iniţierea insulinoterapiei cu analogi de insulina

Iniţierea insulinoterapiei cu analogi de insulină atât în diabetul zaharat tip 1 cât şi cel tip 2 de face de către medicul diabetolog în urma deciziei acestuia, bazată pe evaluarea complexă a persoanei cu diabet zaharat.

Schimbarea tratamentului insulinic cu insulină umană cu analog de insulină se face de către medicul diabetolog şi este recomandat a se realiza în următoarele situaţii:

1. Orice persoană cu diabet zaharat la care echilibrul metabolic nu este obţinut, în ciuda unui stil de viaţă adecvat (dietă, exerciţiu fizic) şi a unei complianţe crescute la tratament.

2. Variabilitate glicemică crescută în pofida unui stil de viaţă adecvat şi constant.

3. Hipoglicemii recurente sau asimptomatice în ciuda unui stil de viaţă adecvat (dietă, exerciţiu fizic).

4. Stil de viaţă activ, neregulat: copii, adolescenţi, adulţi care prin natura activităţii lor au acest stil de viţă activ, neregulat.

Indicaţii specifice (conform RCP) ale analogilor de insulină la grupuri populaţionale speciale sau la anumite grupe de vârstă

1. Copii, adolescenţi: NovoRapid de la >/= 2 ani, Humalog, Lantus, Levemir de la >/= 6 ani, Humalog NPL >/= 12 an. În cazul în care este preferată mixtura de analog, NovoMix 30 >/= 10 ani Humalog Mix 25, Humalog Mix %0 >/= 12 ani

2. Sarcina: NovoRapid, Humalog, Humalog Mix 25, 50, Humalog NPL

3. Alăptare: NovoRapid, Humalog, Humalog Mix 25, 50, Humalog NPL NovoMix 30

4. Obezitate: Levemir

5. Insuficienţă renală, insuficienţă hepatică asociată: NovoRapid, Humalog, Humalog Mix 25, 50, Humalog NPL

ALTE RECOMANDĂRI

1. Eficienţa terapiei va fi evaluată periodic, la 3 luni sau ori de câte ori este nevoie. Dacă după 3 luni nu există ameliorări semnificative, se evaluează stilul de viaţă şi, dacă este necesar, se trece la o etapă superioară de tratament. Dacă la 3 luni există o tendinţă de ameliorare a controlului metabolic, se întăreşte educaţia şi se continuă etapa terapeutică.

2. Schemele terapeutice vor fi menţinute numai dacă-şi demonstrează superioritatea (cost-eficienţă, calitatea vieţii).

Protocoale terapeutice pentru analogii de insulină cu acţiune rapidă

Protocol terapeutic pentru INSULINA LISPRO (Humalog)

Humalog este un analog de insulină cu acţiune scurtă. Un ml conţine 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulina lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli).

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro

Adulţi, copii, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină. De asemenea, Humalog este indicat pentru stabilizarea iniţială a diabetului zaharat.

Datele de la un număr mare de sarcini expuse nu evidenţiază nici o reacţie adversă a insulinei lispro asupra sarcinii sau asupra sănătăţii fătului/nou-născutului.

II. Doze şi mod de administrare:

1. Doza de Humalog este individualizată şi stabilită de către medic în concordanţă cu necesităţile pacientului.

2. Humalog se administrează subcutanat, la nivelul braţelor, coapselor, feselor sau abdomenului. Utilizarea locurilor de injectare trebuie rotată, astfel încât să nu se folosească acelaşi loc mai frecvent decât aproximativ o dată pe lună. Administrat subcutanat, Humalog îşi exercită efectul rapid şi are o durată mai mică de acţiune (2 până la 5 ore), comparativ cu insulina solubilă. Acest debut rapid al acţiunii permite ca o injecţie de Humalog să se administreze foarte aproape în timp de momentul mesei. Debutul mai rapid al acţiunii în comparaţie cu insulina umană solubilă se menţine indiferent de locul injectării. Ca şi în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acţiunii Humalog este în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura şi activitatea fizică. Humalog poate fi utilizat în perfuzie continuă subcutanată cu insulina (PCSI) în pompe adecvate pentru perfuzia de insulină.

3. Humalog poate să fie administrat intravenos, de exemplu pentru controlul glicemiei în timpul cetoacidozei, bolilor acute sau în perioadele intra- şi postoperatorii.

III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulina lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienţilor. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei şi ajustarea dozelor de insulină lispro.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

Hipoglicemia

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, stări patologice potenţial letale.

O consecinţă farmacodinamică a acţiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă.

VI. Reacţii adverse

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Humalog sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puţin frecventă.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.

Protocol terapeutic pentru INSULINA ASPART (NovoRapid)

NovoRapid este un analog de insulină cu acţiune scurtă. O unitate de insulină aspart (obţinută prin tehnologie ADN recombinant pe Saccharomyces cerevisiae) corespunde la 6 nmol, 0,035 mg de insulină aspart bază anhidră.

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină aspart

Adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 2 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină. NovoRapid (insulină aspart) poate fi utilizat în timpul sarcinii. În timpul alăptării nu există restricţii privind tratamentul cu NovoRapid. Tratamentul cu insulină al mamelor care alăptează nu prezintă risc pentru copil.

II. Doze şi mod de administrare:

1. Doza de NovoRapid este individualizată şi stabilită de către medic în concordanţă cu necesităţile pacientului. De regulă, NovoRapid trebuie utilizat în asociere cu insuline cu acţiune intermediară sau prelungită injectate cel puţin o dată pe zi. În mod obişnuit, necesarul individual de insulina pentru adulţi şi copii este de 0,5 - 1,0 U/kg şi zi. În tratamentul corelat cu mesele, 50 - 70% din necesarul de insulină poate fi asigurat de NovoRapid, iar restul de o insulină cu acţiune intermediară sau prelungită.

2. NovoRapid are un debut mai rapid şi o durată mai scurtă a acţiunii decât insulina umană solubilă. Datorită debutului său rapid, NovoRapid trebuie administrat, în general, imediat înainte de masă. Atunci când este necesar, NovoRapid poate fi administrat imediat după masă.

3. NovoRapid se administrează subcutanat, la nivelul abdomenului, coapsei, în regiunile deltoidiană sau gluteală. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotaţie în cadrul aceleiaşi regiuni anatomice. Atunci când se injectează subcutanat în peretele abdominal, debutul acţiunii va fi la 10 - 20 minute de la injectare. Efectul maxim se manifestă între 1 şi 3 ore de la administrare. Durata acţiunii este de 3 - 5 ore. Ca şi în cazul celorlalte insuline, durata acţiunii variază în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură şi activitatea fizică. Ca şi în cazul altor insuline, administrarea subcutanată la nivelul peretelui abdominal asigură o absorbţie mai rapidă decât din alte locuri de injectare. Totuşi, indiferent de locul injectării, debutul acţiunii este mai rapid decât pentru insulina umană solubilă. NovoRapid poate fi utilizat în perfuzie continuă subcutanată cu insulina (PCSI) în pompe adecvate pentru perfuzia de insulină. PCSI trebuie administrată în peretele abdominal.

4. De asemenea, dacă este necesar, NovoRapid poate fi administrat intravenos de către personal medical de specialitate.

IV. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulină aspart, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienţilor. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei şi ajustarea dozelor de insulină aspart.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, stări patologice potenţial letale.

O consecinţă farmacodinamică a acţiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă. La pacienţii care utilizează NovoRapid poate fi necesară creşterea frecvenţei administrărilor sau o modificare a dozelor faţă de insulinele folosite obişnuit. Dacă este necesară ajustarea dozelor, aceasta poate fi făcută la primele doze sau în primele săptămâni sau luni de tratament.

Nu au fost efectuate studii la copii cu vârsta sub 2 ani.

VI. Reacţii adverse

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează NovoRapid sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulina, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Reacţiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacţie şi prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacţii la locul de injectare sunt minore şi tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.

Protocol terapeutic pentru INSULINA GLULIZINA (Apidra(R))

Insulina glulizina (Apidra(R)) este un analog de insulină umană cu acţiune rapidă produs prin tehnologia ADN-ului recombinant utilizând tulpini de Escherichia coli. Fiecare ml conţine insulină glulizină 100 Unităţi (echivalent cu 3,49 mg)

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina glulizina - Apidra(R)

Adulţi cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

II. Doze şi mod de administrare

1. Regimul de doze de Apidra trebuie ajustat individual.

2. Apidra(R) trebuie utilizat în regimuri terapeutice care includ o insulină cu durată de acţiune intermediară sau lungă sau analogi de insulină bazală şi poate fi utilizat în asociere cu antidiabetice orale.

3. Apidra trebuie administrat cu puţin timp (0 - 15 min) înainte de masă sau imediat după masă.

4. Apidra trebuie administrată subcutanat în peretele abdominal, coapsă sau muşchiul deltoid sau în perfuzie continuă în peretele abdominal. În cadrul aceleiaşi regiuni (abdomen, coapsă sau muşchi deltoid), locurile injectării şi ale perfuzării trebuie alternate de la o injecţie la alta. Viteza absorbţiei şi, consecutiv, debutul şi durata acţiunii, pot fi influenţate de locul injectării, exerciţiul fizic şi alţi factori. Injectarea subcutanată în peretele abdominal asigură o absorbţie puţin mai rapidă decât de la nivelul altor locuri de injectare.

II. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

În timpul tratamentului cu insulină se recomandă determinări repetate ale glicemiei prin automonitorizare cu scopul de a evita atât hiperglicemia cât şi hipoglicemia. Hipoglicemia poate să apară ca rezultat al unui exces de activitate a insulinei comparativ cu aportul alimentar şi consumul energetic. Nu sunt disponibile date specifice cu privire la supradozajul cu insulină glulizină.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, stări patologice potenţial letale. O consecinţă farmacodinamică a acţiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile. Trecerea unui pacient la un nou tip sau la o altă marcă de insulină trebuie făcută sub supraveghere medicală strictă. Modificări în ceea ce priveşte concentraţia, marca (producătorul), tipul (normală, NPH, lentă etc.), şi/sau metoda de fabricaţie pot determina modificări ale regimului de doze. Poate fi necesară şi ajustarea tratamentului antidiabetic oral asociat.

Nu există date adecvate cu privire la utilizarea insulinei glulizină la femeile gravide. Este necesară prudenţă atunci când medicamentul se prescrie la femei gravide. Este esenţială monitorizarea atentă a glicemiei. Nu se cunoaşte dacă insulina glulizină se excretă în laptele uman, dar, în general, insulina nu se elimină în laptele matern şi nu se absoarbe după administrare orală. Mamele care alăptează pot necesita ajustarea dozei de insulină şi a dietei.

VI. Reacţii adverse

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Apidra sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Reacţiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacţie şi prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacţii la locul de injectare sunt minore şi tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet sau medici desemnaţi.

Protocoale terapeutice pentru analogii premixaţi

Protocol terapeutic Humalog Mix 25, Humalog Mix 50

Humalog Mix25 este un analog premixat de insulia constituit din soluţie de insulină lispro 25% şi suspensie de protamină a insulinei lispro 75%. Humalog Mix50 este constituit din soluţie de insulină lispro 50% şi suspensie de protamină a insulinei lispro 50%. - Un ml conţine 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulina lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli).

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro

Humalog Mix25, Mix50 sunt indicate pentru tratamentul pacienţilor cu diabet zaharat care necesită insulină pentru menţinerea homeostaziei glucozei.

Datele de la un număr mare de sarcini expuse nu evidenţiază nici o reacţie adversă a insulinei lispro asupra sarcinii sau asupra sănătăţii fătului/nou-născutului.

II. Doze şi mod de administrare:

1. Doza de Humalog este individualizată şi stabilită de către medic în concordanţă cu necesităţile pacientului.

2. Humalog Mix25, Mix50 trebuie administrat numai prin injectare subcutanată. După administrarea subcutanată a Humalog Mix25, Mix50 se observă debutul rapid şi atingerea precoce a activităţii maxime. Aceasta permite ca Humalog Mix25, Mix50 să poată fi administrate foarte aproape de momentul mesei. Durata de acţiune a componentei suspensie de protamină a insulinei lispro (NPL) a Humalog Mix este similară cu aceea a unei insuline bazale (NPH). Acţiunea în timp a oricărei insuline poate să varieze considerabil la persoane diferite sau în diferite perioade de timp la aceeaşi persoană. Ca şi în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acţiunii Humalog Mix este în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura şi activitatea fizică.

V. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulina lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienţilor. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei şi ajustarea dozelor de insulină lispro.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

Hipoglicemia

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, stări patologice potenţial letale.

O consecinţă farmacodinamică a acţiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă.

Administrarea insulinei lispro la copii sub 12 ani trebuie luată în considerare numai în cazul în care se aşteaptă un beneficiu comparativ cu insulina obişnuită.

VI. Reacţii adverse

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Humalog sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puţin frecventă.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă în diabet, medici desemnaţi.

Protocol terapeutic pentru INSULINA NovoMix 30

NovoMix 30 este un analog premixat de insulia ce conţine insulina aspart solubilă şi protamin insulină aspart cristalizată în raport de 30/70. O unitate de insulina aspart (obţinută prin tehnologie ADN recombinant în Saccharomyces cerevisiae) corespunde la 6 nmol, 0,035 mg de insulină aspart bază anhidră.

I. Criterii de includere

Adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 10 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

II. Doze şi mod de administrare:

1. NovoMix 30 poate fi administrat în monoterapie la pacienţii cu diabet zaharat tip 2 sau în asociere cu medicamente antidiabetice orale pentru care este aprobată asocierea cu insulină, atunci când acele medicamente antidiabetice orale în monoterapie nu realizează un control glicemic satisfăcător. Pentru pacienţii cu diabet zaharat tip 2, doza iniţială recomandată de NovoMix 30 este de 6 U la micul dejun şi 6 U la cină (masa de seară). De asemenea, pentru administrarea NovoMix 30 o dată pe zi, tratamentul poate fi iniţiat cu 12 U la cină (masa de seară). Când NovoMix 30 se administrează o dată pe zi, iar doza este mai mare de 30 de unităţi, în general este recomandat să se împartă doza în două părţi şi să se efectueze două administrări.

2. Având la bază rezultate din studii clinice, pentru ajustarea dozei este recomandat următorul ghid. În cazul unei administrări de două ori pe zi, pentru evaluarea dozei de la cină trebuie utilizate valorile glicemiei dinaintea micului dejun, iar pentru evaluarea dozei de dimineaţă, trebuie utilizate valorile glicemiei dinaintea cinei.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Valoarea glicemiei pre-prandial | Ajustarea |

| | dozei de |

| | NovoMix 30|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| < 4,4 mmol/l | < 80 mg/dL | -2 U |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 4,4 - 6,1 mmol/l| 80 - 110 mg/dL | 0 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 6,2 - 7,8 mmol/l| 111 - 140 mg/dL| +2 U |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 7,9 - 10 mmol/l | 141 - 180 mg/dL| +4 U |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| > 10 mmol/l | > 180 mg/dL | +6 U |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

Trebuie utilizate cele mai mici nivele pre-prandiale din ultimele trei zile. Doza nu trebuie crescută dacă a survenit hipoglicemia pe parcursul acestor zile. Ajustarea dozei poate fi făcută o dată pe săptămână până când este atinsă valoarea ţintă HbA\_1c.

3. La pacienţii cu diabet zaharat tip 1, necesarul individual de insulină este cuprins obişnuit între 0,5 şi 1,0 Unităţi/kg şi zi şi poate fi asigurat total sau parţial de NovoMix 30. Doza de NovoMix 30 se stabileşte individual, în concordanţă cu nevoile pacientului.

4. NovoMix 30 poate fi administrat pacienţilor vârstnici. Totuşi există o experienţă limitată privind utilizarea NovoMix 30 în asociere cu ADO la pacienţi cu vârsta peste 75 de ani.

5. NovoMix 30 prezintă un debut al acţiunii mai rapid decât insulina umană bifazică şi trebuie administrată, în general, imediat înainte de masă. Când este necesar, NovoMix 30 se poate administra la scurt timp după masă.

6. NovoMix 30 se administrează subcutanat în coapsă sau peretele abdominal. Se poate administra, de asemenea, în regiunea fesieră sau deltoidiană. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotaţie în cadrul aceleiaşi regiuni. Ca şi în cazul celorlalte insuline, durata acţiunii variază în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură şi activitatea fizică. NovoMix 30 nu se administrează niciodată intravenos.

7. Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacientului.

8. NovoMix 30 poate fi utilizat la copii şi adolescenţi începând de la vârsta de 10 ani în cazul în care insulina premixată este preferată. Pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 şi 9 ani datele clinice sunt limitate. Nu au fost efectuate studii cu NovoMix 30 la copii cu vârsta sub 6 ani.

III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulina aspart, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Posologia inadecvată sau întreruperea tratamentului, îndeosebi în diabetul de tip 1 (diabet zaharat insulino-dependent) duce la hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, condiţii potenţial letale.

Omiterea unei mese sau efortul fizic excesiv, neplanificat poate duce la hipoglicemie. Comparativ cu insulina umană bifazică, NovoMix 30 poate avea un efect mai pronunţat de scădere a glicemiei până la 6 ore după injectare. În funcţie de pacient, poate fi necesară compensarea acestui fenomen prin adaptarea dozei de insulină şi/sau a aportului alimentar.

NovoMix 30 se administrează strict în funcţie de orarul meselor. De aceea, la pacienţii cu afecţiuni concomitente sau trataţi cu alte medicamente care pot întârzia absorbţia alimentelor, trebuie avut în vedere debutul rapid al acţiunii.

Modificări ale concentraţiei, mărcii (producătorul), tipului, speciei şi/sau metodei de fabricaţie) pot face necesară modificarea dozei. La pacienţii trataţi cu NovoMix 30 poate fi necesară modificarea posologiei folosită în cazul insulinei lor uzuale. Dacă este necesară modificarea dozei, aceasta se poate face de la prima doză sau în timpul primelor săptămâni sau luni de tratament.

Sarcina şi alăptarea. Experienţa clinică privind folosirea insulinei aspart în timpul sarcinii este limitată. Studiile privind efectele asupra reproducerii la animale nu au evidenţiat nici o diferenţă între insulina aspart şi insulina umană în ceea ce priveşte embriotoxicitatea sau teratogenitatea. În timpul alăptării nu există restricţii privind tratamentul cu NovoMix 30. Tratamentul cu insulină al mamelor care alăptează nu prezintă risc pentru copil. Totuşi, poate fi necesară ajustarea dozei de NovoMix 30.

Asocierea NovoMix 30 cu pioglitazonă trebuie avută în vedere numai după o evaluare clinică a riscului pacientului de dezvoltare a unor semne sau simptome legate de retenţia de lichide. Tratamentul cu NovoMix 30 trebuie iniţiat cu atenţie prin stabilirea treptată a celei mai mici doze necesare atingerii controlului glicemic.

VI. Reacţii adverse

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează NovoMix sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină şi de aceea, pe durata intensificării dozajului, este necesară o atenţie specială.

Reacţiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacţie şi prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacţii la locul de injectare sunt minore şi tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.

Protocoale terapeutice pentru analogii bazali de insulină

Protocol terapeutic pentru INSULINA GLARGIN (LANTUS(R))

Insulina glargin (LantusR) este un analog de insulină umană cu durată lungă de acţiune produs prin tehnologia ADN-ului recombinant pe tulpini de Escherichia coli (K12). Fiecare ml conţine insulină glargin 100 Unităţi (echivalent cu 3,64 mg insulină).

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina glargina

Adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 6 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

II. Doze şi mod de administrare

1. Lantus(R) trebuie administrat o dată pe zi, oricând în timpul zilei, însă la aceeaşi oră în fiecare zi.

2. La copii cu vârsta de 6 ani sau peste, eficacitatea şi siguranţa Lantus(R) au fost demonstrate numai în cazul în care se administrează seara.

3. În caz de control insuficient al glicemiei sau de tendinţă la episoade hiper- sau hipoglicemice, înainte de a lua în considerare ajustarea dozei, trebuie verificate complianţa pacientului la regimul de tratament prescris, locurile de injectare, corectitudinea tehnicii de injectare şi toţi ceilalţi factori relevanţi.

4. Nu există diferenţe relevante clinic ale concentraţiei plasmatice a insulinei sau ale valorilor glicemiei după injectarea Lantus(R) în regiunea abdominală, deltoidiană sau a coapsei. În cadrul aceleiaşi regiuni, locurile injectării trebuie alternate de la o injecţie la alta.

5. Lantus(R) se administrează pe cale subcutanată.

6. Lantus nu trebuie administrat intravenos. Durata prelungită de acţiune a Lantus(R) este dependentă de injectarea sa în ţesutul subcutanat. Administrarea intravenoasă a dozei uzuale subcutanate poate determina hipoglicemie severă.

7. Dozele şi momentul administrării Lantus(R) trebuie adaptate individual. La pacienţii cu diabet zaharat tip 2, Lantus poate fi administrat şi în asociere cu antidiabetice orale.

Stabilirea dozei de insulina şi a algoritmului de ajustare a acesteia se va face de către medicul specialist diabetolog pentru fiecare pacient în parte în funcţie de necesarul de insulină stabilit pe baza evaluării clinico-biochimice, a obiectivelor de tratament stabilite şi a prezenţei concomitente şi a altor măsuri terapeutice.

Din punct de vedere al regimurilor de titrare a dozei, studiile clinice efectuate în diabetul zaharat tip 2 au evidenţiat două modalităţi practice şi eficiente de ajustare a dozei şi anume:

- Algoritmul Treat-To-Target: Doza de start pentru Lantus(R) (insulina glargina) este de 10 UI/zi şi se ajustează săptămânal în funcţie de media valorilor glicemiei din ultimele 3 zile, obiectivul fiind obţinerea unei glicemii bazale mai mici sau egale cu 100 mg/dL. Ajustarea dozelor se va face conform recomandărilor din tabelul ataşat:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Media glicemiilor bazale determinate| Ajustarea dozei|

| prin automonitorizare | de Lantus(R) |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| > 180 mg/dL | +8 UI |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 140 - 180 mg/dL | +6 UI |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 120 - 140 mg/dL | +4 UI |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 100 - 120 mg/dL | +2 UI |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

- Algoritmul LANMET: Doza de start pentru Lantus(R) (insulina glargina) este de 10 UI/zi şi se ajustează la fiecare 3 zile, crescând doza cu 2 UI de insulină glargina (+ 2 UI) dacă media glicemiilor din ultimele 3 zile este mai mare de 100 mg/dL.

8. Când se schimbă un regim terapeutic care conţine o insulină cu acţiune intermediară sau de lungă durată cu un regim terapeutic care conţine Lantus(R), pot fi necesare modificarea dozei de insulină bazală şi ajustarea tratamentului antidiabetic concomitent (doza şi momentul administrării suplimentare de insuline regular sau analogi de insulina cu acţiune rapidă sau doza de antidiabetice orale). Pentru a reduce riscul de hipoglicemie nocturnă sau matinală precoce, pacienţii care au schimbat un regim terapeutic de insulină bazală cu insulină NPH de două ori pe zi, cu un regim terapeutic cu Lantus o dată pe zi, trebuie să reducă doza zilnică de insulină bazală cu 20 - 30% în primele săptămâni de tratament. În timpul primelor săptămâni, această reducere trebuie compensată, cel puţin parţial, prin creşterea dozei de insulină injectată la ora mesei, după această perioadă regimul terapeutic trebuie adaptat în mod individualizat. Ca şi în cazul altor analogi de insulină, pacienţii care necesită doze mari de insulină datorită prezenţei anticorpilor anti-insulină umană pot să manifeste un răspuns la insulină mai bun cu Lantus(R).

III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulina glargin, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulina, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la insulina glargin sau la oricare dintre excipienţi.

IV. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Datorită experienţei limitate, eficacitatea şi siguranţa Lantus nu au putut fi stabilite la copii cu vârsta sub 6 ani, la pacienţii cu insuficienţă hepatică sau la pacienţii cu insuficienţă renală moderată/severă.

Sarcina şi alăptarea. Pentru insulina glargin nu sunt disponibile date clinice din studii controlate privind utilizarea sa la în cursul sarcinii şi alăptării.

VI. Reacţii adverse

Hipoglicemia, în general cea mai frecventă reacţie adversă la tratamentul cu insulină, poate să apară dacă doza de insulină este prea mare în raport cu necesarul de insulină. Momentul apariţiei hipoglicemiei depinde de profilul de acţiune al insulinelor utilizate şi, de aceea, se modifică atunci când se schimbă regimul terapeutic. Datorită furnizării mai prelungite de insulină bazală de către Lantus, este mai puţin de aşteptat o hipoglicemie nocturnă şi mai mult de aşteptat o hipoglicemie matinală precoce. Se recomandă prudenţă deosebită şi sporirea supravegherii glicemiei la pacienţii la care episoadele hipoglicemice pot avea o relevanţă clinică particulară, cum sunt cei cu stenoză semnificativă a arterelor coronare sau a vaselor cerebrale (risc de complicaţii cardiace sau cerebrale ale hipoglicemiei), precum şi la cei cu retinopatie proliferativă, mai ales dacă nu au fost trataţi prin fotocoagulare (risc de amauroză tranzitorie consecutivă hipoglicemiei).

Reacţii la locul injectării. Aceste reacţii includ eritem, durere, prurit, urticarie, edem sau inflamaţie. Cele mai multe reacţii minore la insuline la nivelul locului de administrare se remit, de regulă, în decurs de câteva zile până la câteva săptămâni.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă în diabet sau medici desemnaţi.

Protocol terapeutic pentru INSULINĂ DETEMIR (LEVEMIR)

Levemir este un analog de insulină cu acţiune prelungită utilizat ca insulină bazală. O unitate de insulină detemir (obţinută prin tehnologie ADN recombinant pe Saccharomyces cerevisiae) conţine 0,142 mg insulină detemir anhidră. O unitate (U) de insulină detemir corespunde la o unitate internaţională (UI) de insulină umană. Studiile la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 trataţi cu insulină bazală în asociere cu antidiabetice orale au demonstrat că controlul glicemic (HbA\_1c) cu Levemir este comparabil cu cel realizat de alte insuline bazale fiind asociat cu o creştere în greutate mai mică.

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina detemir

Adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 6 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

II. Doze şi mod de administrare:

1. Tratamentul cu Levemir în asociere cu antidiabetice orale se recomandă a fi iniţiat cu o doză de 10 U sau 0,1 - 0,2 U/kg, administrată o dată pe zi. Doza de Levemir trebuie ajustată în concordanţă cu necesităţile pacientului. Pe baza rezultatelor obţinute din studii, se recomandă următoarea schemă de tratament:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Valorile medii autodeterminate ale | Ajustarea dozei|

| glicemiei a jeun | de Levemir |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| > 10,0 mmol/l (180 mg/dl) | +8 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 9,1 - 10,0 mmol/l (163 - 180 mg/dl) | +6 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 8,1 - 9,0 mmol/l (145 - 162 mg/dl) | +4 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 7,1 - 8,0 mmol/l (127 - 144 mg/dl) | +2 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 6,1 - 7,0 mmol/l (109 - 126 mg/dl) | +2 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Pentru o singură determinare a glicemiei | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| 3,1 - 4,0 mmol/l (56 - 72 mg/dl) | -2 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| < 3,1 mmol/l (< 56 mg/dl) | -4 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

2. Când se utilizează ca parte a unei terapii insulinice de tip bolus bazal, Levemir trebuie administrat o dată sau de două ori pe zi, în concordanţă cu necesităţile pacientului. Dozele Levemir trebuie ajustate individual. La pacienţii care necesită două doze zilnice pentru optimizarea controlului glicemiei, doza de seară poate fi administrată seara sau înainte de culcare.

3. Înlocuirea altor insuline cu acţiune prelungită sau intermediară cu Levemir, poate necesita ajustarea dozei şi a momentului administrării. Ca în cazul tuturor insulinelor, monitorizarea atentă a glicemiei este recomandată în timpul înlocuirii şi în timpul primelor săptămâni după aceasta.

4. Poate fi necesară ajustarea tratamentului antidiabetic concomitent (doza şi/sau momentul administrării antidiabeticelor orale sau a insulinelor cu acţiune scurtă/rapidă asociate).

5. Ca în cazul tuturor insulinelor, la vârstnici şi la pacienţii cu afectare renală sau hepatică, monitorizarea glicemiei trebuie intensificată şi dozele de insulină detemir ajustate în funcţie de necesităţile individuale.

6. Levemir se administrează subcutanat prin injectare la nivelul coapsei, peretelui abdominal sau regiunii deltoidiene. Ca în cazul insulinelor umane, viteza şi nivelul absorbţiei insulinei detemir pot fi mai mari atunci când se administrează s.c. la nivelul abdomenului sau regiunii deltoidiene, decât atunci când este administrată la nivelul coapsei. Prin urmare, locurile de injectare trebuie schimbate în cadrul aceleiaşi regiuni anatomice.

III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulina detemir, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la insulina detemir sau la oricare dintre excipienţi

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

1. Levemir nu trebuie administrat intravenos, deoarece aceasta poate determina hipoglicemii severe. Trebuie evitată administrarea intramusculară.

2. Dacă Levemir este amestecat cu alte preparate insulinice, profilul de acţiune al uneia sau al ambelor componente se va modifica. Amestecarea Levemir cu analogi de insulină cu acţiune rapidă, de exemplu insulina aspart, are ca rezultat un profil de acţiune cu un efect maxim mai scăzut şi mai întârziat comparativ cu cel al injectării separate. De aceea, amestecarea insulinei cu acţiune rapidă şi a Levemir trebuie evitată.

3. Sarcina şi alăptarea. Nu există experienţă clinică în ceea ce priveşte administrarea de insulină detemir în timpul sarcinii şi alăptării.

VI. Reacţii adverse

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Levemir sunt în principal dependente de doză şi datorate efectului farmacologic al insulinei. Hipoglicemia este o reacţie adversă frecventă. Poate să apară dacă doza de insulina este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Reacţiile la locul de injectare sunt întâlnite mai frecvent în timpul tratamentului cu Levemir, decât în timpul tratamentului cu insulină umană. Aceste reacţii includ eritem, inflamare, contuzie, tumefacţie şi prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacţii la locul de injectare sunt minore şi tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.

Protocol Terapeutic Humalog NPL

Humalog NPL este un analog de insulină cu profil al activităţii care este foarte asemănător cu acela al unei insuline bazale (NPH) pe o perioadă de aproximativ 15 ore. Humalog NPL este constituit din suspensie de protamină a insulinei lispro. Un ml conţine 100U (echivalent cu 3,5 mg) insulina lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli)

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro

Humalog NPL este indicat în tratamentul pacienţilor cu diabet zaharat care necesită insulină pentru menţinerea homeostaziei glucozei.

Datele de la un număr mare de sarcini expuse nu evidenţiază nici o reacţie adversă a insulinei lispro asupra sarcinii sau asupra sănătăţii fătului/nou-născutului.

II. Doze şi mod de administrare:

1. Doza de Humalog NPL este individualizată şi stabilită de către medic în concordanţă cu necesităţile pacientului.

2. Humalog NPL se poate administra în asociere cu Humalog. Humalog NPL trebuie administrat numai prin injectare subcutanată. Humalog NPL nu trebuie administrat intravenos.

3. Administrarea subcutanată trebuie făcută la nivelul braţelor, coapselor, feselor sau abdomenului. Utilizarea locurilor de injectare trebuie rotată, astfel încât acelaşi loc să nu fie folosit mai frecvent decât aproximativ o dată pe lună.

4. Humalog NPL are un profil al activităţii care este foarte asemănător cu acela al unei insuline bazale (NPH) pe o perioadă de aproximativ 15 ore. Ca şi în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acţiunii Humalog NPL este în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura şi activitatea fizică.

IX. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulina lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienţilor. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei şi ajustarea dozelor de insulină lispro.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

Hipoglicemia

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, stări patologice potenţial letale.

O consecinţă farmacodinamică a acţiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă.

Administrarea insulinei lispro la copii sub 12 ani trebuie luată în considerare numai în cazul în care se aşteaptă un beneficiu comparativ cu insulina obişnuită.

VI. Reacţii adverse

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Humalog sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puţin frecventă.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.

PROTOCOALE TERAPEUTICE TIAZOLINDIONE

Protocoale terapeutice pentru Rosiglitazonum şi Pioglitazonum

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

1. În monoterapie:

- la pacienţii cu DZ tip 2 şi insulinorezistenţă importantă, care nu tolerează metforminul sau la care este contraindicat, şi la care valoarea HbA1c este >/= 7%, deşi măsurile de respectare a stilului de viaţă au fost aplicate şi respectate de cel puţin 3 luni.

Insulinorezistenţă importantă este sugerată de:

- IMC (indice de masă corporală) >/= 30 kg/mp

- CA (circumferinţa abdominală) > 94 cm la bărbaţi şi > 80 cm la femei

- alte elemente ale sindromului metabolic.

2. În terapie orală dublă, în asociere cu:

- metformin, la pacienţii cu glicemia insuficient controlată, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în doza maximă tolerată (valoarea HbA1c >/= 7%)

- un derivat de sulfoniluree la pacienţii care prezintă intoleranţă la metformin sau pentru care metforminul este contraindicat, glicemia fiind insuficient controlată, deşi măsurile de respectare a stilului de viaţă şi administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doză maximă tolerată, au fost aplicate de cel puţin 3 luni. (valoarea HbA1c >/= 7%).

3. În terapie orală triplă

- la pacienţii cu DZ tip 2 şi insulinorezistenţă importantă la care, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în asociere cu derivaţi de sulfoniluree, în doze maxime tolerate, valoarea HbA1c >/= 7%.

4. Pioglitazona este, de asemenea, indicată în combinaţie cu insulina, la pacienţii cu DZ tip 2 şi insulinorezistenţă importantă, care nu tolerează metforminul sau la care este contraindicat şi la care HbA1c este >/= 7%, în ciuda măsurilor de modificare a stilului de viaţă şi a administrării unei insulinoterapii în doze adecvate, pe o perioadă de minim 3 luni. Insulina poate fi adăugată terapiei cu rosiglitazona doar în cazuri excepţionale şi sub monitorizare atentă.

5. În orice alt caz în care, în opinia medicului curant, starea clinică a pacientului impune administrarea de tiazolidindione.

II. Doze

Rosiglitazona: 4 mg/zi şi, în caz de neatingere a ţintei (HbA1c < 7%), după 3 luni doza se poate creşte la 8 mg/zi.

Pioglitazona: 15 - 30 mg/zi şi, în caz de neatingere a ţintei după 3 luni (HbA1c < 7%), doza se poate creşte la 45 mg/zi.

III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficienţa terapiei trebuie evaluată la intervale regulate, de 1 - 3 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun şi postprandiale (acolo unde este posibil, şi a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse). La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.

4. După atingerea şi menţinerea ţintelor terapeutice se va testa posibilitatea menţinerii acestora în condiţiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.

IV. Contraindicaţii

1. hipersensibilitate cunoscută la rosiglitazonă, pioglitazonă sau la oricare dintre excipienţii comprimatului

2. insuficienţă cardiacă NYHA I - IV

3. insuficienţă hepatică

4. afecţiuni hepatice active cu transaminaze > 2,5 x valorile normale

5. sarcină şi alăptare

6. cetoacidoză diabetică, acidoză lactică, comă diabetică hiprosmolară

V. Precauţii

Boala cardiacă ischemică.

Rosiglitazona impune prudenţă la pacienţii cu boală cardiacă ischemică. Sunt disponibile date limitate din studiile clinice la pacienţii cu boală cardiacă ischemică şi/sau boală arterială periferică. De aceea, ca măsură de precauţie, nu este recomandată utilizarea rosiglitazonei la aceşti pacienţi, în special la cei cu simptome de ischemie cardiacă putând creşte riscul de accidente coronariene acute.

Retenţia hidrică şi insuficienţă cardiacă

TZD (tiazolindionele) pot determina retenţie hidrică care poate exacerba sau declanşa semnele sau simptomele de insuficienţă cardiacă congestivă. Tratamentul cu TZD trebuie întrerupt dacă survine orice deteriorare a funcţiei cardiace. La pacienţii cu risc de insuficienţă cardiacă (infarct în antecedente, CIC) se va începe tratamentul cu doze minime şi se va urmări retenţia de lichide.

Monitorizarea funcţiei hepatice

La toţi pacienţii trebuie măsurate valorile serice ale enzimelor hepatice înaintea începerii tratamentului cu TZD şi ulterior periodic, în funcţie de considerentele clinice. Tratamentul cu TZD nu trebuie iniţiat la pacienţii cu o valoare serică iniţială crescută a enzimelor hepatice (ALT > 2,5 ori peste limita superioară a valorilor normale) sau cu oricare altă manifestare de boală hepatică. Dacă în timpul tratamentului cu TZD ALT este crescut > 3 ori peste limita superioară a valorilor normale, valoarea enzimelor trebuie recontrolată cât mai curând posibil. În cazul în care valoarea ALT rămâne > 3 ori peste limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt.

Tulburări oculare

Există posibilitatea apariţiei edemului macular la TZD; dacă pacienţii raportează tulburări de vedere se impune consult de specialitate.

Creşterea greutăţii corporale: greutatea pacientului trebuie determinată periodic.

Anemia

Tratamentul cu TZD este asociat cu scăderea hemoglobinei în funcţie de doză. La pacienţii cu valori mici ale hemoglobinei înaintea începerii tratamentului cu TZD, există risc crescut de anemie în timpul administrării medicamentului.

Hipoglicemia

La pacienţii cărora li se administrează TZD în terapie dublă sau triplă cu un derivat de sulfoniluree sau cu insulină există riscul de hipoglicemie în funcţie de doză şi este necesară reducerea dozei de sulfoniluree sau de insulină.

Tulburări osoase: incidenţă crescută a fracturilor (la nivelul piciorului, mâinii şi braţului) la pacienţii de sex feminin trataţi cu tiazolindione.

Altele

La pacientele cu anovulaţie, datorită scăderii rezistenţei la insulină de TZD este posibilă reluarea ovulaţiei, cu riscul sarcinii. Rosiglitazona trebuie utilizată cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min). Pioglitazona nu impune scăderea dozelor dacă clearance-ul la creatinină este > 4 ml/min). Nu se vor folosi TZD la pacienţii dializaţi. Comprimatele AVANDIA ŞI ACTOS conţin lactoză şi de aceea nu trebuie administrate la pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă în diabet.

Protocol terapeutic pentru AVANDAMET

Substanţa activă: fiecare comprimat conţine rosiglitazonă 1, 2 sau 4 mg (sub formă de maleat de rosiglitazonă) şi clorhidrat de metformină 500 mg (corespunzător la metformină 390 mg) sau 1000 mg.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

AVANDAMET este indicat în tratamentul pacienţilor cu diabet zaharat de tip 2, în special al pacienţilor supraponderali:

- la care nu poate fi controlată adecvat glicemia prin administrarea de metformină în monoterapie în doză maximă tolerată pe cale orală;

- în terapie orală triplă cu derivaţi de sulfoniluree, la pacienţii cu control glicemic insuficient în ciuda terapiei orale duble cu doza maximă tolerată de metformină şi un derivat de sulfoniluree.

II. Doze şi mod de administrare

Doza uzuală iniţială de AVANDAMET este de 4 mg pe zi rosiglitazonă plus 2000 mg pe zi clorhidrat de metformină. După 8 săptămâni de tratament, doza de rosiglitazonă poate fi crescută la 8 mg pe zi, dacă este necesar un control mai bun al glicemiei. Doza maximă zilnică recomandată de AVANDAMET este de 8 mg rosiglitazonă plus 2000 mg clorhidrat de metformină.

În cazul în care este considerat adecvat clinic, tratamentul cu AVANDAMET poate fi început imediat după tratamentul cu metformină în monoterapie.

Terapia orală triplă (rosiglitazonă, metformină, sulfoniluree)

- Pacienţii trataţi cu metformină şi sulfoniluree: când este cazul, tratamentul cu AVANDAMET poate fi iniţiat la o doză de 4 mg pe zi de rosiglitazonă, cu doza de metformină care să substituie doza deja administrată. Creşterea dozei de rosiglitazonă la 8 mg pe zi trebuie efectuată cu prudenţă, după o evaluare clinică adecvată în scopul determinării riscului pacientului de a dezvolta reacţii adverse corelate cu retenţia hidrică.

- Pacienţii care utilizează tripla terapie: când este cazul, AVANDAMET poate substitui rosiglitazona şi metformina deja administrate.

Administrarea AVANDAMET în timpul mesei sau imediat după masă poate reduce simptomele gastro-intestinale asociate cu administrarea metforminei.

III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficienţa terapiei trebuie evaluată la intervale regulate, de 1 - 3 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun şi postprandiale (acolo unde este posibil, şi a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse). La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.

4. După atingerea şi menţinerea ţintelor terapeutice se va testa posibilitatea menţinerii acestora în condiţiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.

IV. Contraindicaţii

AVANDAMET este contraindicat la pacienţii cu:

- hipersensibilitate la rosiglitazonă, clorhidrat de metformină sau la oricare dintre excipienţi

- insuficienţă cardiacă sau antecedente de insuficienţă cardiacă (stadii NYHA I - IV)

- un sindrom coronarian acut (angină instabilă, IMA NonST şi IMA ST)

- afecţiuni acute sau cronice care pot determina hipoxie tisulară cum sunt:

- insuficienţă cardiacă sau respiratorie

- infarct miocardic recent

- şoc

- insuficienţă hepatică

- intoxicaţie acută cu alcool, alcoolism

- cetoacidoză diabetică sau pre-comă diabetică

- insuficienţă renală sau disfuncţie renală, de exemplu valori ale creatininemiei > 135 micromoli/l la bărbaţi şi > 110 micromoli/l la femei şi/sau clearance al creatininei < 70 ml/min

- afecţiuni acute care au potenţialul de a altera funcţia renală, cum sunt:

- deshidratare

- infecţie severă

- şoc

- administrare intravasculară a substanţelor de contrast iodate

- alăptare.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

1. Acidoza lactică

Acidoza lactică este o complicaţie metabolică foarte rară, dar severă, care poate să apară datorită acumulării metforminei.

2. Funcţia renală

Deoarece metformina este excretată prin rinichi, valorile creatininemiei trebuie măsurate periodic:

- cel puţin o dată pe an la pacienţii cu funcţie renală normală

- cel puţin de două sau patru ori pe an la pacienţii cu valori ale creatininemiei.

3. Intervenţii chirurgicale

Deoarece AVANDAMET conţine clorhidrat de metformină, tratamentul trebuie întrerupt cu 48 ore înaintea unei intervenţii chirurgicale programate cu anestezie generală şi, de obicei, nu trebuie reluat mai devreme de 48 ore după aceasta.

4. Administrarea substanţelor de contrast iodate

Administrarea intravasculară a substanţelor de contrast iodate în cadrul examinărilor radiologice poate determina insuficienţă renală. Astfel, datorită substanţei active, metformina, tratamentul cu AVANDAMET trebuie întrerupt înainte de sau la momentul testului şi nu va fi reluat mai devreme de 48 ore, numai după ce funcţia renală a fost reevaluată şi în cazul în care aceasta rămâne normală.

5. Retenţia hidrică şi insuficienţă cardiacă

Tiazolidindionele pot determina retenţie hidrică care poate exacerba sau declanşa semne sau simptome de insuficienţă cardiacă congestivă. Rosiglitazona poate determina retenţie hidrică dependentă de doză. Toţi pacienţii, îndeosebi cei cărora li se administrează concomitent terapie cu insulină, dar şi cu sulfoniluree, cei cu risc de insuficienţă cardiacă şi cei cu rezervă cardiacă mică, trebuie monitorizaţi cu privire la semnele şi simptomele de reacţii adverse corelate cu retenţia hidrică, inclusiv creşterea greutăţii corporale şi insuficienţă cardiacă. Tratamentul cu AVANDAMET trebuie întrerupt dacă survine orice deteriorare a funcţiei cardiace. Utilizarea AVANDAMET în asociere cu o sulfoniluree sau insulină poate determina creşterea riscului de retenţie hidrică şi insuficienţă cardiacă. În luarea deciziei de a începe administrarea AVANDAMET în asociere cu o sulfoniluree trebuie să se ia în considerare terapii alternative. Se recomandă creşterea monitorizării pacientului dacă AVANDAMET este administrat în asociere în special cu insulină, dar şi cu o sulfoniluree.

6. Cardiopatia ischemică

Datele disponibile indică faptul că tratamentul cu rosiglitazonă poate fi asociat cu un risc crescut de apariţie a evenimentelor cardiace ischemice. Sunt disponibile date limitate din studiile clinice la pacienţii cu boală cardiacă ischemică şi/sau boală arterială periferică. De aceea, ca măsură de precauţie, nu este recomandată utilizarea rosiglitazonei la aceşti pacienţi, în special la cei cu simptome de ischemie cardiacă.

7. Monitorizarea funcţiei hepatice

La toţi pacienţii, trebuie măsurate enzimele hepatice, înainte de începerea tratamentului cu AVANDAMET şi ulterior, periodic, în funcţie de considerentele clinice. Tratamentul cu AVANDAMET nu trebuie iniţiat la pacienţii cu o valoare iniţială crescută a enzimelor hepatice (ALT > 2,5 ori limita superioară a valorilor normale) sau cu oricare altă manifestare de boală hepatică. Dacă în timpul tratamentului cu AVANDAMET, ALT este crescut până la > 3 ori limita superioară a valorilor normale, valoarea enzimelor trebuie controlată din nou cât mai curând posibil. În cazul în care valoarea ALT rămâne > 3 ori limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt. Dacă la oricare dintre pacienţi apar simptome sugestive de disfuncţie hepatică, cum sunt greaţa ce nu poate fi explicată prin alte cauze, vărsături, dureri abdominale, fatigabilitate, anorexie şi/sau urină închisă la culoare, trebuie controlate enzimele hepatice. Decizia privind continuarea tratamentului cu AVANDAMET trebuie luată în funcţie de examenul clinic, în aşteptarea rezultatelor analizelor de laborator. Dacă apare icter, tratamentul trebuie întrerupt.

8. Tulburări oculare

Există posibilitatea apariţiei edemului macular la TZD; dacă pacienţii raportează tulburări de vedere se impune consult de specialitate.

9. Creşterea greutăţii corporale

În cadrul studiilor clinice cu rosiglitazonă s-a observat creştere în greutate corelată cu doza, care a fost mai mare atunci când s-a utilizat în asociere cu insulina. De aceea greutatea corporală trebuie monitorizată atent, dat fiind că aceasta poate fi atribuită retenţiei hidrice, care se poate asocia cu insuficienţă cardiacă.

10. Anemia

Tratamentul cu rosiglitazonă este asociat cu scăderea valorii hemoglobinei corelată cu doza. La pacienţii cu valori mici ale hemoglobinei înaintea începerii tratamentului, există risc crescut de anemie în timpul administrării AVANDAMET.

11. Hipoglicemia

Pacienţii cărora li se administrează AVANDAMET în asociere cu o sulfoniluree sau insulină pot prezenta risc de hipoglicemie corelată cu doza. Poate fi necesară creşterea monitorizării pacientului şi reducerea dozei medicamentului asociat.

12. Tulburări osoase

Riscul de fractură (la nivelul piciorului, mâinii şi braţului) trebuie luat în considerare în îngrijirea pacienţilor trataţi cu rosiglitazonă, în special al celor de sex feminin.

13. Alte precauţii

Ca urmare a ameliorării reactivităţii la insulină, la pacientele cu anovulaţie datorită rezistenţei la insulină, este posibilă reluarea ovulaţiei. Pacientele trebuie avertizate asupra riscului de apariţie a sarcinii. Deoarece comprimatele AVANDAMET conţin lactoză nu trebuie utilizate de pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză.

VI. Reacţii adverse

În continuare, sunt prezentate reacţiile adverse pentru fiecare componentă a AVANDAMET.

Reacţii adverse asociate cu metformină: tulburări gastro-intestinale, tulburări metabolice şi de nutriţie (acidoză lactică, deficit de vitamina B12), tulburări ale sistemului nervos (gust metalic), tulburări hepatobiliare (tulburări ale funcţiei hepatice, hepatită) afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat (urticarie eritem prurit)

Reacţii adverse asociate cu rosiglitazonă: tulburări hematologice şi limfatice (anemie, leucopenie, trombocitopenie, granulocitopenie) tulburări metabolice şi de nutriţie (hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, hiperlipemie, creştere în greutate, creşterea apetitului), hipoglicemie, tulburări ale sistemului nervos (ameţeală cefalee, hipoestezie, insomnie), tulburări cardiace (insuficienţă cardiacă, cardiopatie ischemică), tulburări musculo-scheletice (fracturi frecvente).

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă în diabet.

Protocol terapeutic pentru AVAGLIM

Substanţa activă: fiecare comprimat conţine maleat de rosiglitazonă, echivalent cu rosiglitazonă 4 mg şi glimepiridă 4 mg.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

AVAGLIM este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu diabet zaharat de tip 2, care nu pot obţine un control glicemic suficient cu ajutorul dozelor optime de sulfoniluree administrată în monoterapie, şi pentru care metformina nu este adecvată, datorită contraindicaţiilor sau intoleranţei.

II. Doze şi mod de administrare

1. Tratamentul cu AVAGLIM trebuie individualizat pentru fiecare pacient. Înainte de iniţierea tratamentului cu AVAGLIM trebuie efectuată o evaluare clinică adecvată pentru a stabili riscul pacientului de apariţie a hipoglicemiei. AVAGLIM trebuie administrat o dată pe zi, cu puţin înaintea sau în timpul mesei (de obicei, prima masă principală a zilei). Dacă administrarea unei doze este omisă, următoarea doză nu trebuie mărită.

2. Dacă este necesar, doza de rosiglitazonă poate fi mărită după 8 săptămâni. Doza zilnică maximă recomandată este de 8 mg rosiglitazonă şi 4 mg glimepiridă (administrată sub forma unui comprimat de AVAGLIM 8 mg/4 mg, o dată pe zi).

3. Creşterea dozei de rosiglitazonă la 8 mg pe zi trebuie efectuată cu prudenţă, după o evaluare clinică adecvată în scopul determinării riscului pacientului de a dezvolta reacţii adverse corelate cu retenţia hidrice.

4. În cazul în care apar simptome de hipoglicemie, pacientul trebuie să revină la terapia asociată şi să ajusteze doza de glimepiridă în funcţie de necesităţi.

III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficienţa terapiei trebuie evaluată la intervale regulate, de 1 - 3 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun şi postprandiale (acolo unde este posibil, şi a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse). La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.

4. După atingerea şi menţinerea ţintelor terapeutice se va testa posibilitatea menţinerii acestora în condiţiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.

IV. Contraindicaţii

Utilizarea AVAGLIM este contraindicată în cazul pacienţilor care prezintă:

- hipersensibilitate la rosiglitazonă, glimepiridă, alte sulfoniluree sau sulfonamide, sau la oricare dintre excipienţi

- insuficienţă cardiacă sau antecedente de insuficienţă cardiacă (clasele NYHA I - IV)

- un sindrom coronarian acut (angină instabilă, IMA NonST şi IMA ST)

- insuficienţă hepatică

- insuficienţă renală severă, şi anume clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min (inclusiv dializă renală)

- diabet zaharat insulino-dependent

- cetoacidoză diabetică sau comă diabetică.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

1. Deoarece nu este indicată utilizarea AVAGLIM în asociere cu metformină, nu trebuie folosit în cadrul triplei terapii orale a diabetului zaharat.

2. Hipoglicemia

Pacienţii trataţi cu AVAGLIM pot avea un risc crescut de apariţie a hipoglicemiei dependente de doză.

3. Retenţia hidrică şi insuficienţă cardiacă

Tiazolidindionele pot determina retenţie hidrică care poate agrava sau precipita semnele sau simptomele de insuficienţă cardiacă congestivă. Rosiglitazona poate determina retenţie hidrică dependentă de doză. Toţi pacienţii, în special cei cărora li se administrează concomitent terapie cu insulină, cei cu risc de insuficienţă cardiacă şi cei cu rezervă cardiacă redusă, trebuie monitorizaţi în privinţa semnelor şi simptomelor de reacţii adverse corelate cu retenţia hidrică, inclusiv creşterea în greutate şi insuficienţă cardiacă. Dacă apare o deteriorare a statusului cardiac, administrarea rosiglitazonei trebuie întreruptă.

4. Asocierea cu insulină

În studiile clinice a fost observată o incidenţă crescută a insuficienţei cardiace atunci când rosiglitazona este utilizată în asociere cu insulina. Insulina trebuie adăugată terapiei cu rosiglitazonă doar în cazuri excepţionale şi sub monitorizare atentă.

5. Cardiopatia ischemică

Datele disponibile indică faptul că tratamentul cu rosiglitazonă poate fi asociat cu un risc crescut de apariţie a evenimentelor cardiace ischemice. Sunt disponibile date limitate din studiile clinice la pacienţii cu boală cardiacă ischemică şi/sau boală arterială periferică. De aceea, ca măsură de precauţie, nu este recomandată utilizarea rosiglitazonei la aceşti pacienţi, în special la cei cu simptome de ischemie cardiacă.

6. Monitorizarea funcţiei hepatice

În cazul tuturor pacienţilor, valoarea enzimelor hepatice trebuie verificată înainte de începerea tratamentului cu AVAGLIM şi apoi periodic, conform raţionamentului medical. Tratamentul cu AVAGLIM nu trebuie instituit la pacienţii care prezintă valori iniţiale crescute ale enzimelor hepatice (ALAT > 2,5 ori limita superioară a valorilor normale) sau orice alt semn de afecţiune hepatică. Dacă în cursul tratamentului cu rosiglitazonă, valorile ALAT sunt > 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale, valorile enzimelor hepatice trebuie reevaluate cât mai curând posibil. Dacă valorile ALAT se menţin la valori > 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt. Dacă se observă apariţia icterului, tratamentul medicamentos trebuie întrerupt.

7. Tulburări oculare

După punerea pe piaţă, au fost raportate apariţii sau agravări ale edemului macular diabetic, cu scăderea acuităţii vizuale, după folosirea tiazolidindionelor, inclusiv a rosiglitazonei.

8. Pacienţii cu insuficienţă renală

Pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată (clearance al creatininei cuprins între 30 şi 80 ml/min) pot avea un risc crescut de apariţie a hipoglicemiei. Se recomandă monitorizarea atentă.

9. Femeile cu cicluri anovulatorii, în perioada de premenopauză

Ca urmare a creşterii sensibilităţii la insulină, reluarea ciclurilor ovulatorii se poate produce la pacientele ale căror cicluri anovulatorii sunt determinate de rezistenţa la insulină.

10. Creşterea în greutate

În cursul studiilor clinice efectuate cu rosiglitazonă s-a evidenţiat creşterea în greutate dependentă de doză, care a fost mai mare atunci când s-a utilizat în asociere cu insulina. De aceea, greutatea corporală trebuie monitorizată periodic, dat fiind că aceasta poate fi atribuită retenţiei hidrice, care se poate asocia cu insuficienţă cardiacă.

11. Monitorizarea hematologică

Tratamentul cu rosiglitazonă se asociază cu scăderea dependentă de doză a valorilor hemoglobinei. În cazul pacienţilor care prezintă valori mici ale hemoglobinei înainte de începerea terapiei, în timpul tratamentului cu Avaglim există un risc crescut de apariţie a anemiei. În cursul tratamentului cu AVAGLIM este necesară monitorizarea hematologică periodică (în special a numărului leucocitelor şi trombocitelor).

12. Tulburări osoase

Riscul de fractură (la nivelul piciorului, mâinii şi braţului) trebuie luat în considerare în îngrijirea pacienţilor trataţi cu rosiglitazonă, în special al celor de sex feminin.

13. Intoleranţa la lactosă

Deoarece comprimatele AVAGLIM conţin lactoză, pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbţie de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

14. Sarcina şi alăptarea

Pentru AVAGLIM nu sunt disponibile date clinice sau preclinice privind utilizarea sa la femeile gravide sau în perioada alăptării. De aceea, AVAGLIM nu trebuie utilizat în timpul sarcinii şi alăptării.

VI. Reacţii adverse

Reacţiile adverse sunt prezentate mai jos pentru fiecare substanţă activă, componentă a Avaglim.

Reacţii adverse asociate cu rosiglitazona: tulburări hematologice şi limfatice (anemie, leucopenie, trombocitopenie, granulocitopenie) tulburări metabolice şi de nutriţie (hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, hiperlipemie, creştere în greutate, creşterea apetitului), hipoglicemie, tulburări ale sistemului nervos (ameţeală cefalee, hipoestezie, insomnie), tulburări cardiace (insuficienţă cardiacă, cardiopatie ischemică), tulburări musculo-scheletice (fracturi frecvente).

Reacţii adverse asociate cu glimepirida: tulburări hematologice şi limfatice (anemie, leucopenie, trombocitopenie, granulocitopenie) tulburări gastro-intestinale, tulburări metabolice şi de nutriţie (hipoglicemie), tulburări hepatobiliare (tulburări ale funcţiei hepatice, hepatită) afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat (hipersensibilitate cutanată la lumină)

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă în diabet.

Protocol terapeutic pentru COMPETACT

Substanţa activă: fiecare comprimat conţine pioglitazonă 15 mg (sub formă de clorhidrat) şi clorhidrat de metformină 850 mg.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Competact este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu diabet zaharat de tip 2, mai ales al celor supraponderali, care nu pot obţine un control suficient al glicemiei numai cu doza maxim tolerată de metformină administrată pe cale orală.

II. Doze şi mod de administrare

1. Doza obişnuită de Competact este de 30 mg/zi pioglitazonă plus 1700 mg/zi clorhidrat de metformină (această doză se obţine cu un comprimat de Competact 15 mg/850 mg, administrat de două ori pe zi). Înainte ca pacientului să i se administreze Competact trebuie luată în considerare creşterea treptată a dozei de pioglitazonă (adăugată dozei optime de metformină). Dacă este adecvat din punct de vedere clinic, se poate lua în considerare trecerea directă de la monoterapia cu metformină la Competact.

2. Administrarea de Competact în timpul mesei sau imediat după aceea poate reduce simptomele gastrointestinale asociate cu metformină.

III. Contraindicaţii

Competact este contraindicat la pacienţii cu:

- Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi

- Insuficienţă cardiacă sau antecedente de insuficienţă cardiacă (stadiile NYHA de la I la IV)

- Boală cronică sau acută, care ar putea determina hipoxie tisulară, cum ar fi insuficienţă cardiacă sau respiratorie, infarct miocardic recent, şoc

- Insuficienţă hepatică

- Intoxicaţie acută cu alcool, alcoolism

- Cetoacidoză diabetică sau precomă diabetică

- Insuficienţă sau disfuncţie renală (clearance-ul creatininei < 60 ml/min).

- Afecţiuni acute cu potenţial de deteriorare a funcţiei renale, cum ar fi:

- Deshidratare

- Infecţie severă

- Şoc

- Administrare intravasculară de substanţe de contrast cu iod

- Alăptare

IV. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficienţa terapiei trebuie probată la intervale regulate de 1 - 3 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun şi postprandială (acolo unde este posibil şi a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse). La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

1. Acidoza lactică: acidoza lactică este o complicaţie metabolică foarte rară, dar gravă, care poate apărea în urma acumulării de metformină.

2. Funcţia renală: deoarece metformina este excretată prin rinichi, concentraţiile serice de creatinină trebuie determinate periodic:

- cel puţin o dată pe an la pacienţii cu funcţie renală normală

- cel puţin de două până la patru ori pe an la pacienţii cu concentraţii serice de creatinină la limita superioară a valorilor normale şi la persoanele vârstnice

3. Intervenţia chirurgicală

Deoarece Competact conţine clorhidrat de metformină, tratamentul trebuie întrerupt cu 48 de ore înainte de o intervenţie chirurgicală la alegerea pacientului, cu anestezie generală, şi de regulă nu trebuie reluat mai devreme de 48 de ore după aceea.

4. Administrarea unei substanţe de contrast care conţine iod

Administrarea intravasculară a unor substanţe de contrast care conţin iod, în cadrul investigaţiilor radiologice, poate determina insuficienţă renală. De aceea, datorită substanţei active metformina, administrarea de Competact trebuie întreruptă înainte de efectuarea analizei respective, sau la momentul efectuării analizei, şi nu trebuie reluată mai devreme de 48 de ore după aceea şi numai după ce funcţia renală a fost reevaluată şi s-a constatat că este normală.

5. Retenţia de lichide şi insuficienţă cardiacă: pioglitazona poate determina retenţie de lichide, care poate exacerba sau precipita insuficienţă cardiacă. Când sunt trataţi pacienţi care au cel puţin un factor de risc pentru dezvoltarea insuficienţei cardiace congestive (de exemplu infarct miocardic în antecedente sau boală arterială coronariană simptomatică), medicii trebuie să iniţieze tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă şi să crească doza gradat. Deoarece insulina şi pioglitazona sunt asociate cu retenţia de lichide, administrarea concomitentă de insulină şi Competact poate creşte riscul de edem. Administrarea de Competact trebuie întreruptă dacă apar orice semne de deteriorare a statusului cardiac.

6. Monitorizarea funcţiei hepatice: se recomandă ca pacienţii trataţi cu Competact să fie periodic monitorizaţi din punct de vedere a valorilor enzimelor hepatice. La toţi pacienţii, valorile enzimelor hepatice trebuie verificate înainte de începerea tratamentului cu Competact. Tratamentul cu Competact nu trebuie început la pacienţii cu valori iniţiale crescute ale enzimelor hepatice (ALAT > 2,5 x limita superioară a valorilor normale) sau care prezintă oricare alte semne de boală hepatică. După începerea tratamentului cu Competact, se recomandă ca valorile enzimelor hepatice să fie monitorizate periodic, în funcţie de recomandarea medicului. În cazul în care în timpul tratamentului cu Competact valorile ALAT sunt de 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale, valorile enzimelor hepatice trebuie verificate din nou cât mai curând posibil. Dacă valorile ALAT rămân > 3 x limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt. În cazul în care se observă apariţia icterului, tratamentul medicamentos trebuie întrerupt.

7. Creşterea în greutate: în cadrul studiilor clinice efectuate cu pioglitazonă, au existat dovezi de creştere în greutate dependentă de doză, care poate fi datorată acumulării de ţesut adipos şi în unele cazuri asociată cu retenţia de fluide. În unele cazuri creşterea în greutate poate fi un simptom al insuficienţei cardiace; prin urmare, greutatea trebuie ţinută sub supraveghere atentă.

8. Hipoglicemia

Pacienţii cărora li se administrează pioglitazona în dublă asociere cu o sulfoniluree pot prezenta risc de hipoglicemie dependentă de doză şi, o scădere a dozei de sulfoniluree poate fi necesară.

9. Tulburările oculare

S-au raportat cazuri de primă apariţie sau de agravare a edemului macular diabetic cu scăderea acuităţii vizuale la tiazolidinedione, inclusiv pioglitazonă.

10. Ovarele polichistice

Ca urmare a îmbunătăţirii acţiunii insulinei, tratamentul cu pioglitazonă la pacientele cu ovare polichistice poate determina reluarea ovulaţiei.

11. Altele

Riscul de fractură trebuie avut în vedere în cazul femeilor cărora li se administrează pioglitazonă în cadrul unui tratament pe perioadă îndelungată. Competact nu trebuie utilizat în timpul sarcinii şi la femeile aflate în perioada fertilă care nu folosesc metode de contracepţie. Nu se cunoaşte dacă alăptarea determină expunerea copilului mic la medicament. De aceea, Competact nu trebuie utilizat de către femeile care alăptează.

VI. Reacţii adverse

Nu s-au efectuat studii clinice terapeutice cu Competact comprimate; cu toate acestea, s-a demonstrat bioechivalenţa Competact, constând din administrarea concomitentă de pioglitazonă şi metformină. Reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii: tulburări hematologice şi limfatice (anemie), tulburări oculare, tulburări gastro-intestinale, tulburări metabolice şi de nutriţie (creştere în greutate) tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv (artralgie) tulburări renale şi ale căilor urinare (hematurie)

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă în diabet.

Protocol terapeutic pentru SITAGLIPTINA (inhibitor dipeptidil-peptidazei 4)

Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 (DPP4) sunt recomandate pentru farmacoterapia DZ tip 2, fiind menţionate atât în consensul ADA/EASD din 2008, cât şi în recomandările ADA 2008. Ghidul pentru tratamentul hiperglicemiei postprandiale elaborat de IDF în 2007 include sitagliptina în lista antihiperglicemiantelor indicate pentru controlul glicemiei postprandiale. Având în vedere absenţa efectelor adverse cardiovasculare, se recomandă utilizarea incretinelor în tratamentul antihiperglicemiant al pacienţilor cu DZ tip 2 şi boala coronariană sau insuficienţă cardiacă.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 (DPP4) sunt indicaţi în tratamentul diabetului zaharat de tip 2:

- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, în asociere cu metformin, când dieta şi exerciţiul fizic plus metforminul doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat

- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree, când dieta şi exerciţiul fizic plus sulfonilureea în monoterapie la doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat şi când metforminul nu poate fi utilizat datorită contraindicaţiilor sau intoleranţei

- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree şi metformin, când dieta şi exerciţiul fizic plus terapia duală cu aceste medicamente nu realizează un control glicemic adecvat

- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, în asociere cu agonişti PPARgamma când dieta şi exerciţiul fizic plus agoniştii PPARgamma în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat.

II. Doze şi mod de administrare

Doza de sitagliptina este de 100 mg, o dată pe zi. Se menţine doza de metformin sau de agonist PPARgamma, iar sitagliptinul se administrează concomitent. În cazul în care sitagliptina este administrat în asociere cu o sulfoniluree, trebuie avută în vedere utilizarea unei doze mai mici de sulfoniluree, pentru a diminua riscul hipoglicemiei. În cazul în care este omisă o doză de sitagliptina, aceasta trebuie administrată imediat după ce pacientul îşi aminteşte. Nu trebuie administrată o doză dublă în aceeaşi zi.

III. Monitorizarea tratamentului:

- de către specialist diabetolog, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici şi paraclinici;

- clinic: toleranţa individuală, indici antropometrici, semne/simptome de reacţie alergică, semne/simptome de hipoglicemie, examen clinic complet;

- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie a jeun şi postprandială în funcţie de fiecare caz în parte, HbA1c la iniţierea tratamentului şi la 3 luni, ulterior la schimbarea dozelor sau a schemei de tratament, parametrii lipidici), parametrii funcţiei renale înainte de iniţierea tratamentului şi periodic ulterior.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

1. Generale

Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 nu trebuie utilizaţi la pacienţi cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

2. Hipoglicemia în cazul utilizării în asociere cu un alt antidiabetic oral

În studiile clinice în care s-au administrat inhibitori dipeptidil-peptidazei 4 în monoterapie şi în asociere cu medicamente care nu sunt cunoscute ca determinând hipoglicemie (de exemplu, metformin sau pioglitazonă), frecvenţa apariţiei hipoglicemiilor a fost similară cu cele raportate la pacienţii la care s-a administrat placebo. În cazul asocierii inhibitorilor dipeptidil-peptidazei 4 (sitagliptina) cu sulfonilureice se impune reducerea dozei de sulfoniluree.

3. Pacienţi cu insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei de sitagliptina la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance al creatininei [ClCr] > 50 ml/min). La pacienţii cu insuficienţă renală moderată sau severă, experienţa din studiile clinice cu sitagliptina este limitată. De aceea, nu este recomandată utilizarea sitagliptinei la acest grup de pacienţi.

4. Pacienţi cu insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată. Sitagliptina nu a fost evaluată la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

5. Copii şi adolescenţi

Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 nu sunt recomandat la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranţa şi eficacitatea medicamentului.

6. Sarcina şi alăptarea

Nu există date adecvate privind utilizarea inhibitorilor dipeptidil-peptidazei 4 la femeile gravide şi în cursul alăptării.

VI. Efecte adverse:

- cefalee;

- susceptibilitate crescută pentru infecţii la nivelul căilor aeriene superioare.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu gliptine va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Medici prescriptori: specialişti în Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice.

Protocol terapeutic pentru Exenatida

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Exenatida este indicată în tratamentul diabetului zaharat tip 2, în asociere cu metformină şi/sau cu derivaţi de sulfoniluree, la pacienţii care nu au realizat control glicemic adecvat.

1. În terapia dublă în asociere cu:

- metformina, la pacienţii cu glicemia insuficient controlată, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în doza maximă tolerată (valoarea HbA1c > 7%)

- un derivat de sulfoniluree la pacienţii care prezintă intoleranţă la metformină sau pentru care metformină este contraindicată, glicemia fiind insuficient controlată deşi măsurile de respectare a stilului de viaţă şi administrarea unui derivate de sulfoniluree, în doza maximă tolerată au fost aplicate de cel puţin 3 luni. (valoarea HbA1c > 7%).

2. În terapia triplă

- la pacienţi cu DZ tip 2 la care, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în asociere cu derivaţi de sulfoniluree, în doze maxime tolerate, valoarea HbA1c > 7%.

3. În orice alt caz în care, în opinia medicului curant, starea clinică a pacientului impune administrarea de exenatidă.

II. Doze şi mod de administrare

Tratamentul cu EXENATIDĂ trebuie iniţiat cu 5 micrograme exenatidă per doză, administrate de două ori pe zi (BID) timp de cel puţin o lună, pentru a îmbunătăţi tolerabilitatea. Ulterior, doza de exenatidă poate fi crescută la 10 micrograme BID pentru a îmbunătăţi şi mai mult controlul glicemic.

Dozele mai mari de 10 micrograme BID nu sunt recomandate.

EXENATIDA se poate administra oricând în perioada de 60 minute dinaintea mesei de dimineaţă şi de seară (sau a celor două mese principale ale zilei, separate printr-un interval de aproximativ 6 ore sau mai mult).

EXENATIDA nu trebuie administrat după mese. Dacă o injecţie a fost omisă, tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză programată.

Fiecare doză trebuie administrată ca injecţie subcutanată în coapsă, abdomen sau partea superioară a braţului.

III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficienţa terapiei trebuie probată la intervale regulate de 1 - 3 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun şi postprandiala (acolo unde este posibil şi a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse). La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.

IV. Contraindicaţii

1 Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

2. EXENATIDA nu trebuie utilizat la pacienţii cu diabet zaharat tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

V. Precauţii

1. La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance al creatininei 50 - 80 ml/min), nu este necesară ajustarea dozajului EXENATIDA. La pacienţii cu insuficienţă renală moderată (clearance al creatininei: 30 - 50 ml/min), creşterea dozei de la 5 micrograme la 10 micrograme trebuie aplicată conservator. EXENATIDA nu este recomandat la pacienţii cu nefropatii în stadiu terminal sau cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min).

2. Pacienţi cu insuficientă hepatică - La pacienţii cu insuficientă hepatică nu este necesară ajustarea dozajului EXENATIDA.

3. Copii şi adolescenţi - Nu există experienţă la copii şi la adolescenţi sub 18 ani.

4. Nu există date adecvate rezultate din utilizarea EXENATIDA la femeile gravide.

5. Hipoglicemia

Atunci când se adaugă exenatida la terapia existentă cu metformină, poate fi continuată administrarea dozei curente de metformină, deoarece nu se anticipează risc crescut de hipoglicemie, în comparaţie cu administrarea metforminei în monoterapie. Atunci când exenatida se adaugă la terapia cu sulfoniluree, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree, pentru a reduce riscul de hipoglicemie.

6. Doza de EXENATIDA nu necesită ajustări de la o zi la alta în funcţie de glicemia auto-monitorizată. Cu toate acestea, auto-monitorizarea glicemiei poate deveni necesară, pentru ajustarea dozei sulfonilureelor.

7. EXENATIDA nu trebuie utilizat la pacienţii cu diabet zaharat tip 2 care necesită insulinoterapie din cauză insuficienţei celulelor beta.

8. Injectarea intravenoasă sau intramusculară a EXENATIDA nu este recomandată.

VI. Reacţii adverse

Tulburări gastro-intestinale. Reacţia adversă cea mai frecvent raportată a fost greaţa. Odată cu continuarea tratamentului, frecvenţa şi severitatea tulburărilor gastrointestinale au scăzut la majoritatea pacienţilor.

Reacţiile la locul injectării. De regulă, aceste reacţii au fost uşoare şi nu au dus la întreruperea administrării EXENATIDEI.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă în diabet.

Tratamentul complicaţiilor cronice

Complicaţiile cronice microvasculare sunt specifice diabetului zaharat şi apar ca urmare a expunerii îndelungate la hiperglicemie dar şi a unor factori genetici recunoscuţi. Aceste complicaţii includ retinopatia, nefropatia şi neuropatia diabetică. Complicaţiile microvasculare pot apărea atât la pacienţii cu DZ 1 cât şi la cei cu DZ 2, deşi aceştia au în principal, afectare macrovasculară, cauza principală de deces fiind infarctul miocardic sau accidentul vascular cerebral. Durata de evoluţie a diabetului zaharat şi nivelul controlului glicemic sunt elementele determinante în apariţia şi progresia complicaţiilor cronice.

Protocol terapeutic pentru MILGAMMA N

Substanţa activă: o capsulă moale conţine benfotiamină 40 mg, clorhidrat de piridoxină 90 mg, cianocobalamină 250 micrograme.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Afecţiuni de diferite etiologii ale sistemului nervos periferic, de exemplu afecţiuni inflamatorii şi dureroase ale nervilor periferici, polineuropatie diabetică şi alcoolică, paralizie de nerv facial, nevralgie de trigemen, sindroame radiculare, sindrom cervico-brahial, erizipel şi altele. Se recomandă şi în cazurile de convalescenţă prelungită şi în geriatrie.

II. Doze şi mod de administrare

Doza recomandată este de o capsulă moale de 3 - 4 ori. În cazuri mai puţin severe şi în cazul unei ameliorări semnificative se recomandă reducerea dozei la 1 - 2 capsule moi zilnic. Capsulele moi se administrează întregi, după mese, cu puţin lichid.

III. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la oricare dintre componenţii produsului.

Tumori maligne.

IV. Atenţionări şi precauţii speciale

Utilizarea la pacienţii cu psoriazis trebuie să fie bine întemeiată deoarece vitamina B12 poate agrava manifestările cutanate.

Interacţiuni cu alte produse medicamentoase. Dozele terapeutice de vitamina B6 pot reduce eficacitatea L-Dopa. Alte interacţiuni au fost observate cu izoniazida, D-penicilamina şi cicloserina.

Sarcina şi alăptarea

Administrarea unor doze zilnice de până la 25 mg vitamină B6 în timpul sarcinii şi alăptării nu determină reacţii adverse. Datorită faptului că o capsulă moale Milgamma N conţine de 90 mg se recomandă evitarea utilizării acestuia în sarcină şi în timpul alăptării.

V. Reacţii adverse

În cazuri izolate, pot să apară reacţii de hipersensibilitate (erupţii cutanate, urticarie, şoc). Datorită conţinutului mare de glicerol pot să apară cefalee, iritaţie gastrică şi diaree.

**#M5**

***VI. Prescriptori***

*Iniţierea se face de către medicii în specialitatea diabet zaharat nutriţie şi boli metabolice; continuarea se face de către medicii de familie, pe bază de scrisoare medicală, pe o durată de maxim 3 luni.*

**#B**

Protocol terapeutic pentru THIOGAMMA(R) 600 oral

Substanţa activă: un comprimat filmat conţine acid alfa-lipoic 600 mg.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Thiogamma 600 oral este indicat pentru tratamentul tulburărilor senzitive din polineuropatia diabetică.

II. Doze şi mod de administrare

La adulţi, în cazul tulburărilor senzitive din polineuropatie diabetică, doza recomandată este de 600 mg acid alfa-lipoic (un comprimat filmat Thiogamma 600 oral) pe zi.

Modul şi durata de administrare

Medicamentul poate fi administrat independent de mese, cu suficient lichid.

(Deoarece acidul alfa-lipoic interacţionează cu alimentele, se recomandă administrarea medicamentului a jeun, pentru a îmbunătăţi absorbţia).

Deoarece polineuropatia diabetică este o boală cronică, poate fi necesar tratament cronic. Decizia asupra fiecărui caz trebuie să aparţină medicului care tratează pacientul.

III. Contraindicaţii

Thiogamma 600 oral este contraindicat la pacienţii cu hipersensibilitate cunoscută la acid alfa-lipoic sau la oricare dintre excipienţii produsului.

IV. Atenţionări şi precauţii speciale

La copii şi adolescenţi nu se recomandă tratamentul cu Thiogamma 600 oral, deoarece nu există experienţă clinică pentru aceste grupe de vârstă. Deoarece nu sunt disponibile date cu privire la siguranţa administrării Thiogamma 600 oral în timpul sarcinii, se recomandă ca pacienta, după apariţia sarcinii, să nu continue să utilizeze Thiogamma 600 oral decât la recomandarea medicului. Nu se cunoaşte dacă acidul alfa-lipoic se excretă în laptele matern. De aceea, Thiogamma 600 oral nu trebuie administrat niciodată în timpul alăptării.

Interacţiuni cu alte produse medicamentoase, alte interacţiuni

Nu se poate exclude faptul că administrarea concomitentă a Thiogamma 600 oral poate diminua efectului cisplatinei. Efectul insulinei şi antidiabeticelor orale de scădere a glicemiei crescute, poate fi potenţat. De aceea, se recomandă un control glicemic repetat, mai ales la începutul terapiei cu acid alfa-lipoic. În cazuri izolate, poate fi necesară scăderea dozei de insulină, respectiv de antidiabetice orale, pentru a evita apariţia hipoglicemiilor.

În timpul tratamentului cu Thiogamma 600 oral este contraindicat consumul de alcool etilic, deoarece alcoolul etilic şi metaboliţii acestuia scad efectul terapeutic al acidului alfa-lipoic.

V. Reacţii adverse

Până în prezent nu s-au raportat reacţii adverse după administrarea de preparate medicamentoase care conţin acid alfa-lipoic. Totuşi, reacţiile adverse care sunt cunoscute că apar după administrare intravenoasă nu poate fi exclusă cu certitudine în relaţia administrării acestor comprimate filmate. Ocazional, după administrarea rapidă în perfuzie pot să apară cefalee, dispnee, care ulterior dispar spontan. La locul de puncţie sau sistemic, pot să apară reacţii alergice cu urticarie şi erupţii cutanate locale sau chiar şoc. În cazuri izolate, după administrarea intravenoasă a medicamentului, s-au observat crampe musculare, diplopie, purpură şi trombocitopatii. În cazuri izolate, datorită creşterii utilizării glucozei, pot să apară hipoglicemii.

**#M5**

***VI. Prescriptori***

*Iniţierea se face de către medicii în specialitatea diabet zaharat nutriţie şi boli metabolice; continuarea se poate face de către medicii de familie, pe bază de scrisoare medicală, pe o durată de maxim 3 luni.*

**#B**

Protocol terapeutic Pregabalin (Lyrica)

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Lyrica este indicată pentru tratamentul durerii neuropate periferice şi centrale la adulţi.

II. Doze şi mod de administrare

Doza variază între 150 şi 600 mg pe zi administrată în 2 sau 3 prize. Lyrica poate fi administrată cu sau fără alimente. Tratamentul cu pregabalin se iniţiază cu 150 mg pe zi. În funcţie de răspunsul individual şi de tolerabilitatea pacientului, doza poate fi crescută la 300 mg pe zi după un interval de 3 până la 7 zile şi, dacă este necesar, până la doza maximă de 600 mg pe zi, după încă un interval de 7 zile.

III. Atenţionări şi precauţii speciale

1. Administrarea la pacienţi cu insuficienţă renală: Reducerea dozei la pacienţii cu afectarea funcţiei renale trebuie individualizată în concordanţă cu clearance-ul creatininei Pregabalinul se elimină în mod eficace din plasmă prin hemodializă (50% din medicament în 4 ore). Pentru pacienţii hemodializaţi, doza zilnică de pregabalin trebuie ajustată pe baza funcţiei renale. În completarea dozei zilnice, trebuie administrată o doză suplimentară imediat după fiecare 4 ore de şedinţă de hemodializă (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1. Ajustarea dozării pregabalinului pe baza funcţiei renale

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Clearance-ul | Doza totală de pregabalin\*) | Regimul de dozare |

| creatininei (CL\_cr)| | |

| (ml/min) | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Doza de iniţiere | Doza maximă | |

| | (mg/zi) | (mg/zi) | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| >/= 60 | 150 | 600 | BID sau TID |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| >/= 30 - < 60 | 75 | 300 | BID sau TID |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| >/= 15 - < 30 | 25 - 50 | 150 | O dată pe zi sau BID|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| < 15 | 25 | 75 | O dată pe zi |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Suplimentarea dozei după hemodializă (mg) |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | 25 | 100 | Doza unică + |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

TID = divizată în trei prize, BID = divizată în două prize

\*) Doza totală de pregabalin (mg/zi) trebuie divizată în funcţie de regimul de administrare, exprimat în mg/doză

+ Doza suplimentară este unică

2. Administrare la pacienţi cu insuficienţă hepatică: Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

3. Administrare la copii şi adolescenţi: Lyrica nu se recomandă copiilor cu vârsta sub 12 ani şi adolescenţilor (cu vârste cuprinse între 12 - 17 ani), deoarece datele disponibile privind siguranţa şi eficacitatea sunt insuficienţe.

4. Administrare la vârstnici (cu vârsta peste 65 ani): La pacienţii vârstnici este necesară reducerea dozei de pragabalin din cauza scăderii funcţiei renale.

IV. Reacţii adverse

Cele mai frecvente reacţii adverse raportate au fost ameţeală şi somnolenţă. Reacţiile adverse au fost, de obicei, de intensitate uşoară până la moderată.

V. Criterii de limitare a tratamentului:

Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Deoarece există date limitate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă, pregabalin trebuie utilizat cu precauţie la aceşti pacienţi. Nu sunt disponibile date suficiente privind întreruperea tratamentului cu medicamente antiepileptice administrate concomitent atunci când s-a realizat controlul convulsiilor cu pregabalin, şi care să susţină monoterapia cu pregabalin.

În conformitate cu practica clinică actuală, unii pacienţi diabetici care au câştigat în greutate în timpul tratamentului cu pregabalin pot necesita ajustarea medicaţiei hipoglicemiante.

Nu sunt disponibile date adecvate privind utilizarea pregabalinului de către femeile gravide.

Protocol terapeutic Sulodexid (Vessel Due F)

Sulodexidul prezintă o acţiune antitrombotică marcantă atât la nivel arterial cât şi venos. Această acţiune este datorată inhibării dependente de doza a unor factori ai coagulării, în principal factorul X activat. Interferenţa cu trombină rămâne însă la un nivel nesemnificativ, coagularea nefiind astfel influenţată. De asemenea, acţiunea antitrombotică este susţinută de inhibarea aderării plachetare şi de activarea sistemului fibrinolitic tisular şi circulator. Sulodexide normalizează parametrii alteraţi ai vâscozităţii sanguine, această acţiune se manifestă în special prin scăderea concentraţiilor plasmatice ale fibrinogenului.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Sulodexide este indicat în:

- prevenţia şi stoparea complicaţiilor diabetului: nefropatia diabetică, retinopatia diabetică şi piciorul diabetic. Prin administrarea de sulodexide poate fi evitată amputarea piciorului diabetic şi se poate opri evoluţia retinopatiei şi nefropatiei diabetice,

- TVP (tromboza venoasă profundă) şi în prevenţia recurentei trombozei,

- ameliorarea semnificativă a factorilor de risc pentru afecţiunile vasculare şi progresia bolii vasculare, recurenta unor episoade ischemice fatale şi nonfatale,

- tratamentul bolii ocluzive arteriale periferice (BOAP, eng. PAOD), şi în alte patologii care pot fi considerate ca o consecinţă a unui proces aterosclerotic,

- tratamentul simptomatic al claudicaţiei intermitente sau în tratamentul durerii de repaus, cât şi în tratamentul unei leziuni ischemice,

- tratamentul insuficienţei cronice venoase şi ulcerelor ale picioarelor. Sulodexide este capabil să amelioreze semnele clinice şi simptomele şi, în particular, este capabil să accelereze vindecarea ulcerului, când se combină cu terapia compresivă.

Nu există date disponibile în literatura de specialitate, privind variaţia eficacităţii sulodexide în relaţie cu profiluri specifice de pacient. Din studiile existente rezultă că eficacitatea sulodexide nu depinde de vârstă, sexul pacientului şi nici de severitatea bolii, administrarea sulodexide fiind benefică pentru toate aceste categorii de pacienţi.

II. Doze şi mod de administrare

Capsule moi: doza recomandată este de 250 ULS (o capsulă moale Vessel Due F) de 2 ori pe zi.

Capsulele moi se administrează oral, la distanţă de mese.

Soluţie injectabilă: doza recomandată este de 600 ULS (o fiolă soluţie injectabilă Vessel Due F) pe zi, administrată intramuscular sau intravenos.

În general, este indicat să se înceapă tratamentul cu soluţia injectabilă Vessel Due F şi, după 15 - 20 zile de tratament, să se continue cu capsule moi Vessel Due F timp de 30 - 40 zile. Ciclul terapeutic complet se va repeta cel puţin de două ori pe an.

Posologia şi frecvenţa administrării dozelor pot fi modificate la indicaţiile medicului.

Datorită toleranţei deosebite şi a procentului foarte redus al efectelor secundare (sub 1%), nu sunt date publicate ce ar recomanda scăderea dozelor, faţă de dozele recomandate uzual.

Tratamentul cu sulodexide este un tratament de lungă durată, fiind destinat unor afecţiuni cronice şi de prevenţie a complicaţiilor diabetului.

III. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Sulodexide-ul prezintă acţiune antitrombotică marcantă, atât la nivel arterial, cât şi venos. Această acţiune este datorată inhibării, dependente de doză, a unor factori ai coagulării, în principal factorul X activat. Interferenţa cu trombină rămâne însă la un nivel nesemnificativ, coagularea nefiind astfel influenţată. Astfel că, în ciuda proprietăţilor antitrombotice, Sulodexide nu prezintă efecte secundare hemoragice, când este administrat oral şi are un risc hemoragic redus comparativ cu alţi glicozaminogligani terapeutici (GAGi, ca de ex. heparina şi heparina cu greutate moleculară mică) când se administrează pe cale parenterală, probabil ca o consecinţă a unei interacţiuni mai reduse cu antitrombina III şi a inhibiţiei simultane a cofactorului II al heparinei, obţinându-se o inhibiţie semnificativă a trombinei cu o anti-coagulare sistemică minimă.

Monitorizarea parametrilor sistemici ai hemocoagulării nu este necesară la dozele sugerate şi terapia combinată cu medicamente potenţial hemoragice (ca acidul acetilsalicilic, NSAIDS etc.) este mult mai sigură.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la sulodexide, heparină, alte produse de tip heparinic sau la oricare dintre excipienţii produsului.

Diateză şi boli hemoragice.

V. Reacţii adverse

Conform sumarului caracteristicilor produsului reacţiile adverse apar ocazional:

Capsule moi: tulburări gastro-intestinale cum sunt greaţă, vărsături şi epigastralgii.

Soluţie injectabilă: durere, senzaţie de arsură şi hematom la locul injectării. De asemenea, în cazuri rare, pot să apară fenomene de sensibilizare cu manifestări cutanate sau la alte nivele.

VI. Prescriptori

Deoarece se adresează unei patologii vaste (patologie vasculară cu risc de tromboză), prescriptorii sunt: diabetologi (piciorul diabetic, nefropatia diabetică, retinopatia diabetică, arteriopatia diabetică) internişti (prevenţia recurentei trombozei venoase profunde, insuficienţa venoasă cronică, ulcere de gambă) nefrologi (nefropatia diabetică) cardiologi (boala ocluzivă arterială periferică, TVP) dermatologi (ulcerul de gambă, piciorul diabetic) chirurgie vasculară - angiologi, flebologi (ulceraţii gambiere) ortopezi - arteripatie diabetică oftalmologi (tromboza vaselor retiniene - retinopatie diabetică) hematologi (monitorizarea reologiei sângelui şi hemodinamică, factorilor de risc pentru afecţiunile vasculare şi progresia bolii vasculare).

PROTOCOL PENTRU PROFILAXIA ŞI TRATAMENTUL TROMBOEMBOLISMULUI VENOS ÎN AMBULATOR

Tromboembolismul venos (TEV), cu cele 2 forme clinice, tromboză venoasă profundă (TVP) şi embolie pulmonară (EP), reprezintă o complicaţie frecventă atât la pacienţii supuşi unei intervenţii chirurgicale majore (orice intervenţie chirurgicală cu durata de peste 30 minute) cât şi la cei cu afecţiuni medicale cu un grad redus de imobilizare.

I. Pacienţii eligibili pentru profilaxia şi tratamentul TEV sunt:

1. Pacienţii cu chirurgie ortopedică majoră

Chirurgia ortopedică majoră (artroplastiile de şold şi de genunchi, chirurgia fracturilor şoldului, chirurgia tumorală, politraumatismele, intervenţiile prelungite cu bandă hemostatică, imobilizările ghipsate ale membrelor inferioare etc.) este grevată de un risc important de complicaţii tromboembolice.

Profilaxia complicaţiilor tromboembolice este obligatorie:

a. după artroplastia de şold;

b. după artroplastia de genunchi;

c. după fracturi de şold (de col femural, pertrohanteriene, subtrohanteriene etc.) operate;

d. după chirurgia spinală în cazul utilizării abordului anterior sau a coexistenţei altor factori de risc (vârstă, neoplazie, deficite neurologice, tromboembolism în antecedente etc.) stabiliţi de medicul specialist;

e. în leziunile traumatice izolate ale membrelor, mai ales a celor inferioare, imobilizate, dacă coexistă alţi factori de risc (evaluare individuală);

f. în chirurgia artroscopică, la pacienţi cu factori de risc suplimentari sau după intervenţii prelungite sau complicate;

g. în chirurgia tumorală.

2. Pacienţii oncologici supuşi intervenţiilor chirurgicale, cu risc foarte mare după chirurgie abdominală/belvină majoră, în perioada de după externare (volum tumoral rezidual mare, istoric de tromboembolism în antecedente, obezitate), precum şi pacienţii neoplazici care au recurenta de tromboembolie venoasă.

3. Pacienţii cu boli neurologice care asociază paralizii la membrele inferioare sau imobilizare cu durată prelungită reprezintă (accidentul vascular ischemic acut este principala afecţiune neurologică care produce deficite motorii prelungite), faza de recuperare după traumatisme medulare acute.

4. Alte situaţii: gravide cu trombofilii şi istoric de TEV, sindrom antifosfolipidic şi antecedente de avort recurent - patologie ginecologică, contraindicaţii la anticoagulante orale, tratament TEV ambulator etc.

II. Tratament (doze, perioada de tratament):

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Tip HGMM | Indicaţii autorizate | Doze | Durata |

| | în trombo-profilaxie | recomandate | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Dalteparinum | Profilaxia bolii | 2500 UI/zi - risc| Durata medie e de|

| | tromboembolice venoase | moderat; | 5 - 7 zile; până |

| | în chirurgia generală | 5000 UI/zi - risc| când pacientul se|

| | | mare | poate mobiliza |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Profilaxia bolii | 5000 UI/zi | Durata medie e de|

| | tromboembolice venoase | | 5 - 7 zile; |

| | în chirurgia ortopedică.| | |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Profilaxia trombozelor | 5000 UI/zi | Durata medie este|

| | la pacienţii constrânşi | | de 12 până la 14 |

| | la limitarea mobilizării| | zile în cazul |

| | datorită unor afecţiuni | | pacienţilor cu |

| | medicale acute. | | mobilitate |

| | | | restricţionată |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Enoxaparinum | Profilaxia bolii | 20 mg/zi - risc | Durata medie e de|

| | tromboembolice venoase | moderat; 40 mg/zi| 7 - 10 zile; |

| | în chirurgia generală | - risc mare | |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Profilaxia bolii | 40 mg/zi | Durata medie e de|

| | tromboembolice venoase | | 7 - 10 zile; |

| | în chirurgia ortopedică.| | |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Profilaxia | 40 mg/zi | Minimum 6 zile şi|

| | tromboembolismului venos| | va fi continuat |

| | la pacienţii imobilizaţi| | până la |

| | la pat datorită unor | | mobilizarea |

| | afecţiuni medicale | | completă a |

| | acute, inclusiv | | pacientului |

| | insuficienţă cardiacă, | | |

| | insuficienţă | | |

| | respiratorie, infecţiile| | |

| | severe şi bolile | | |

| | reumatismale. | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Nadroparinum | Profilaxia bolii | 0,3 ml/zi | Durata medie e de|

| | tromboembolice venoase | | 7 - 10 zile; |

| | în chirurgia generală | | |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Profilaxia bolii | 0,3 ml şi/sau | Durata medie e de|

| | tromboembolice venoase | 0,4 ml şi/sau | 7 - 10 zile; |

| | în chirurgia ortopedică.| 0,6 ml/zi în | |

| | | funcţie de | |

| | | greutatea | |

| | | pacientului şi de| |

| | | momentul operator| |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Reviparinum | Profilaxia bolii | 0,25 ml/zi - risc| Durata medie e de|

| | tromboembolice venoase | moderat; | 7 - 14 zile; |

| | în chirurgia generală | | |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Profilaxia bolii | 0,6 ml/zi | Durata medie e de|

| | tromboembolice venoase | | 7 - 14 zile; |

| | în chirurgia ortopedică.| | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Tinzaparinum | Profilaxia bolii trombo-| 3500 UI/zi | Durata medie |

| | | | 7 - 10 zile |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

Durata tromboprofilaxiei prelungite este următoarea:

1. Pacienţii cu chirurgie ortopedică majoră

Pentru pacienţii la care s-a efectuat o artroplastie de şold, de genunchi sau o intervenţie pentru o fractură de şold se recomandă continuarea profilaxiei ambulator (profilaxie prelungită), până la 28 - 35 zile. Tratamentul profilactic început postoperator în spital, trebuie continuat şi ambulatoriu, după externarea pacientului, până la 35 de zile de la operaţie. De asemenea, în toate cazurile cu indicaţie de profilaxie a complicaţiilor tromboembolice, chiar dacă se internează o zi sau nu se internează, se va face tratamentul profilactic ambulator.

2. Pacienţii oncologici:

a. La pacienţii cu risc foarte înalt, tromboprofilaxia cu HGMM se poate prelungi până la 40 de zile după operaţie;

b. În tratamentul pacienţilor cu TEV confirmat pentru a preveni recurenta, se preferă HGMM anticoagulantelor orale, pentru minim 6 luni.

3. Pacienţii cu boli neurologice imobilizaţi

a. La pacienţii cu factori de risc pentru TEV şi mobilitate restricţionată se recomandă doze profilactice de HGMM atâta timp cât riscul persistă;

b. În timpul fazei de recuperare după traumatismele medulare acute se recomandă profilaxie prelungită cu HGMM (2 - 4 săptămâni minim).

4. Alte situaţii:

a. gravide cu trombofilii şi istoric de TEV, sindrom antifosfolipidic şi antecedente de avort recurent - patologie ginecologică - vezi Boala tromboembolică în sarcină şi lehuzie (www.ghiduriclinice.ro)

b. Pentru pacienţii cu tromboză venoasă profundă ghidurile recomandă tratament cu HGMM în ambulator (5 zile), urmat de tratament anticoagulant oral.

III. Monitorizarea tratamentului

Heparinele cu greutate moleculară mică nu au nevoie de monitorizarea factorilor de coagulare în cursul tratamentului. În caz de complicaţie hemoragică medicul de familie va întrerupe tratamentul şi va trimite de urgenţă pacientul la medicul specialist.

IV. Criterii de excludere din tratament:

a. stări hemoragice;

b. insuficienţă renală severă, definită printr-un clearance al creatininei < 20 ml/min.

V Reluarea tratamentului

Dacă în cursul tratamentului sau după oprirea lui apar semne clinice de tromboflebită profundă sau de embolie pulmonară tratamentul va fi reluat de urgenţă, în spital, cu doze terapeutice (nu profilactice).

VI. Prescriptori

Medicamentele vor fi prescrise iniţial de către medicul specialist, urmând ca acolo unde este cazul prescrierea să fie continuată de către medicul de familie.

**#M5**

***DCI: CLOPIDOGRELUM***

***I. Criterii de includere***

*(vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):*

*Pacienţi cu vârsta > 18 ani, cu una din următoarele condiţii patologice:*

*- Pacienţi cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST;*

*- Pacienţi cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q);*

*- Pacienţi care fac o recidivă de AVC ischemic sau AIT, fiind deja sub tratament cu aspirină;*

*- Pacienţii care au avut un accident vascular cerebral ischemic (infarct cerebral, atac ischemic tranzitoriu) - asociat sau nu cu acid acetil-salicilic (în funcţie de subtipul de accident vascular cerebral);*

*- Pacienţi cu AVC ischemic/AIT în antecedente care au avut şi un sindrom coronarian acut în ultimul an;*

*- Pacienţi cu AVC ischemic/AIT care concomitent au cel puţin şi boala coronariană documentată clinic şi/sau boala arterială periferică documentată clinic - situaţie în care tratamentul cu Clopidogrel este indicat de prima intenţie, indiferent dacă pacientul era sau nu sub tratament cu aspirină;*

*- Pacienţi cu proceduri intervenţionale percutane cu angioplastie cu sau fără implantarea unei proteze endovasculare (stent coronarian, în arterele periferice sau cervico-cerebrale).*

***Menţiune:*** *la pacienţii la care s-a făcut o intervenţie de revascularizare pentru AVC ischemic/AIT:*

*- în cazul endarterectomiei - după prima lună de la procedură, neasociat cu aspirina (conform 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guidelines on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease, nivel de evidenţă B, clasa de recomandare 1);*

*- în cazul angioplastiei percutane cu implantare de stent pe arterele cervico-cerebrale (carotidă internă, subclavie, vertebrală) - pentru un minimum de 30 de zile, se va face o terapie antiagregantă plachetară dublă cu aspirină şi clopidogrel (nivel de evidenţă C, clasa de recomandare 1)*

*- Pacienţii cu alergie/intoleranţă la aspirină*

***II. Tratament***

*(doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)*

*Clopidogrelul trebuie administrat în doză de 75 mg zilnic, în priză unică, cu sau fără alimente.*

***La pacienţii cu sindrom coronarian acut:***

*-* ***Sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST*** *(angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q simplu), tratamentul cu clopidogrel trebuie iniţiat cu o doză de încărcare astfel:*

*- în cazul tratamentului conservator 300 mg*

*- în cazul tratamentului intervenţional (angioplastie coronariană cu sau fără stent) iniţial 600 mg urmată de doza de 150 mg/zi, în primele 7 zile - numai la pacienţii cu risc hemoragic scăzut,*

*după care continuat cu doza de clopidogrel de 75 mg/zi (în asociere cu AAS 75 - 100 mg/zi) timp de minim 12 luni, apoi pe termen îndelungat cu ASS 75 - 100 mg/zi în terapie unică;*

*-* ***Infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST:***

*- în cazul tratamentului conservator fără strategie de reperfuzie clopidogrelul trebuie administrat în doză unică de 75 mg/zi timp de minim 12 luni.*

*- în cazul opţiunii pentru tratamentul fibrinolitic pentru început se administrează clopidogrel sub formă de doză de încărcare 300 mg (la pacienţii cu vârsta sub 75 de ani) în asociere cu AAS şi trombolitice;*

*- iar în cazul tratamentului endovascular prin angioplastie percutană se începe cu o doză de încărcare de 600 mg în asociere cu AAS 150 - 300 mg urmată de doza de 150 mg/zi în primele 7 zile (doar la pacienţii cu risc hemoragic scăzut) şi continuată cu doza de 75 mg/zi (în asociere cu AAS 75 - 100 mg pe zi) timp de minim 12 luni după care se continuă tratamentul pe termen îndelungat cu aspirina 75 - 100 mg/zi în terapie unică;*

*- În* ***angina pectorală stabilă dacă se face tratament endovascular*** *cu angioplastie cu sau fără implantare de stent: o primă doză de încărcare 600 mg de clopidogrel în asociere cu AAS 150 - 300 mg urmată de doza de 150 mg/zi în primele 7 zile (numai la pacienţii cu risc hemoragic scăzut) şi continuată cu doza de 75 mg/zi (în asociere cu AAS 75 - 100 mg pe zi) timp de minim 12 luni după care se continuă pe termen îndelungat cu aspirina 75 - 100 mg/zi în terapie unică;*

*La pacienţii cu vârsta peste 75 de ani, tratamentul cu clopidogrel trebuie iniţiat fără doza de încărcare.*

***La pacienţii care au avut un accident vascular cerebral ischemic***

*La pacienţii care au avut un accident vascular cerebral ischemic cu risc vascular înalt sau cu recurenţe vasculare cerebrale ischemice, fiind deja trataţi cu acid acetil-salicilic, sau cu intoleranţă la aspirină, Clopidogrelum va fi prescris în doză unică zilnică de 75 mg pe termen îndelungat, de regulă asociat cu alt antiagregant plachetar. În situaţia în care aceşti pacienţi au comorbidităţi care impun asocierea de aspirină (boală coronariană cu această indicaţie) sau au stenoze de artere carotide/artere vertebrale sau subclavie cu sau fără indicaţie de revascularizare intervenţională, se poate prescrie combinaţia între Clopidogrelum 75 mg şi acid acetil-salicilic 75 - 100 mg/zi.*

*Pacienţii cu stenoze semnificative hemodinamic de artere cervico-cerebrale trebuie să primească asociere de acid acetilsalicilic şi clopidogrel 75 mg/zi* ***şi*** *imediat* ***înainte*** *de angioplastie sau de endarterectomie.*

*La pacienţii la care s-a făcut o intervenţie de revascularizare de tip endarterectomie, după prima lună, clopidogrelul se prescrie în doza de 75 mg.*

*La pacienţii la care s-a făcut o intervenţie de revascularizare de tip angioplastie percutană pe arterele cervico-cerebrale, se prescrie dubla terapie antiplachetară cu aspirină (81 - 325 mg zilnic) şi clopidogrel (75 mg zilnic), minim 4 săptămâni.*

***III. Monitorizarea tratamentului***

*Tratamentul cu clopidogrel nu necesită monitorizare.*

***IV. Criterii de excludere din tratament***

*- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii medicamentului.*

*- Insuficienţă hepatică severă.*

*- Leziune hemoragică evolutivă, cum sunt ulcerul gastro-duodenal sau hemoragia intracraniană.*

*- Alăptare.*

***V. Prescriptori***

*Medicamentele vor fi prescrise iniţial de către medicul specialist (cardiologie, medicină internă, neurologie), ulterior prescrierea va putea fi continuată pe baza scrisorii medicale, de către medicii de familie.*

**#B**

DCI: EPOETINUM BETA

Indicaţii

Tratamentul anemiei (hemoglobina sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei şi a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (feritină serică peste 200 ng/mL şi indice de saturare a transferinei peste 20%).

Tratament

Ţinta tratamentului

Ţinta tratamentului este menţinerea hemoglobinei pacientului între 11 şi 12 g/dL, a indicelui de saturare a transferinei între 20 - 50% şi a feritinei serice între 200 - 500 ng/mL.

Doze, cale de administrare

1. Doza iniţială este de 150 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mică de 7 g/dL şi de 100 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mare de 7 g/dL (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), administrată subcutanat sau intravenos, de trei ori pe săptămână.

2. Ajustarea dozei se face în funcţie de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei ţintă:

a. dacă Hb creşte cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 25%;

b. dacă Hb creşte cu mai puţin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se creşte doza cu 25%;

c. dacă Hb creşte cu 0,5 - 1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.

3. După atingerea Hb ţintă, doza de ASE trebuie redusă cu 25% pe lună până la doza de întreţinere, respectiv doza minimă care asigură menţinerea nivelului ţintă al Hb (de regulă 30 - 50% din doza de iniţiere). Administrarea se face de preferinţă pe cale subcutanată, de 1 - 3 ori pe săptămână.

4. Doza de întreţinere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menţine între 11 - 12 g/dL. Tratamentul cu epoetinum este întrerupt dacă:

a. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi trataţi cu epoetinum este mai mare de 13.5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;

b. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5 - 1 g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1 - 2 unităţi de masă eritrocitară pentru menţinerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub 10 x 10^9/L) şi hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roşii (sub 5% eritroblaşti, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roşii) şi evidenţierea anticorpilor serici blocanţi anti-eritropoietină.

Monitorizare

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreţinere şi lunar după stabilirea dozei de întreţinere.

2. Indicele de saturare transferinei şi feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu epoetin.

Prescriptori

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializaţi nu li se pot prescrie şi elibera reţete prin farmacii cu circuit deschis pentru epoetinum, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU TRATAMENTUL ANTITROMBOTIC ÎN PREVENŢIA SECUNDARĂ DUPĂ AVC ISCHEMICE

- În prevenţia primară singurul antitrombotic recomandat, numai la femei în vârstă de peste 45 de ani care nu au risc crescut de hemoragie cerebrală şi au o toleranţă bună gastrointestinală, este acid acetilsalicilic cu doze cuprinse între 100 - 300 mg/zi. Ea este contraindicată la bărbaţi peste 45 de ani datorită riscului de AVC hemoragice

- Se recomandă deasemenea acid acetilsalicilic în doze antigregante la pacienţii cu fibrilaţie atrială în vârstă de peste 65 de ani, dacă nu au indicaţie de anticoagulant oral sau anticoagularea orală este contraindicată

- În prevenţia secundară se recomandă ca toţi pacienţii care au avut un AIT sau AVC ischemic constituit să primească tratament antitrombotic (clasa I nivel A)

- Tratamentul antitrombotic este antiagregant sau anticoagulant în funcţie de afecţiunea de bază

a) tratamentul anticoagulant oral (cu INR 2.0 - 3.0) este recomandat pentru AVC cardioembolic asociat cu fibrilaţie atrială sau nu

b) tratamentul anticoagulant oral după un AVC ischemic noncardioembolic este recomandat în următoarele situaţii specifice:

- ateroame de crosă aortică, anevrisme fusiforme de arteră bazilară, disecţii de artere cervicale, prezenţa foramenului ovale patent asociat fie cu tromboza de vene profunde fie cu anevrisme de sept atrial (indicaţie clasa IV şi buna practică clinică)

- în situaţiile de mai sus dacă anticoagularea orală este contraindicată se recomandă asocierea de acid acetilsalicilic în doză mică cu dipiridamol cu eliberare prelungită (AGGRENOX) (indicaţie clasa IV şi buna practică clinică)

c) în toate situaţiile în care nu este indicată anticoagularea orală, este indicată terapia antiagregantă plachetară (evidenţa nivel I clasa A):

- acid acetilsalicilic 75 - 325 mg/zi sau

- atunci când este disponibilă, poate fi prescrisă ca medicaţie de prima alegere pentru reducerea riscului de recurentă a accidentului vascular cerebral combinaţia (acid acetilsalicilic 50 mg + dipiridamol ER 200) x 2/zi (evidente nivel I clasa A) sau

- clopidogrel 75 mg/zi

- la pacienţii cu scor de risc vascular crescut (cu dovezi de afectare vasculară în teritoriul cerebral şi cel puţin un alt teritoriu vascular noncerebral) indicaţia de prima intenţie este de clopidogrel 75 mg/zi

- în cazul unei recurente vasculare (cerebrale sau nu) sub tratament cu acid acetilsalicilic se recomandă clopidogrel 75 mg/zi

- la pacienţii care au angină instabilă sau IMA non-Q în ultimul an asociat cu AVC ischemic se recomandă asociere acid acetilsalicilic + clopidogrel 75 mg/zi timp de 9 luni după care continuă pe termen îndelungat clopidogrel 75 mg/zi în terapie unică (clasa I nivel A)

- la pacienţii cu angioplastie cu stenting recent pe arterele cervicocerebrale se recomandă asociere acid acetilsalicilic + clopidogrel 75 mg/zi timp de 9 luni după care continuă pe termen îndelungat clopidogrel 75 mg/zi în terapie unică (clasa I nivel A)

- pacienţii cu stenoze semnificative hemodinamic de artere cervicocerebrale trebuie să primească asociere acid acetilsalicilic + clopidogrel 75 mg/zi şi imediat înainte de angioplastie cu stentare

\* Deşi nici unul dintre ghidurile menţionate nu are o indicaţie specifică, la pacienţii cu AVC ischemice care din diferite motive nu pot primi nici unul din regimurile terapeutice antitrombotice menţionate mai sus, se poate utiliza SULODEXIDUM în doză de 250 ULS de 2 ori pe zi în administrare orală.

\*\* Se recomandă ca la toţi pacienţii cu sechele motorii severe după un AVC ischemic, cu risc crescut de tromboză venoasă profundă sau TEP să se administreze o heparină cu greutate moleculară mică (evidente nivel I clasa A)

DCI: EPOETINUM ALFA

Indicaţii

Tratamentul anemiei (hemoglobina sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei şi a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (feritină serică peste 200 ng/mL şi indice de saturare a transferinei peste 20%).

Tratament

Ţinta tratamentului

Ţinta tratamentului este menţinerea hemoglobinei pacientului între 11 şi 12 g/dL, a indicelui de saturare a transferinei între 20 - 50% şi a feritinei serice între 200 - 500 ng/mL.

Doze, cale de administrare

1. Doza iniţială este de 150 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mică de 7 g/dL şi de 100 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mare de 7 g/dL (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), administrată subcutanat sau intravenos, de trei ori pe săptămână.

2. Ajustarea dozei se face în funcţie de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei ţintă:

a. dacă Hb creşte cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 25%;

b. dacă Hb creşte cu mai puţin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se creşte doza cu 25%;

c. dacă Hb creşte cu 0,5 - 1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.

3. După atingerea Hb ţintă, doza de ASE trebuie redusă cu 25% pe lună până la doza de întreţinere, respectiv doza minimă care asigură menţinerea nivelului ţintă al Hb (de regulă 30 - 50% din doza de iniţiere). Administrarea se face de preferinţă pe cale subcutanată, de 1 - 3 ori pe săptămână.

4. Doza de întreţinere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menţine între 11 - 12 g/dL. Tratamentul cu epoetinum este întrerupt dacă:

a. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi trataţi cu epoetinum este mai mare de 13.5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;

b. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5 - 1 g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1 - 2 unităţi de masă eritrocitară pentru menţinerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub 10 x 10^9/L) şi hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roşii (sub 5% eritroblaşti, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roşii) şi evidenţierea anticorpilor serici blocanţi anti-eritropoietină.

Monitorizare

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreţinere şi lunar după stabilirea dozei de întreţinere.

2. Indicele de saturare transferinei şi feritină serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu epoetin.

Prescriptori

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializaţi nu li se pot prescrie şi elibera reţete prin farmacii cu circuit deschis pentru epoetinum, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

DCI: DARBEPOETINUM ALFA

Indicaţii

Tratamentul anemiei (hemoglobina sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei şi a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (feritină serică peste 200 ng/mL şi indice de saturare a transferinei peste 20%).

Tratament

Ţinta tratamentului

Ţinta tratamentului este menţinerea hemoglobinei pacientului între 11 şi 12 g/dL, a indicelui de saturare a transferinei între 20 - 50% şi a feritinei serice între 200 - 500 ng/mL.

Doze, cale de administrare

1. Doza iniţială este de 0,45 mcg/kg pe săptămână, dacă Hb > 7 g/dL şi 0,6 mcg/kg pe săptămână, dacă Hb < 7 g/dL (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), administrată subcutanat sau intravenos, odată pe săptămână.

2. Ajustarea dozei se face în funcţie de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei ţintă:

a. dacă Hb creşte cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 25%;

b. dacă Hb creşte cu mai puţin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se creşte doza cu 25%;

c. dacă Hb creşte cu 0,5 - 1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.

3. După atingerea Hb ţintă, doza de darbepoetinum alfa trebuie redusă cu 25% pe lună până la doza de întreţinere, respectiv doza minimă care asigură menţinerea nivelului ţintă al Hb (de regulă 30 - 50% din doza de iniţiere). Administrarea se face pe cale subcutanată sau intravenoasă, odată la două săptămâni.

4. Doza de întreţinere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menţine între 11 - 12 g/dL. Tratamentul cu darbepoetinum alfa este întrerupt dacă:

a. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi trataţi cu epoetinum este mai mare de 13.5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;

b. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5 - 1 g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1 - 2 unităţi de masă eritrocitară pentru menţinerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub 10 x 10^9/L) şi hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roşii (sub 5% eritroblaşti, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roşii) şi evidenţierea anticorpilor serici blocanţi anti-eritropoietină.

Monitorizare

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreţinere şi lunar după stabilirea dozei de întreţinere.

2. Indicele de saturare transferinei şi feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu darbepoetin alfa.

Prescriptori

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializaţi nu li se pot prescrie şi elibera reţete prin farmacii cu circuit deschis pentru darbepoetinum alfa, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

**#M4**

*MEDICAŢIA ADJUVANTĂ TERAPIEI ANTIVIRALE ÎN HEPATITE CRONICE*

*DCI: FILGRASTIM*

*Indicaţii*

*- Utilizarea filgrastim pentru susţinerea terapiei antivirale la doze optime*

*Tratament*

*Doze*

*- Se începe administrarea de filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile consecutiv dacă granulocitele scad la 1.000 mm^3.*

*- Gr: 750 - 1.000 mm^3:*

*- filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;*

*- doză întreagă de interferon.*

*- Gr: 500 - 750 mm^3:*

*- filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;*

*- reducerea dozei de interferon conform protocolului.*

*- Gr: < 500 mm^3:*

*- filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;*

*- întreruperea interferonului conform protocolului.*

*Monitorizare*

*Monitorizarea se realizează prin identificarea săptămânală a numărului de granulocite.*

**#M3**

*PROTOCOL TERAPEUTIC SULODEXIDUM (B014I)*

*Sulodexide prezintă o acţiune antitrombotică marcantă atât la nivel arterial cât şi venos.*

*De asemenea, acţiunea antitrombotică este susţinută de inhibarea aderării plachetare şi de activarea sistemului fibrinolitic tisular şi circulator. Sulodexide normalizează parametrii alteraţi ai vâscozităţii sanguine, această acţiune se manifestă în special prin scăderea concentraţiilor plasmatice ale fibrinogenului.*

*I. Criterii de includere în tratamentul specific:*

*Sulodexide este indicat în:*

*- prevenţia şi stoparea complicaţiilor diabetului: nefropatia diabetică, retinopatia diabetică şi piciorul diabetic. Prin administrarea de Sulodexide poate fi evitată amputarea piciorului diabetic şi se poate opri evoluţia retinopatiei şi nefropatiei diabetice,*

*- tromboza venoasă profundă (TVP) şi în prevenţia recurenţei TVP,*

*- ameliorarea semnificativă a factorilor de risc pentru afecţiunile vasculare şi progresia bolii vasculare, recurenţa unor episoade ischemice fatale şi nonfatale,*

*- tratamentul bolii ocluzive arteriale periferice (BOAP), şi în alte patologii care pot fi considerate ca o consecinţă a unui proces aterosclerotic,*

*- tratamentul simptomatic al claudicaţiei intermitente/tratamentul durerii de repaus,*

*- tratament al unei leziuni ischemice,*

*- tratamentul insuficienţei cronice venoase (IVC) în oricare din stadiile CEAP (CO, C1, C2, C3, C4, C5, C6). Sulodexide este capabil să amelioreze semnele clinice şi simptomele şi, în particular, este capabil să accelereze vindecarea ulcerului, când se combină cu terapia compresivă.*

*Nu există date disponibile în literatura de specialitate, privind variaţia eficacităţii Sulodexide în relaţie cu profiluri specifice de pacient. Din studiile existente rezultă că eficacitatea Sulodexide nu depinde de vârstă, sexul pacientului şi nici de severitatea bolii, administrarea Sulodexide fiind benefică pentru toate aceste categorii de pacienţi.*

*II. Doze şi mod de administrare*

*Capsule moi: doza recomandată este de 250 ULS (o capsulă moale Sulodexide) de 2 ori pe zi.*

*Capsulele moi se administrează oral, la distanţă de mese.*

*Soluţie injectabilă: doza recomandată este de 600 ULS (o fiolă soluţie injectabilă Sulodexide) pe zi, administrată intramuscular sau intravenos.*

*În general, este indicat să se înceapă tratamentul cu soluţia injectabilă Sulodexide şi, după 15 - 20 zile de tratament, să se continue cu capsule moi Sulodexide timp de 30 - 40 zile. Ciclul terapeutic complet se va repeta cel puţin de două ori pe an.*

*Posologia şi frecvenţa administrării dozelor pot fi modificate la indicaţiile medicului.*

*Datorită toleranţei deosebite şi a procentului foarte redus al efectelor secundare (sub 1%), nu sunt date publicate ce ar recomanda scăderea dozelor, faţă de dozele recomandate uzual.*

*Tratamentul cu Sulodexide este un tratament de lungă durată, fiind destinat unor afecţiuni cronice şi de prevenţie a complicaţiilor diabetului.*

*III. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)*

*Acţiunea antitrombotică este datorată inhibării, dependente de doză, a unor factori ai coagulării, în principal factorul X activat. Interferenţa cu trombina rămâne însă la un nivel nesemnificativ, coagularea nefiind astfel influenţată. Astfel că, în ciuda proprietăţilor antitrombotice, Sulodexide nu prezintă efecte secundare hemoragice, când este administrat oral şi are un risc hemoragic redus comparativ cu alţi glicozaminogligani terapeutici (GAGi, ca de ex. heparina şi heparina cu greutate moleculară mică) când se administrează pe cale parenterală, probabil ca o consecinţă a unei interacţiuni mai reduse cu antitrombina III şi a inhibiţiei simultane a cofactorului II al heparinei, obţinându-se o inhibiţie semnificativă a trombinei cu o anti-coagulare sistemică minimă.*

*Monitorizarea parametrilor sistemici ai hemocoagulării nu este necesară la dozele sugerate şi terapia combinată cu medicamente potenţial hemoragice (ca acidul acetilsalicilic, NSAIDS etc.) este sigură.*

*IV. Contraindicaţii*

*Hipersensibilitate la Sulodexide, heparină, alte produse de tip heparinic sau la oricare dintre excipienţii produsului. Diateza şi boli hemoragice.*

*V. Reacţii adverse*

*Conform sumarului caracteristicilor produsului reacţiile adverse apar ocazional:*

*Capsule moi: tulburări gastro-intestinale cum sunt greaţă, vărsături şi epigastralgii.*

*Soluţie injectabilă: durere, senzaţie de arsură şi hematom la locul injectării. De asemenea, în cazuri rare, pot să apară fenomene de sensibilizare cu manifestări cutanate sau la alte nivele.*

*VII. Iniţierea tratamentului*

*Deoarece se adresează unei patologii vaste (patologie vasculară cu risc de tromboză) medicii care iniţiază tratamentul sunt toţi specialiştii care diagnostichează şi tratează boli vasculare cu risc de tromboză.*

*VIII. Continuarea tratamentului*

*Continuarea tratamentului se face de către medicul de familie. Medicul specialist emite prima reţetă, alături de scrisoarea medicală, eliberată în condiţiile legii, necesară medicului de familie, pentru a continua tratamentul cu Sulodexide.*

**#B**

DCI: EPTACOG ALFA ACTIVATUM

I. Definiţia afecţiunii:

Hemofilia congenitală este o afecţiune hematologică, caracterizată prin absenţa unuia dintre factorii coagulării: FVIII (hemofilie A) sau FIX (hemofilie B). Afectează aproape în exclusivitate numai sexul masculin şi este întâlnită în toate clasele socio-economice, demografice sau etnice. În aproape o treime din cazurile de hemofilie nu există un istoric familial al bolii şi se presupune că este datorată unei mutaţii genetice spontane.

Incidenţa hemofiliei congenitale este de 1: 5,000 băieţi nou-născuţi şi se estimează că în lume sunt aproximativ 350,000 persoane cu hemofilie severă sau moderată, de tip A sau B.

Apariţia anticorpilor este una dintre cele mai serioase complicaţii ale terapiei de substituţie la pacienţii cu hemofilie congenitală.

Inhibitorii sunt anticorpi anti FVIII sau FIX, care reduc dramatic efectul hemostatic al concentratelor de FVIII sau FIX, astfel încât tratamentul devine ineficient.

Inhibitorii apar cel mai frecvent la pacienţii cu forme severe de boală şi duc la creşterea mortalităţii şi morbidităţii.

II. Stadializarea afecţiunii:

Incidenţa inhibitorilor este de aproximativ 15 - 30% la pacienţii cu hemofilie A, iar în hemofilia B incidenţa inhibitorilor este mai scăzută (aproximativ 5%). Într-un studiu danez, mortalitatea pacienţilor cu hemofilie şi inhibitori a fost de 5,3 ori mai mare decât cea a pacienţilor fără inhibitori.

Fără acces la tratament, hemofilia este o afecţiune letală.

III. Criterii de includere: (vârstă, sex, parametrii clinico-biologici etc.)

NovoSeven(R) este indicat pentru tratamentul episoadelor de sângerare şi pentru prevenirea sângerării legată de proceduri invazive sau intervenţii chirurgicale la următoarele grupuri de pacienţi:

- pacienţi cu hemofilie ereditară şi valori ale inhibitorilor factorilor de coagulare VIII sau IX într-un titru > 5 UB

- pacienţi cu hemofilie ereditară la care se aşteaptă un răspuns anamnestic intens la administrarea de factor VIII sau IX

- pacienţi cu hemofilie dobândită

indiferent de vârstă sau sex (în cazul hemofiliei dobândite).

IV. Tratament: (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

a. Hemofilia A sau B cu inhibitori sau cu răspuns anamnestic crescut

Episoade de sângerări uşoare sau moderate (inclusiv tratamentul la domiciliu)

Iniţierea precoce a tratamentului s-a dovedit eficace în tratarea sângerărilor articulare uşoare sau moderate, musculare şi cutaneo-mucoase. Se pot recomanda două regimuri de dozaj:

- două până la trei injecţii a câte 90 micrograme/kg administrate la intervale de trei ore; dacă este necesară continuarea tratamentului, poate fi administrată o doză suplimentară de 90 micrograme/kg;

- o singură injecţie cu 270 micrograme/kg.

Durata tratamentului la domiciliu nu trebuie să depăşească 24 de ore.

Episoade de sângerări severe

Doza iniţială recomandată este de 90 micrograme/kg şi poate fi administrată în drum spre spital în cazul pacienţilor trataţi în mod uzual. Dozele următoare variază în funcţie de tipul şi severitatea hemoragiei. Un episod hemoragie major poate fi tratat timp de 2 - 3 săptămâni sau mai mult, dacă se justifică din punct de vedere clinic.

Proceduri invazive/intervenţii chirurgicale

Imediat înainte de intervenţie trebuie administrată o doza iniţială de 90 micrograme/kg. Doza trebuie repetată după 2 ore şi apoi la intervale de 2 - 3 ore în primele 24 - 48 ore, în funcţie de tipul intervenţiei efectuate şi de starea clinică a pacientului. Pacienţii supuşi unor intervenţii chirurgicale majore pot fi trataţi timp de 2 - 3 săptămâni până la obţinerea vindecării.

Dozajul la copii:

Copiii au clearance-ul mai rapid decât adulţii, de aceea pot fi necesare doze mai mari de rFVIIa pentru a se obţine concentraţii plasmatice similare celor de la adulţi.

b. Hemofilia dobândită

Doze şi intervalul dintre doze

NovoSeven trebuie administrat cât mai curând posibil după debutul sângerării. Doza iniţială recomandată, administrată injectabil intravenos în bolus, este de 90 micrograme/kg. Intervalul iniţial dintre doze trebuie să fie de 2 - 3 ore. Odată obţinută hemostaza, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv, la fiecare 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar.

V. Monitorizarea tratamentului: (parametrii clinico-paraclinici, periodicitate)

Nu este necesară monitorizarea tratamentului cu NovoSeven. Severitatea sângerării şi răspunsul clinic la administrarea de NovoSeven trebuie să orienteze dozele necesare. S-a dovedit că după administrarea de rFVIIa timpul de protrombină (TP) şi timpul de tromboplastină parţial activată (aPTT) se scurtează, însă nu s-a demonstrat o corelaţie între TP, aPTT şi eficacitatea clinică a rFVIIa.

VI. Criterii de excludere din tratament:

Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare, cum sunt intoleranţa la fructoză, sindromul de malabsorbţie a glucozei sau insuficienţa zaharazei-izomaltazei, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Hipersensibilitatea cunoscută la substanţa activă, la excipienţi, sau la proteine de şoarece, hamster sau bovine poate fi o contraindicaţie la utilizarea NovoSeven.

- reacţii adverse:

Din experienţa acumulată după punerea pe piaţă a medicamentului, reacţiile adverse sunt rare (< 1/1000 doze standard). După analiza pe clase de organe, aparate şi sisteme, frecvenţa raportărilor reacţiilor adverse după punerea pe piaţă a medicamentului, incluzând reacţiile grave şi mai puţin grave au inclus: reacţii alergice, evenimente trombotice arteriale, evenimente trombotice venoase, (la pacienţii predispuşi la asemenea afecţiuni) etc.

- co-morbidităţi

În stări patologice în care factorul tisular poate fi exprimat mai mult decât se consideră a fi normal, tratamentul cu NovoSeven ar putea asocia un risc potenţial de dezvoltare a evenimentelor trombotice sau de inducere a coagulării intravasculare diseminate (CID). Astfel de situaţii pot include pacienţi cu boală aterosclerotică avansată, sindrom de zdrobire, septicemie sau CID.

- non-responderi

NovoSeven este tratamentul de elecţie pentru persoanele cu hemofilie congenitală cu inhibitori datorită eficacităţii sale crescute, debutului rapid de acţiune şi siguranţei virale. Studiile au demonstrat o eficacitate de 92% în primele 9 ore de la administrare pentru doza de 90 micrograme/kg şi de 90.5% pentru doza unică de 270 micrograme/kg.

Iniţierea precoce a tratamentului creşte eficacitatea NovoSeven.

- non-compliant - nu este cazul

Doza unică de NovoSeven(R) de 270 mcg/kg creşte complianţa la tratament, scade necesitatea administrărilor intravenoase multiple, duce la conservarea patului venos. Reducerea numărului de injecţii duce şi la îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor.

VII. Reluare tratament: (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatita cronică virală)

- nu este cazul

VIII. Prescriptori:

- medici hematologi

- medici specialişti cu competenţă în hematologie

- medici de terapie intensivă

COMISIA DE HEMATOLOGIE ŞI TRANSFUZII A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII PUBLICE

**#M5**

***DCI: DIOSMINUM***

*I. CRITERII DE ELIGIBILITATE*

***·*** *insuficienţa venoasă cronică în stadiul CEAP C0s, C1, C2, C3, C4, C5, C6*

***·*** *boala hemoroidală*

*II. Tratament*

***A) Insuficienţa Venoasă Cronică în funcţie de stadiul bolii, după următorul protocol:***

*1. Pacienţi cu Insuficienţă Venoasă Cronică în stadiul CEAP C0s*

***Descrierea stadiului conform clasificării CEAP revizuite:*** *sunt pacienţi fără semne palpabile sau vizibile de Insuficienţă Venoasă Cronică dar cu simptome caracteristice: durere, senzaţie de picior greu, senzaţie de picior umflat, crampe musculare, prurit, iritaţii cutanate şi oricare alte simptome atribuibile Insuficienţei Venoase Cronice.*

***Modalităţi terapeutice:***

*- schimbarea stilului de viaţă;*

*- tratament sistemic: combinaţie diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;*

*- contenţie elastică în funcţie de fiecare caz în parte.*

*2. Pacienţi cu Insuficienţă Venoasă Cronică în stadiul CEAP C1*

***Descrierea stadiului conform clasificării CEAP revizuite:*** *sunt pacienţi cu telangiectazii (venule intradermice confluate şi dilatate cu diametrul mai mic de 1 mm) sau vene reticulare (vene subdermice dilatate, cu diametrul între 1 şi 3 mm, tortuoase).*

***Modalităţi terapeutice:***

*- schimbarea stilului de viaţă;*

*- tratament sistemic: combinaţie diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;*

*- contenţie elastică - în funcţie de fiecare caz în parte;*

*- scleroterapie.*

*3. Pacienţi cu Insuficienţă Venoasă Cronică în stadiul CEAP C2*

***Descrierea pacienţilor conform clasificării CEAP revizuite:*** *sunt pacienţi cu vene varicoase - dilataţii venoase subcutanate mai mari de 3 mm diametru în ortostatism. Acestea pot să implice vena safenă, venele tributare safenei sau venele nonsafeniene. Au cel mai frecvent un aspect tortuos.*

***Modalităţi terapeutice:***

*- schimbarea stilului de viaţă;*

*- tratament sistemic: combinaţie diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;*

*- contenţie elastică - în funcţie de fiecare caz în parte;*

*- scleroterapie;*

*- tratament chirurgical\*.*

*------------*

*\* Tehnica va fi selectată în funcţie de fiecare caz în parte şi în funcţie de dotarea şi experienţa centrului medical*

*4. Pacienţi cu Insuficienţă Venoasă Cronică în stadiul CEAP C3*

***Descrierea pacientului în conformitate cu clasificarea CEAP revizuită:*** *sunt pacienţi cu edeme - definite ca şi creşterea perceptibilă a volumului de fluide la nivelul pielii şi ţesutului celular subcutanat, evidenţiabil clinic prin semnul godeului. De cele mai multe ori edemul apare în regiunea gleznei dar se poate extinde la picior şi ulterior la nivelul întregului membru inferior.*

***Modalităţi terapeutice:***

*- schimbarea stilului de viaţă;*

*- tratament sistemic: combinaţie diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;*

*- contenţie elastică - în funcţie de fiecare caz în parte.*

*5. Pacienţi cu Insuficienţă Venoasă Cronică în stadiul CEAP C4*

***Descrierea pacientului conform clasificării CEAP revizuite:***

*C4a - pacienţi care prezintă:*

*- pigmentaţia - colorarea brun închis a pielii datorită extravazării hematiilor. Apare cel mai frecvent în regiunea gleznei dar se poate extinde către picior, gambă şi ulterior coapsă.*

*- Eczema: dermatită eritematoasă care se poate extinde la nivelul întregului membru inferior. De cele mai multe ori este localizată în apropierea varicelor dar poate apare oriunde la nivelul membrului inferior. Este cel mai frecvent consecinţa Insuficienţei Venoase Cronice, dar poate să fie şi secundară tratamentelor locale aplicate.*

*C4b - pacienţi care prezintă:*

*- Lipodermatoscleroză: fibroză postinflamatorie cronică localizată a pielii şi ţesutului celular subcutanat, asociată în unele cazuri cu contractură a tendonului Ahilean. Uneori este precedată de edem inflamator difuz, dureros. În acest stadiu pretează la diagnostic diferenţial cu limfangita, erizipelul sau celulita. Este un semn al Insuficienţei Venoase Cronice foarte avansate.*

*- Atrofia albă: zone circumscrise de tegument atrofic, uneori cu evoluţie circumferenţială, înconjurate de capilare dilatate şi uneori de hiperpigmentare.*

***Modalităţi terapeutice:***

*- schimbarea stilului de viaţă;*

*- tratament sistemic: combinaţie diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;*

*- contenţie elastică - în funcţie de fiecare caz în parte.*

*6. Pacienţi cu Insuficienţă Venoasă Cronică în stadiul CEAP C5,6*

*Definirea tipului de pacient conform cu clasificarea CEAP revizuită:*

***C5 - ulcer venos vindecat***

***C6 - ulcer venos activ*** *- leziune ce afectează tegumentul în totalitate, cu lipsă de substanţă care nu se vindecă spontan. Apare cel mai frecvent la nivelul gleznei.*

***Modalităţi terapeutice:***

*- schimbarea stilului de viaţă;*

*- tratament sistemic: combinaţie diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;*

*- contenţie elastică - în funcţie de fiecare caz în parte;*

*- tratament topic local\*;*

*- tratament antibiotic sistemic\*\*.*

*------------*

*\* Tratamentul topic local va fi ales în concordanţă cu fiecare caz în parte*

*\*\* Tratamentul antibiotic local este de evitat datorită riscului de selectare a unei flore bacteriene rezistente sau plurirezistente la antibiotice. Se recomandă administrarea de antibiotice sistemice în prezenţa unor dovezi bacterilogice de infecţie tisulară cu streptococ beta-hemolitic.*

***B) Boala Hemoroidală***

***1. Atacul hemoroidal acut:***

*Descrierea pacientului cu episod hemoroidal acut: pacient cu sau fără antecedente de boală hemoroidală dar care prezintă: durere, prolaps anal, proctită şi sângerare, uneori însoţite de prurit anal.*

***Modalităţi terapeutice:***

*- schimbarea stilului de viaţă;*

*- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată - 6 tablete zilnic x 4 zile, apoi 4 tablete x 3 zile urmate de tratament de 2 tablete pe zi*

*- antialgice eventual tratament topic local*

*- tratamentul anemiei în cazul în care pierderea de sânge a fost importantă*

***2. Boala Hemoroidală Cronică***

***Descrierea pacientului:*** *Pacient cu antecedente de episod hemoroidal dar care nu are în prezent simptome sau semne hemoroidale.*

***Modalităţi terapeutice:***

*- schimbarea stilului de viaţă şi a obiceiurilor alimentare;*

*- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată - 2 tablete zilnic cronic*

***3. Managementul gravidelor cu Episod Acut Hemoroidal***

*Sarcina este un factor de risc pentru apariţia sau evoluţia Bolii Hemoroidale, mai ales din al doilea trimestru.*

***Modalităţi terapeutice:***

*- schimbarea stilului de viaţă şi a obiceiurilor alimentare;*

*- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată - 2 tablete zilnic cronic*

***4. Managementul pacienţilor cu BH la care s-a efectuat hemoroidectomie***

*Pacientul cu Boală Hemoroidală la care s-a intervenit prin hemoroidectomie poate prezenta în unele cazuri sângerări şi dureri postoperatorii prelungite.*

***Modalităţi terapeutice:***

*- schimbarea stilului de viaţă şi a obiceiurilor alimentare;*

*- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată - 2 tablete zilnic cronic*

***Prescriptori***

*Prescrierea este efectuată de către medici specialişti cardiologi, internişti, dermatologi, chirurgi şi medicii de familie.*

**#B**

TRATAMENTUL ANTITROMBOTIC PENTRU PROTEZELE VALVULARE

Toţi pacienţii cu proteză valvulară mecanică necesită tratament anticoagulant cronic, în doza diferită în funcţie de locul protezei şi de alţi factori de risc pentru trombembolism prezenţi. Se recomandă asocierea aspirinei în doza mică 80 - 100 mg/zi atât pentru a scădea şi mai mult riscul de trombembolism cât şi pentru a scădea mortalitatea prin alte boli cardiovasculare.

Tratamentul anticoagulant la pacienţii cu proteză valvulară mecanică

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Acenocumarolum Acenocumarolum Aspirină

INR 2 - 3 INR 2,5 - 3,5 50 - 100 mg

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Primele 3 luni după + +

inserţia protezei

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

După primele 3 luni

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Valvă aortică + +

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Valvă aortică + risc\* + +

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Valvă mitrală + +

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Valvă mitrală + risc\* + +

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

fibrilaţie atrială cronică, disfuncţie VS severă, antecedente de trombembolism, status hipercoagulabil

Tratamentul anticoagulant la pacienţii cu proteză valvulară biologică

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Acenocumarolum Acenocumarolum Aspirină

INR 2 - 3 INR 2,5 - 3,5 50 - 100 mg

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Primele 3 luni după + +

inserţia protezei

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

După primele 3 luni

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Valvă aortică +

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Valvă aortică + risc\* +

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Valvă mitrală +

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Valvă mitrală + risc\* + +

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

fibrilaţie atrială cronică, disfuncţie VS severă, antecedente de trombembolism, status hipercoagulabil

Tratamentul complicaţiilor embolice în cursul unei terapii cronice anticoagulante adecvate\*1)

Se va creşte doza de tratament antitrombotic:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| INR 2-3 se creşte doza anticoagulantului la INR 2,5 - 3,5 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| INR 2,5- 3,5 se creşte doza anticoagulantului la INR 3,5 - 4,5 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Nu este Aspirină în se iniţiază Aspirină 80 - 100 mg/zi |

| tratament |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Anticoagulant + Aspirină se creşte doza de Aspirină la 325 mg/zi |

| 80 - 100 mg/zi |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Aspirină 80 - 100 mg/zi se creşte doza de Aspirină la 325 mg/zi şi/sau se |

| iniţiază anticoagulantul oral cu INR 2 - 3 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

DCI: HEMOFILIE

I. Definiţia afecţiunii

Hemofilia A se defineşte ca o stare patologică congenitală, transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorului VIII (f VIII).

Hemofilia B (boala Christmans) este o afecţiune congenitală, transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza scăzută sau anormală a factorului IX. Se deosebesc 3 variante principale: CRM+ sau B+, în care anticorpii autologi identifică antigenul f IX, CRM- sau B- (antigenul f IX absent) şi CRM-R (în care reducerea antigenului este proporţională cu reducerea activităţii f IX).

Boala von Willebrand este o afecţiune congenitală transmisă autosomal dominant, foarte rar autosomal recesiv, cu expresivitate variată a genei, caracterizată prin deficitul cantitativ sau calitativ al factorului von Willebrand (FvW), glicoproteină cu greutate moleculară (GM) mare, ce joacă un rol esenţial în faza precoce a hemostazei, dar şi în procesul de coagulare.

II. Stadializarea afecţiunii

6 - 30% sau 0,06 - 0,24 UI - hemofilie uşoară

1 - 5% sau 0,01 - 0,05 UI - hemofilie moderată

< 1% sau < 0,01 UI - hemofilie severă

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametri clinico-paraclinici etc.)

Nu există criterii de vârstă, sex sau parametri clinico-paraclinici. Toţi bolnavii care sângerează necesită tratament şi în conformitate cu datele actuale, toţi ar necesita o substituţie profilactică.

Conform datelor Federaţiei Mondiale de Hemofilie (WFH) şi ale Consorţiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferenţe notabile ale incidenţei hemofiliei, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic. Incidenţa bolii este de 20 - 25 bolnavi la 100.000 persoane de sex masculin, respectiv 1 bolnav la 10.000 persoane din populaţia totală. În medie, 80% din cazuri sunt reprezentate de hemofilia A, iar 20% de hemofilia B. Proporţia formelor severe (FVIII/IX sub 1%) este pentru hemofilia A de 50 - 70%, iar pentru hemofilia B, de 30 - 50%. Înrudită cu ele este boala von Willebrand, cu o prevalenţă de aproximativ 1% din populaţie. Deci, în România ar trebui să existe aproximativ 2000 - 2200 bolnavi cu hemofilie şi un număr de cel puţin 4000 - 6000 de bolnavi cu boală von Willebrand.

Pentru a putea aprecia mai exact dimensiunea problemei în România, s-a realizat Registrul Naţional de Hemofilie, datele înregistrate până în prezent nefiind definitive. Totuşi, plecând de la ideea că bolnavii înregistraţi până la ora actuală reprezintă majoritatea bolnavilor care necesită tratament, se pot folosi aceste date preliminare pentru stabilirea necesităţilor de moment. Conform datelor înregistrate până în prezent, în ţara noastră sunt:

- 1266 de bolnavi cu hemofilie, din care 1114 cu hemofilie A (HA) - reprezentând 88,05% din cazuri, iar 152 cu hemofilie B (HB); dintre aceştia, 729 bolnavi au forme severe de hemofilie, 668 bolnavi cu HA (60%) şi 61 cu HB (40%)

- 253 bolnavi cu boală von Willebrand (BvW); dintre aceştia, 45 au forme severe de BvW (FVIII sub 1%)

- numărul bolnavilor cu vârsta cuprinsă între 1 - 18 ani este de 262 bolnavi cu hemofilie (20,71%) şi 73 cu BvW (28,71%)

- numărul bolnavilor cu hemofilie severă şi vârsta cuprinsă între 1 - 18 ani, care necesită profilaxie primară a accidentelor hemoragice este de 183, respectiv 168 cu HA şi 16 cu HB

- numărul real al bolnavilor cu HA severă cu inhibitori în titru mare nu este cunoscut la scară naţională, numărul estimat fiind de circa 80.

IV. Tratament (doze, condiţii de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Tratamentul accidentelor hemoragice:

a) la bolnavii fără inhibitori:

- hemofilie A - FVIII - 25 - 80 UI/kg/zi, deci, asigurând un minimum de 2.500 UI/bolnav/an

- hemofilie B - FIX - 25 - 80 UI/kg/zi

- boala von Willebrand - FVIII îmbogăţit cu FvW (25 - 50 UI/kg/zi) +/- acid tranexamic +/- DDAVP

b) la bolnavii cu inhibitori:

- rFVII - 70 - 98 micrograme/kg doză, repetat la 2 - 3 ore sau

- complex activat protrombinic 75 UI/kg la 12 ore.

Asistenţa ortopedică +/- chirurgicală şi recuperatorie în cazul artropatiilor cronice invalidante sau cu risc invalidant.

c) Prevenţia primară a accidentelor hemoragice la bolnavii cu forme severe de hemofilie cu vârsta cuprinsă între 1 - 18 ani - 183 bolnavi, 168 cu hemofilie A şi 16 cu hemofilie B

- pentru HA - FVIII 25 UI/kg/administrare, de 3 ori/săptămână

- pentru HB - FIX 25 UI/kg/administrare, de 2 ori/săptămână

La o greutate medie de 30 kg, necesarul anual de concentrate de factori ai coagulării este de:

- pentru HA (25 UI x 30 kg x 3 administrări/săptămână x 54 săptămâni) = 120.000 UI/bolnav/an = 20.160.000 UI/an FVIII

- pentru HB (25 UI x 30 kg x 2 administrări/săptămână x 54 săptămâni) = 80.000/bolnav/an = 1.280.000 UI/an FIX

d) Necesarul substitutiv în caz de intervenţii chirurgicale şi ortopedice

Principii ale terapiei substitutive în chirurgia bolnavilor cu hemofilie

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Necesar/zi de operaţie | Hemofilia A | Hemofilia B |

| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | Chirurgie | Chirurgie | Chirurgie | Chirurgie|

| | mare | mică | mare | mică |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| prima zi | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| | | | |

| nivel dorit (% VIII) | 50 - 150 | 40 - 50 | 50 - 150 | 40 - 50 |

| doză iniţială (UI/kg) | 50 - 60 | 25 - 40 | 60 - 70 | 30 - 40 |

| doză de întreţinere (UI/kg) | 25 - 30 | 20 - 30 | 30 - 40 | 20 - 30 |

| interval (h) | 4 - 6 | 4 - 8 | 8 - 12 | 8 - 12 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| a 2 - 7-a zi postoperator | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| | | | |

| nivel dorit (% VIII) | 40 - 60 | 30 - 50 | 40 - 60 | 30 - 50 |

| doză de întreţinere (UI/kg) | 20 - 40 | 15 - 20 | 30 - 40 | 15 - 20 |

| interval (h) | 4 - 8 | 6 - 12 | 12 - 24 | 24 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| a 8-a zi postoperator | | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| nivel dorit (% VIII) | 15 - 25 | | 15 - 25 | |

| doză de întreţinere (UI/kg) | 10 - 15 | | 10 - 20 | |

| interval (h) | 12 - 24 | | 24 - 48 | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

e) Necesarul de substituţie specifică pentru recuperarea locomotorie

Având în vedere statusul de handicap locomotor al persoanelor cu hemofilie, acestea au nevoie de recuperare locomotorie.

Terapia substitutivă este obligatorie în toată perioada recuperării cu 25 - 50 UI/kg/zi de FVIII/respectiv IX.

f) Alegerea preparatelor substitutive pentru hemofilia A, hemofilia B şi boala von Willebrand

Preparatele recomandate în condiţiile optime de cost-eficienţă sunt:

- produse (FVIII/IX) derivate plasmatice - la majoritatea bolnavilor

- produse recombinante

\* la copiii anterior netrataţi (PUPs) +/-

\* la cei anterior netrataţi cu plasmă/crioprecipitat +/- la cei care deşi au făcut tratament cu produse native de plasmă sau produse derivate din plasmă nu au fost infectaţi cu virusuri hepatitice, HIV, CMV

\* în regimul acestora de profilaxie

V. Monitorizarea tratamentului (parametri clinico-paraclinici şi periodicitate)

Monitorizarea clinico-biologică şi radiologică a bolnavilor, în conformitate cu recomandările Comisiei de Experţi a Comunităţii Europene:

- control anual al concentraţiei de FVIII/IX, vW

- control anual al inhibitorilor sau de mai multe ori în caz de schimbarea produsului de substituţie sau a unei situaţii clinice sugestive

- odată/an în absenţa complicaţiilor (HCV, HBV -Ag, Ac, AcHBc, HIV 1, 2, inhibitori, ALAT, bilirubina, factor VIII/IX, infecţii);

- multianual în funcţie de necesităţi, pentru cazurile cu complicaţii

VI. Criterii de excludere din tratament:

- reacţii adverse |

- co-morbidităţi | nu este cazul

- non-responder |

- non-compliant |

VII. Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatita cronică virală)

- nu este cazul

VIII. Prescriptori

Medici hematologi - acreditaţi de Centrul Clinic de Hemofilie din Centrele Universitare (Bucureşti, Timişoara, Craiova, Constanţa, Iaşi, Cluj, Tg. Mureş, Oradea, Arad, Sibiu, Braşov, Galaţi).

**#M4**

*DCI: GINGKO BILOBA*

*Indicaţii*

*- Sindroamele demenţiale de severitate uşoară/moderată (din boala Alzheimer sau demenţe mixte - de cauză vasculară şi neurodegenerativă)*

*Doze şi mod de administrare:*

*- Doza obişnuită este de 120 mg extract standardizat de Gingko biloba (3 comprimate/zi) în timpul mesei.*

*- Picături orale soluţie - 1 doză de 1 ml/40 mg de extract de Gingko de 3 ori/zi diluat în apă în timpul meselor*

*Prescriptori*

*Medici aparţinând specialităţilor: neurologie, psihiatrie şi geriatrie.*

*Medicii de familie pot să prescrie aceste medicamente în tratament cronic doar pe baza unei scrisori medicale de la un medic aparţinând uneia dintre cele 3 specialităţi menţionate, iar scrisoarea medicală trebuie reînnoită cel puţin anual.*

**#B**

DCI: ALPROSTADILUM

I. Definiţia afecţiunii:

Arteriopatia obliterantă cronică a membrelor inferioare - evoluţia progresivă către obliterarea arterelor cu constituirea sindromului de ischemie cronică periferică, determinată de diferite boli de sistem, variate din punct de vedere etiopatogenic, morfopatologic şi clinic.

ARTERIOPATII DE TIP DEGENERATIV:

- arteriopatia aterosclerotică - dezvoltarea de leziuni ateromatoase la nivelul intimei, segmentare, necircumferenţială

- arteriopatia senile - predomină scleroza şi depunerile de calciu, fiind circumferenţiale

- arteriopatia diabetică - macroangiopatia asociată des cu mediocalcinoza

- microangiopatia - afectează venule, capilare, arteriole

ARTERIOPATII DE TIP INFLAMATOR:

- Trombangeita Obliterantă (BOALA Buerger)

- panvasculita de etiologie necunoscută

- interesează arterele şi venele la indivizi tineri 20 - 40 ani

- apare la mari fumători, de sex masculin

- evoluează inexorabil spre necroza extremităţilor

II. Stadializarea afecţiunii:

Stadiul I: alterarea perfuziei tisulare fără semne clinice sau acuze subiective

Stadiul II: alterarea perfuziei însoţită de claudicaţie intermitentă;

Stadiul III: durere ischemică de repaus;

Stadiul IV: ulceraţie ischemică, necroză, gangrene.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.), pentru tratamentul medical vasodilatator:

Pacienţii diagnosticaţi cu Arteriopatie obliterantă cronică a membrelor inferioare, stadiile II - IV după clasificarea Fontaine, care au membrul inferior viabil şi la care procedeele de revascularizare sunt imposibile, au şanse de succes reduse, au eşuat anterior sau, mai ales, când singura opţiune rămasă este amputaţia.

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament) medical vasodilatator prostaglandine (Aiprostadil)

NOTĂ:

Administrarea se face în spital, sub supraveghere medicală. Soluţia trebuie administrată imediat după reconstituire.

Administrare intravenoasă:

\_

Doza recomandată este de 40 |\_|g alprostadil (2 fiole Vasaprostan 20), diluată în 50 - 250 ml soluţie salină izotonă, administrată în perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 2 ore. Această doză se administrează de două ori pe zi, în perfuzie intravenoasă.

\_

Alternativ, se poate administra o doză de 60 |\_|g alprostadil (3 fiole Vasaprostan 20), diluată în 50 - 250 ml soluţie salină izotonă,

La pacienţii cu insuficienţă renală (clearance-ul creatininei > 1,5 mg/dl),

\_

tratamentul trebuie început cu o doză de 10 |\_|g alprostadil (1/2 fiolă Vasaprostan 20), diluată în 50 ml soluţie salină izotonă, administrată în perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 2 ore, de două ori pe zi. În funcţie de evoluţia clinică, doza poate fi crescută în 2 - 3 zile la doza uzuală

\_

recomandată (40 |\_|g alprostadil).

Administrare intraarterială: (de excepţie)!

\_

Doza recomandată este de 10 |\_|g alprostadil (1/2 fiolă Vasaprostan 20), diluată în 50 ml soluţie salină izotonă, administrată în perfuzie intraarterială pe o perioadă de 60 - 120 minute, cu ajutorul unei pompe de perfuzat. Dacă este

\_

necesar, mai ales în prezenţa necrozelor, doza poate fi crescută la 20 |\_|g alprostadil (o fiolă Vasaprostan 20), atât timp cât toleranţa pacientului este satisfăcătoare. Această doză se administrează o dată pe zi, în perfuzie intraarterială.

Dacă perfuzarea intraarterială se va realiza printr-un cateter a demeure, se recomandă o doză de 0,1 - 0,6 ng/kg şi minut, administrată cu pompa de perfuzare pe o perioadă de 12 ore (echivalentul a 1/4 - 1 1/2 fiole de Vasaprostan), în funcţie de toleranţă şi de gravitatea afecţiunii.

Administrare intravenoasă şi intraarterială:

Volumul lichidian perfuzat pacienţilor cu insuficienţă renală şi celor care datorită unei afecţiuni cardiace prezintă riscuri, trebuie restricţionat la 50 - 100 ml pe zi, iar perfuzia trebuie realizată prin pompă de perfuzare.

După 3 săptămâni de tratament, trebuie evaluat beneficiul tratamentului cu Vasaprostan 20. Dacă pacientul nu răspunde la tratament, administrarea de Vasaprostan 20 trebuie întreruptă. Durata tratamentului nu trebuie să depăşească 4 săptămâni.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Pacienţii care primesc Vasaprostan 20,în special cei cu tendinţă la dureri intense, insuficienţă cardiacă, edeme periferice sau insuficienţă renală (clearance-ul creatininei > 1,5 mg/dl) trebuie atent monitorizaţi pe durată fiecărei administrări. Trebuie efectuat frecvent controlul funcţiei cardiace (monitorizarea tensiunii arteriale, a frecvenţei cardiace şi a echilibrului hidric) şi, dacă este necesar, monitorizarea greutăţii, măsurarea presiunii centrale venoase şi monitorizare ecocardiografică. Pentru a evita apariţia simptomelor de hiperhidratare, volumul de Vasaprostan 20 perfuzat nu trebuie să depăşească 50 - 100 ml pe zi (pompă de perfuzat), iar timpul de perfuzat trebuie respectat întocmai. Înainte de externarea pacientului trebuie stabilizată funcţia cardiovasculară.

Vasaprostan 20 trebuie administrat de către medici cu experienţă în tratarea arteriopatiei obliterante cronice a membrelor inferioare şi care sunt familiarizaţi cu monitorizarea funcţiei cardiovasculare, în unităţi specializate.

În caz de apariţie a reacţiilor adverse se recomandă scăderea ratei de perfuzie sau întreruperea administrării.

Vasaprostan 20 conţine lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Prudenţă la pacienţii care utilizează concomitent alte vasodilatatoare sau anticoagulante.

VI. Criterii de excludere din tratament:

Hipersensibilitate la alprostadil sau la oricare dintre excipienţi.

Disfuncţii cardiace cum sunt insuficienţă cardiacă clasa III şi IV (conform clasificării NYHA), aritmie cu modificări hemodinamice relevante, boală coronariană insuficient controlată, stenoză şi/sau insuficienţă mitrală şi/sau aortică. Istoric de infarct miocardic în ultimele şase luni.

Edem pulmonar acut sau istoric de edem pulmonar la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Boală pulmonară cronică obstructivă severă (BPCO) sau boală pulmonară veno-oduzivă (BPVO). Infiltrat pulmonar diseminat.

Insuficienţă hepatică.

Tendinţă la sângerare cum este cea existentă la pacienţii cu ulcer gastric şi/sau duodenal activ sau la cei cu politraumatisme.

Vasaprostan 20 nu trebuie administrat femeilor gravide sau celor care alăptează.

VII. Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatita cronică virală)

După prima cură de 3 - 4 săptămâni, conform studiilor, 46% dintre pacienţi au conversie de la stadiile III - IV la stadiul II. Se recomandă monitorizarea pacienţilor la fiecare 6 luni sau mai repede dacă este nevoie. Pentru acei pacienţi care avansează din nou spre stadiile III - IV se recomandă reluarea terapiei de 3 - 4 săptămâni. Există evidenţe clinice foarte bune pentru repetarea curelor de 3 - 4 săptămâni de până la 4 ori.

VIII. Prescriptori - iniţierea se face de către medici de specialitate din Clinica universitară.

**#M5**

***DCI: IVABRADINUM***

***I. INDICAŢII***

*Ivabradina, ca medicament bradicardizant pur fără alte efecte, este indicat în prezent în toate stările cu tahicardie sinusală simplă şi în angina pectorală de efort stabilă la pacienţi care au contraindicaţii sau reacţii adverse la terapia cu beta-blocante sau care răspund nesatisfăcător la această terapie. Protocoalele sunt identice în ambele situaţii.*

***II. TRATAMENT***

*Tratamentul se începe cu doza de 2 x 5 mg/zi şi în funcţie de efectul clinic şi cel asupra frecvenţei cardiace (care se recomandă a nu se scădea sub 50 bătăi/min.) doza se creşte la 2 x 7,5 mg/zi. Pacienţii hipertiroidieni pot primi de la început această doză. Ivabradina se poate asocia cu medicaţia beta-blocantă cu aceeaşi observaţie ca frecvenţa cardiacă să nu scadă sub 50 bătăi/min.*

***III. PRESCRIPTORI***

*Tratamentul este iniţiat de medici cardiologi/endocrinologi/medici specialişti de medicină internă şi poate fi continuat de medicii de familie, pe bază de scrisoare medicală.*

***DCI: ACID OMEGA-3-ESTERI ETILICI***

*I. INDICAŢIE*

***·*** *Post-infarct miocardic cu fracţie de ejecţie < 50 pentru scăderea riscului de moarte subită*

***·*** *în dislipidemiile cu hipertrigliceridemie tipul IV în monoterapie, tipul IIb/III în combinaţii cu statine când controlul trigliceridelor este insuficient.*

*II. Stadializarea afecţiunii*

*III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)*

*- nivel al trigliceridelor > 500 mg/dL*

*IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)*

*Post-infarct Miocardic: 1 g/zi (o capsulă)*

*În hipertrigliceridemii: 2 g/zi; în cazul în care răspunsul nu este adecvat se poate mări doza la 4 g/zi.*

***V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)***

*Se recomandă ca agenţii de normalizare ai nivelului lipidelor să fie utilizaţi numai atunci când s-au realizat încercări rezonabile de a obţine rezultate satisfacătoare prin metode non-farmacologice. Dacă se decide pentru utilizarea acestor agenţi, pacientul trebuie informat că utilizarea acestor medicamente nu reduce importanţa dietei.*

*Tratamentul cu acid omega-3-esteri etilici se întrerupe la pacienţii care nu prezintă răspuns adecvat după 2 luni de tratament. În cazul în care pacientul prezintă răspuns adecvat la tratament, se efectuează evaluarea anuală a oportunităţii continuării tratamentului prin monitorizarea regimului igieno-dietetic şi a profilului lipidic.*

***VI. Criterii de excludere din tratament:***

*- hipertrigliceridemie exogenă (hiperchilomicronemie de tip 1)*

*- hipertrigliceridemia endogenă secundară (în special diabet necontrolat).*

***VII. Prescriptori***

*Tratamentul este iniţiat de medici în specialitatea cardiologie/medicină internă, diabet şi boli de nutriţie, nefrologie şi este continuat de către medicii de familie pe baza scrisorii medicale, în doza şi pe durata recomandată de medicul care iniţiază tratamentul.*

**#B**

DCI: VALSARTAN/CANDESARTAN CILEXETIL

Definiţia afecţiunii:

Diagnosticul de Insuficienţă Cardiacă Cronică (ICC) se bazează pe evaluarea clinică, ce pleacă de la antecedentele pacientului, examenul fizic şi investigaţiile paraclinice adecvate. Conform Ghidului European de Diagnostic şi Tratament al Insuficienţei Cardiace Cronice (2005), componentele esenţiale ale ICC sunt reprezentate de un sindrom în care pacienţii trebuie să prezinte: simptome de IC, în special dispnee şi astenie, în repaus sau în timpul activităţii fizice şi edeme gambiere, precum şi semne obiective de disfuncţie cardiacă în repaus (preferabil ecocardiografice); dacă există dubii, diagnosticul este sprijinit de apariţia unui răspuns la tratamentul adecvat.

Insuficienţa cardiacă poate fi descrisă prin referire la ventriculul interesat (stânga sau dreapta) sau la faza afectată a ciclului cardiac (sistolică sau diastolică).

Clasificarea în IC stânga sau dreapta ţine cont de ventriculul afectat iniţial. În IC stânga, produsă de obicei de hipertensiune arterială sau de un infarct miocardic în ventriculul stâng (VS), simptomatologia legată de congestia pulmonară poate predomină la început. În IC stânga, simptomatologia legată de staza în circulaţia sistemică (edeme periferice, hepatomegalie, ascita, efuziuni pleurale) predomină în faza iniţială. Deoarece sistemul circulator este unul închis, IC ce afectează un ventricul îl va interesa şi pe celălalt în final. De fapt, cea mai frecventă cauză de IC dreapta este IC stânga.

Cea mai frecvent utilizată este clasificarea în IC sistolică şi diastolică. În IC sistolică, este afectată ejecţia sângelui. În timpul sistolei, ventriculii nu se contractă cu o forţa suficientă pentru a învinge presiunea arterială (presarcină mare). Ca urmare, volumul de sânge pompat este prea mic, iar fracţia de ejecţie este redusă. Deseori, IC sistolică duce la cardiomiopatie dilatativă. În IC diastolică, nu se realizează o umplere normală a ventriculilor în diastolă, fie din cauza relaxării prea lente, ca în cardiomiopatia restrictivă, fie din cauza îngroşării anormale a pereţilor ventriculari, ca în hipertrofia ventriculară. În cele mai multe cazuri, IC sistolică şi diastolică coexistă la acelaşi pacient.

Stadializarea afecţiunii:

New York Heart Association (NYHA) a realizat un sistem de clasificare funcţională, pe baza simptomatologiei şi a nivelului activităţii fizice, în relaţie cu calitatea vieţii pacientului:

- Clasa I: pacienţii au boala cardiacă, dar nu prezintă niciun disconfort în timpul activităţilor fizice obişnuite;

- Clasa a II-a: pacienţii prezintă o uşoară limitare a activităţilor fizice;

- Clasa a III-a: pacienţii prezintă o limitare marcată a activităţilor fizice, din cauza bolii;

- Clasa a IV-a: pacienţii nu pot efectua nicio activitate fizică fără un anume grad de disconfort. Aceştia prezintă simptomatologie de disfuncţie cardiacă, inclusiv în repaus.

I. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

Ghidul European de Diagnostic şi Tratament al Insuficienţei Cardiace Cronice (2005) recomandă administrarea Blocanţilor Receptorilor Angiotensinei II (BRA) la următoarele categorii de pacienţi:

- disfuncţie asimptomatică a VS: BRA indicaţi în caz de intoleranţă la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA);

- ICC simptomatică (NYHA II): BRA indicaţi cu sau fără IECA;

- ICC agravată (NYHA III - IV): BRA indicaţi cu sau fără IECA;

- ICC în stadiu terminal (NYHA IV): BRA indicaţi cu sau fără IECA.

În România, informaţiile de prescriere ale BRA autorizaţi pentru tratamentul pacienţilor cu ICC prevăd administrarea la următoarele categorii:

Candesartan cilexetil: Pacienţi cu IC şi insuficienţă funcţională sistolică a VS (fracţie de ejecţie a VS </= 40%), ca tratament adjuvant la tratamentul cu IECA sau atunci când tratamentul cu IECA nu este tolerat.

Valsartan: Tratament simptomatic la pacienţi cu IC, când nu pot fi utilizaţi IECA, sau ca tratament adjuvant al IECA, când nu pot fi utilizate beta-blocante.

II. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

Candesartan cilexetil: Doza iniţială recomandată de candesartan cilexetil este de 4 mg, o dată pe zi. Creşterea treptată a acestei doze până la atingerea dozei ţintă de 32 mg, o dată pe zi, sau a celei mai mari doze tolerate se efectuează prin dublarea dozei la intervale de cel puţin 2 săptămâni.

Nu este necesară ajustarea dozei iniţiale la pacienţii vârstnici sau la pacienţii cu hipovolemie, insuficienţă renală sau insuficienţă hepatică uşoară până la moderată.

Tratament asociat

Se poate administra candesartan cilexetil în asociere cu alte tratamente ale insuficienţei cardiace, inclusiv cu IECA, beta-blocante, diuretice sau glicozide digitalice sau cu asocieri ale acestor medicamente.

Valsartan: Doza iniţială recomandată de valsartan este de 40 mg, administrată de 2 ori pe zi. Creşteri ale dozei la 80 mg şi 160 mg de 2 ori pe zi trebuie făcute la intervale de cel puţin 2 săptămâni, până la administrarea celei mai mari doze tolerate de către pacient. Trebuie avută în vedere reducerea dozelor diureticelor administrate în asociere. Doza zilnică maximă administrată în cadrul studiilor clinice este de 320 mg, administrată fracţionat.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici sau la pacienţii cu insuficienţă renală (clearance al creatininei > 10 ml/min).

La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată, fără colestază, doza de valsartan nu trebuie să depăşească 80 mg.

Tratament asociat

Valsartan poate fi administrat în asociere cu alte medicamente pentru insuficienţă cardiacă. Cu toate acestea, administrarea concomitentă cu un IECA şi un beta-blocant nu este recomandată.

III. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Ghidul European de Diagnostic şi Tratament al Insuficienţei Cardiace Cronice (2005) recomandă următoarele măsuri pentru monitorizarea pacienţilor cu ICC:

- folosirea unei echipe pluri-disciplinare;

- urmărire atentă, prima evaluare la 10 zile după externare;

- stabilirea planului de tratament la externare;

- creşterea accesului la îngrijirile de sănătate;

- optimizarea tratamentului cu ajutorul ghidurilor;

- evaluare precoce a semnelor şi simptomelor (de ex. prin monitorizare la distanţă);

- regim diuretic flexibil;

- educaţie şi consiliere intensive;

- urmărire în spital sau în ambulator;

- atenţie la strategiile comportamentale;

- creşterea complianţei.

IV. Criterii de excludere din tratament:

Candesartan cilexetil:

- hipersensibilitate la candesartan cilexetil sau la oricare dintre excipienţii Atacand;

- sarcină şi alăptare;

- insuficienţă hepatică severă şi/sau colestază;

- copii şi adolescenţi cu vârsta mai mică de 18 ani.

Valsartan:

- hipersensibilitate la valsartan sau la oricare dintre excipienţii Diovan;

- insuficienţă hepatică severă, ciroza biliară şi colestază;

- insuficienţă renală severă (clearance creatinina < 10 ml/min) şi pacienţi care efectuează dializă;

- sarcină şi alăptare;

- eficacitatea şi siguranţa nu au fost stabilite la copii şi adolescenţi (< 18 ani).

V. Reluare tratament (condiţii) - neaplicabil.

VI. Prescriptori: Iniţierea tratamentului se efectuează de către medici specialişti cardiologi.

DCI: IRBESARTANUM

Definiţii

1) Boala cronică de rinichi diabetică este definită ca:

a. Microalbuminurie sau macroalbuminurie (> 300 mg albumină/24 ore sau mg albumină/g creatinină) + retinopatie diabetică (+/- HTA +/- reducerea eRFG);

sau

b. Microalbuminurie + durată a diabetului zaharat (DZ) de tip 1 mai mare de 10 ani (+/- HTA +/- reducerea eRFG).

2) Microalbuminuria este definită prin eliminarea de albumină între 30 - 300 mg/24 ore sau 20 - 200 micrograme/minut sau între 20 - 200 mg/g creatinină la bărbat şi 30 - 300 mg/g creatinină la femeie, dacă 2 determinări din 3 sunt pozitive în interval de 6 luni, în absenţa infecţiilor urinare, a DZ dezechilibrat, HTA necontrolate şi a insuficienţei cardiace.

Indicaţii

Irbesartanum este indicat în tratamentul de primă linie al Bolii cronice de rinichi diabetice cu: microalbuminurie asociată sau nu cu HTA şi eRFG > 60 mL/min sau macroalbuminurie asociată cu HTA şi eRFG > 30 mL/min.

Tratament

Obiective

a. Dispariţia/reducerea/reducerea progresiei microalbuminuriei spre macroalbuminurie;

b. Reducerea macroalbuminuriei cu 50% după 6 luni;

c. Reducerea degradării funcţiei renale.

Doze

300 mg/zi, în priză unică.

Întreruperea tratamentului

Este indicată numai în caz de efecte adverse: creşterea cu > 30% a creatininei serice faţă de valoarea bazală, în absenţa altor cauze de hipoperfuzie renală, este sugestivă probabil de stenoză semnificativă de arteră renală şi impune evaluare şi tendinţa la hiperkaliemie, necorectată prin regim sau medicaţii asociate.

Lipsa de răspuns a microalbuminuriei (lipsa normalizării sau evoluţia spre macroalbuminurie) sau a macroalbuminuriei (scăderea cu 50% a proteinuriei la 6 luni) nu impune oprirea terapiei ci asocierea altor mijloace antiproteinurice (inhibitori ai enzimei de conversie a angioteninei, antialdosteronice).

Monitorizare

La bolnavii aflaţi sub tratament vor fi monitorizate lunar, în primele trei luni şi apoi trimestrial: microalbuminuria (determinare în spot urinar: raport albumină/creatinină urinară) sau macroalbuminuria (determinare cantitativă), eRFG (determinarea creatininei serice) şi potasiul seric.

Prescriptori

Medici nefrologi şi diabetologi.

Evaluarea riscului cardiovascular global şi managementul riscului - Algoritm

Numele pacientului \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Sex \_\_\_\_\_\_\_ Vârsta \_\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| 1. Screening de FR CV: Evaluează anamnestic următoarele şi măsoară TA: |

| Fumat V #, HTA, Dis L, AHC CV, BCV - |

| manifesta D7 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|| || || || || ||

\_\_\/\_\_ \_\_\_\_\_\/\_\_\_\_ \_\_\_\_\/\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\/\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\/\_\_\_\_\_\_\_\_ ||

| Fără | |Fumat >/= 1| |Vârstă |Istoric | | | ||

| FR | |ţigară - zi| | \_ |Dis L sau| |- Boli | ||

| | | | ||\_| >/= 45,|Me anti L| |cerebrovasc.: | ||

| | | | | \_ |AHC: BCV | |AVC ischemic, | ||

| | | | ||\_| >/= 55 | \_ | |Hemoragie cerebrală|\_\_\_\_\/\_\_\_\_\_

| | | | |HTA |la |\_| | | |- HCst T |

| | | | |confirmată |< 55, | |- Boli cardiace: |>/= 320 mg%|

| | | | |- Me aHTA | | |IMA, AP, Revasc. | |

|\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |Coronar, ICC | |

|| || | | |

|| || || |- Boli renale: |- LDL >/= |

|| \_\_\_\_\/\_\_\_\_\_\_\_\_\_\/\_\_\_\_ |Nefrop. DZ, IRC: Cr|240 mg% |

|| | Determinare | | \_ |izolat |

|| | laborator a jeune: | |> 1,4 mg/dl (|\_|), | |

|| | Cst. Total şi | | \_ | |

|| | Glicemie | |> 1,5 mg/dl (|\_|), | |

|| | | | |- HTA >/= |

|| | Determinare RCV | |Purie > 300 mg/24 h|180/110 |

|| | harta SCORE | | |mmHg |

|| | Risc de BCV fatală | |- Boli vasculare |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|| | la 10 ani | |periferice |

|| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| | |

|| /\ || /\ |- Retinopatie |

|| / \ || / \ |HTA avansată: |

|| / RCV \ || / RCV \ |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|| / global \ || / global \ ||

|| \ < 5% / || \ / ||

|| \_\_\_\_\_\_\_\ / || \ /\ ||

|| | + HTA | \ / || \ / \ \ ||

|| |\_\_\_\_\_\_\_| \/ || \/ \ \ ||

|| || || \_\_\_\/\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\/\_\_\_\_\_\_\_\_\_

|| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\/\_\_\_\_\_\_\_\/\_\_\_\_\_\_\_ | |

|| | Afectare de organe ţintă? | | Managementul RCV crescut |

|| | | ===>| |

|| | - HVS | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|| | ECG: I. Sokolov-Lyon > 38 mm, | ||

|| | I. Cornell > 2440 mm \* ms | ||

|| | Ecografie cord: I. masa VS la | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\/\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

|| | B >/= 124 g/mp, F >/= 110 g/mp | | Ţinte! |

|| | | | |

|| | - Creatinina plasmatică | | Fumat 0 |

|| | \_ | | |

|| | |\_| 1,3 - 1,5 mg/dl, | | Dietă tip mediteranean |

|| | \_ | | |

|| | |\_| 1.2 - 1.4 mg/dl | | Exerciţiu fizic: |

|| | | | |

|| | - Microalbuminurie | | 5 x 30 - 45 min/Sapt |

|| | (30 - 300 mg/24 h) | | |

|| | | | Aspirină |

|| | - Plăci de aterom la Echo vase:| | |

|| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| | Statină |

\/ | |

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | IECA |

| Managementul | | Managementul RCV | | |

| RCV mic | | moderat | | Control glicemic optim |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| | < \*7% |

|| || | |

\_\_\_\_\_\_\/\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\/\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | Glicemie a jeune < 126 mg%|

| Ţinte: | | Ţinte: | | |

| Fumat 0 | | Fumat 0 | | TA < 140/90 mmHg \* |

| Stil de viaţă | | Dietă tip mediteranean| | \* 130/80 mmHg |

| sănătos | | Exerciţiu fizic: | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | | 5 x 30 min/Sapt |

| | | TA < 140/90 mmHg |

| | | IMC < 25 kg/mp |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

Protocol de prescriere a medicamentelor hipolipemiante

Justificare:

Există o relaţie directă între reducerea nivelului colesterolului plasmatic şi a riscului cardiovascular

- O reducere cu 10% a Cst T se însoţeşte de o reducere cu 25% a incidenţei bolii coronariene după 5 ani

- O reducere cu 40 mg a Cst LDL determină o reducere de 20% a evenimentelor cardiovasculare

- Scăderea LDL Cst se corelează cu un risc scăzut de AVC ischemice

Managementul dislipidemiilor

Principiul de bază în managementul dislipidemiilor - nevoia de a lua decizii în funcţie de Riscul Cardiovascular Global - RCVG (utilizând hărţile SCORE) şi de a interveni asupra tuturor factorilor de risc cardiovascular: fumat, exerciţiu fizic, dietă, controlul TA.

Ţintele tratamentului

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| | Populaţia | Subiecţi cu risc foarte înalt |

| | generală | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | | Bolnavi cu boala cardiovasculară |

| | | aterosclerotică manifestă DZ |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | | Asimptomaticii |

| | | + FR multipli pt. a dezvolta boala cardiovasculară|

| | | cu RCV > 5% |

| | | Cei cu 1 FR la nivel înalt |

| | | HCst familială - Cst T > 320, LDL Cst > 240 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | | Optim | Ideal |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Cst T | < 190 mg/dl | < 175 mg/dl (4.5 mmol/l) | < 155 mg/dl (4 mmol/l) |

| | < (5 mmol/l) | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| LDL Cst | < 115 mg/dl | < 100 mg/dl (2.5 mmol/l) | < 80 mg/dl (2 mmol/l) |

| | (3 mmol/l) | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

Chiar dacă aceste ţinte nu pot fi atinse, se are în vedere reducerea RCVG prin toate căile amintite.

Valorile HDL respectiv ale TG trebuie folosite în alegerea strategiei terapeutice.

Mijloacele terapeutice medicamentoase

Statinele sunt medicamente sigure şi uşor de mânuit. Cel mai sever efect advers este miopatia şi extrem de rar, rabdomioliza, situaţii în care administrarea medicamentelor trebuie oprită.

Fibraţii scad trigliceridele şi cresc HDL colesterolul, şi într-o mai mică măsură decât statinele, reduc Cst T şi LDL Cst. Sunt utile în tratamentul dislipidemiei la pacienţii cu HDL Cst scăzut, TG crescute.

Monoterapia cu fibraţi nu poate fi susţinută ca terapie de prima linie la pacienţii cu diabet, dar pot fi administraţi la cei cu HDL scăzut în mod persistent, sau la cei cu nivele foarte înalte de TG, pentru diminuarea riscului de pancreatită.

Ezetimibul, un inhibitor al absorbţiei colesterolului din intestinul subţire, are efect redus de scădere a HDL Cst, dar pot fi administraţi la pacienţii cu BCV sau RCV înalt şi boala activă de ficat, când statinele şi fibraţii sunt contraindicaţi sau la pacienţii cu intoleranţă la statine. Principala indicaţie a ezetimibului rămâne administrarea în tratament combinat cu statine, la pacienţii cu risc CV foarte înalt şi la care tratamentul cu statine sau statine şi fibraţi, concomitent cu dieta şi exerciţiul fizic, nu asigură atingerea nivelelor ţintă.

Chiar şi la cei la care terapia medicamentoasă se iniţiază de la început, intervenţiile privind optimizarea stilului de viaţă (OSV) - dieta şi exerciţiul fizic, trebuie susţinute, pe tot parcursul monitorizării pacientului.

Algoritm

Pacienţii cu boala cardiovasculară manifestă, DZ tip 1 sau 2 sau dislipidemie severă (ex. cei cu Hipercolesterolemie familială) au deja risc înalt. Pentru toţi ceilalţi, estimarea RCVG se face utilizând hărţile de risc SCORE.

/\ /\ /\ /\ /\

/ \ / \ / \ / \ / \

/ BCV \ / \ / HCst \ / Risc \ / Risc \

/ \/ DZ \/ \ / SCOR \ / \

\ manifes /\ /\ familiala / \ E >/= 5% / \ SCORE /

\ / \ / \ / \ / \ /

\ / \ / \ / \ / \ /

\/ \/ \/ \/ \/

\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_v\_ | |

| Sfat privind dieta şi exerciţiul | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_\_ |

| fizic + abordarea concomitentă a | | Sfat pentru OSV | \_\_v\_\_\_\_\_\_\_\_

| tuturor celorlalţi FR | | Abordarea FR | |Sfat |

| | | Reevaluare SCORE şi| |privind |

| Ţinte cât mai joase (vezi tabelul)| | LDL Cst după 3 luni| |OSV |

| Cst T < 175 mg/dl | |\_\_\_\_v\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_v\_| |Dieta |

| LDL Cst < 100 mg/dl | /\ /\ |Ex. fizic |

| Statine ca prima opţiune, | / \ / \ | |

| indiferent de nivelul Cst bazal | / \ / Cst T \ | \_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

| Fibraţi a doua opţiune sau în |/ SCORE \/ < 190 \ ||Cst T < ||

| asociere cu statine, la cei la |\ > 5% /\ LDL Cst / ||190 mg/dl||

| care HDL f scăzut (B < 40 mg/dl, | \ / \ < 115 / ||LDL C < ||

| F < 45 mg/dl), TG f crescute |<---\ / \ /----->||115 mg/dl||

| Ezetimib la cei cu intoleranţă la | \/ \/ ^ ||\_\_\_\_\_\_\_\_\_||

| statine sau la cei cu boală | | | |

| hepatică active la care statinele | \_\_\_| | |

| sunt contraindicate | | |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| | |

| | |

\_\_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_v\_\_\_\_\_

| Reevaluare la | | Reevaluare | | Reevaluare |

| 6 - 12 luni | | anuală la | | 5 ani |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_| |\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

Sursa bibliografică

European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2007 - European Guidelines on cardiovascular disease prevention în clinical practice Fourth Joint Task Force

DCI: SILDENAFILUM, BOSENTANUM

Hipertensiunea pulmonară la copil este o problemă importantă de sănătate publică în prezent, în România, iar subgrupul hipertensiunii pulmonare secundare bolilor cardiace congenitale este potenţial curabil în majoritatea cazurilor. Datorită diagnosticării tardive a bolilor cardiace congenitale (care adesea se însoţesc în evoluţie de hipertensiune pulmonară), incidenţa hipertensiunii pulmonare în populaţia pediatrică este extrem de mare, însă există încă, până la un anume moment în decursul evoluţiei, posibilitatea operării malformaţiei cardiace şi, în consecinţă, de dispariţie/ameliorare a hipertensiunii pulmonare. Având în vedere durata evoluţiei acestei hipertensiuni pulmonare, este necesară terapia ei medicamentoasă, înainte şi o perioada după operaţie, pentru a face posibile aceste corecţii chirurgicale tardive.

Etiologia sa este multiplă:

A. secundară (malformaţii cardiace congenitale sau dobândite, colagenoze etc.)

B. idiopatică (hipertensiunea pulmonară idiopatică)

A. Din categoria pacienţilor cu malformaţii cardiace congenitale şi care dezvolta hipertensiune pulmonară secundară deosebim trei categorii aparte:

1. Malformaţiile cardiace congenitale simple cu sunt stânga-dreapta care evoluează spre hipertensiune pulmonară (defect septal atrial, defect septal ventricular, canal arterial persistent etc.)

Deoarece nu există o reţea de cardiologie pediatrică, numeroşi copii rămân nediagnosticaţi şi nu sunt operaţi la timp, dezvoltând hipertensiune pulmonară.

Hipertensiunea pulmonară fixă, ireversibilă, face imposibilă corecţia chirurgicală a acestor copii.

Pentru a aprecia posibilitatea efectuării corecţiei chirurgicale la un copil cu malformaţie cardiacă congenitală şi hipertensiune pulmonară, aceşti copii trebuie testaţi invaziv, prin cateterism cardiac, pentru a aprecia rezistenţele lor pulmonare (test care se realizează în laboratoarele de angiografie specializate din ţară), utilizând vasodilatatoare de tipul oxidului nitric sau ilomedin. Ulterior, dacă testele arată că sunt încă operabili (rezistente vasculare pulmonare RVP, valori moderat crescute), necesită tratament vasodilatator pulmonar, în vederea scăderii rezistenţelor pulmonare, pentru a asigura postoperator o evoluţie bună. În perioada postoperatorie, unii dintre ei necesită continuarea terapiei vasodilatatoare pulmonare, în condiţiile în care rezistenţele pulmonare se menţin crescute pe o perioadă de timp. Medicamentele care există pe piaţa farmaceutică românească şi au proprietăţi vasodilatatoare pulmonare sunt: Sildenafilum şi Bosentanum. Terapia pregătitoare preoperatorie se administrează pe o perioadă de 2 - 3 luni, în timp ce în postoperator se menţine tratamentul maximum 6 luni, - total 8 - 9 luni de terapie vasodilatatoare pre- şi postoperatorie, pentru a putea beneficia de tratament chirurgical în bune condiţii şi a fi complet vindecaţi la finele acestui tratament.

2. Malformaţii cardiace congenitale la care s-a instalat deja hipertensiunea pulmonară fixă, ireversibilă.

Pacienţii la care s-a instalat deja hipertensiunea pulmonară ireversibilă, cu rezistenţe vasculare pulmonare prohibitive, nereactive la testul vasodilatator, pacienţi cianotici, cu sunt dreapta-stânga, cunoscuţi ca având sindromul Eisenmenger, sunt pacienţi care au două opţiuni terapeutice: transplantul cord-plămân (intervenţie care nu se practica în România încă, este extrem de costisitoare şi leagă practic pacientul de spital asigurând o supravieţuire în medie de 10 ani, conform datelor din literatură) şi terapia vasodilatatoare care ameliorează condiţiile de viaţă şi asigură o supravieţuire de aproximativ 20 - 30 de ani fără intervenţii invazive.

3. O a treia categorie de pacienţi o constituie copiii cu malformaţii cardiace congenitale complexe: transpoziţia de mari vase, trunchiul arterial comun şi cei cu fiziologie a malformaţiilor cardiace tip ventricul unic, anastomoze cavo-pulmonare. Această categorie abia începe să devină o problemă, în condiţiile în care în România asemenea operaţii de corecţie a acestor leziuni se fac de cel mult 5 - 6 ani. În următorii ani ne vom confrunta cu problemele ridicate de aceşti pacienţi, atât în patologia pediatrică, dar mai ales în cea a adultului (pentru că aceşti copii, operaţi pentru malformaţii cardiace congenitale complexe vor deveni adolescenţi sau adulţi cu necesităţi particulare de îngrijire, dar mai ales de urmărire).

4. Pacienţii cu hipertensiune pulmonară idiopatică sunt mult mai rari în perioada copilăriei decât la vârsta adultă. Evoluţia şi prognosticul lor este mult mai sever decât al pacienţilor cu sindrom Eisenmenger; necesită terapie continuă, iar speranţa de viaţă este sub 2 ani.

A. PENTRU COPII:

CRITERII DE INCLUDERE ŞI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

- Grupa de vârstă 0 - 18 ani;

- Malformaţii cardiace congenitale cu sunt stânga-dreapta care evoluează spre hipertensiune pulmonară cu rezistenţe pulmonare vasculare crescute, reactive la testul vasodilatator;

- Sindrom Eisenmenger;

- Malformaţiile cardiace congenitale complexe de tip ventricul unic şi anastomozele cavo-pulmonare, cu creşterea presiunii în circulaţia pulmonară;

- Hipertensiunea pulmonară idiopatică.

- se estimează un număr de aproximativ 15 bolnavi cu malformaţie cardiacă congenitală şi hipertensiune pulmonară secundară, operabili şi care necesită tratament vasodilatator de pregătire a patului vascular şi un număr de aproximativ 10 pacienţi care necesită tratament timp îndelungat;

- durata tratamentului este de 8 - 9 luni: 2 - 3 luni preoperator şi 6 luni postoperator, cu reexplorare hemodinamică la 6 luni postoperator;

- în cazul sindromului Eisenmenger sau a hipertensiunii pulmonare idiopatice: terapie pe toată durata vieţii; estimăm un număr de 10 bolnavi pediatrici cu necesitate de terapie vasodilatatoare pe durată nelimitată;

- necesitatea dispensarizării acestor pacienţi.

- TRATAMENTUL CU SILDENAFILUM:

- Iniţierea tratamentului: urmărirea funcţiei renale, hepatice, testul de mers de 6 minute (la pacienţii care se pretează la efectuarea acestui test având în vedere grupa de vârstă, afecţiunea cardiacă), examen fund de ochi pentru depistarea retinitei pigmentare (administrat cu precauţie);

- Pacienţii sunt reevaluaţi lunar din punct de vedere clinic, biologic, ecocardiografic şi terapeutic în vederea creşterii progresive a dozei de Sildenafilum şi pentru depistarea eventualelor efecte adverse;

- După 2 - 3 luni de tratament se repeta explorarea hemodinamică invazivă în vederea determinării rezistenţelor vasculare pulmonare şi stabilirii indicaţiei de corecţie chirurgicală;

- La pacienţii cu indicaţie de corecţie chirurgicală se va continua în perioada postoperatorie tratamentul cu Sildenafilum timp de 6 luni după care pacientul se reexplorează hemodinamic. În cazul în care rezistenţele vasculare pulmonare sunt normale, se va sista tratamentul. Persistenţa RVP crescute impune continuarea tratamentului vasodilatator pulmonar pe toată durata vieţii.

- TRATAMENT CU BOSENTANUM:

- Iniţierea tratamentului cu Bosentanum: doza terapeutică în funcţie de greutatea corporală, se va administra în 2 prize.

- Evaluarea periodică clinică, biologică, ecocardiografică: se urmăresc probele hepatice (hepatotoxicitatea - efectul advers cel mai frecvent raportat), hemoglobina, hematocrit

DURATA TRATAMENTULUI ŞI DOZELE TERAPEUTICE:

- Tratamentul cu Sildenafilum:

- Durata tratamentului preoperator în vederea pregătirii patului vascular pulmonar: 2 - 3 luni, urmat de explorare hemodinamică invazivă. Doza iniţială este de 0.25 mg/kg/doza în 4 prize, cu creşterea progresivă a dozei la 0.5 mg/kc/doza şi ulterior la 1 mg/kg/doza în 4 prize;

- La pacienţii cu indicaţie de corecţie chirurgicală, se va continua tratamentul cu Sildenafilum în medie 6 luni postoperator, cu repetarea explorării hemodinamice invazive, doza de administrare fiind de 1 mg/kg/doza în 4 prize. Dacă la 6 luni postoperator RVP determinate invaziv sunt normale se va sista tratamentul. Dacă leziunile vasculare pulmonare progresează în ciuda tratamentului chirurgical şi vasodilatator pulmonar (după cele 6 luni de tratament postoperator) pacientul necesită tratament vasodilatator pulmonar (Bosentanum) pe toată durata vieţii.

- Tratament cu Bosentanum:

- La pacienţii cu malformaţii cardiace congenitale şi hipertensiune pulmonară secundară, durata tratamentului este în funcţie de reactivitatea patului vascular pulmonar, în medie între 9 - 12 luni;

- La pacienţii cu malformaţii cardiace congenitale şi hipertensiune pulmonară secundară, la care după tratamentul vasodilatator pulmonar în vederea pregătirii patului vascular pulmonar, rezistenţele vasculare pulmonare sunt crescute, contraindicând corecţia chirurgicală - tratament pe toată durata vieţii;

- La pacienţii la care postoperator rezistenţele vasculare pulmonare se menţin crescute, se va continua tratamentul pe toată durata vieţii - terapie vasodilatatoare pulmonară unică sau asociată;

- La pacienţii cu sindrom Eisenmenger şi hipertensiune pulmonară idiopatică tratamentul se va administra pe toată durata vieţii;

- Având în vedere grupa de vârstă pediatrică, administrarea Bosentanumului se face raportat la greutatea corporală. La pacienţii cu greutate sub 20 kg, doza este de 31.25 mg în 2 prize; între 20 - 40 kg doza este de 62,5 mg în 2 prize; la copiii cu greutate peste 40 kg doza este de 125 mg în 2 prize;

- La pacienţii cu rezistenţe vasculare pulmonare prohibitive se va continua tratamentul vasodilatator pulmonar pe toate durata vieţii.

CONTRAINDICAŢII AL TRATAMENTULUI VASODILATATOR PULMONAR:

- Hipersensibilitatea la unul din componentele produsului

- Sarcina

- Administrarea concomitentă cu ciclosporina (Bosentanum)

- Insuficienţa hepatică (Bosentanum)

- Boala pulmonară veno-ocluzivă

ADMINISTRARE CU PRECAUŢIE A TRATAMENTULUI VASODILATATOR PULMONAR:

- Hipertensiunea arterială sistemică

- Retinita pigmentară (Sildenafilum)

- Ischemie miocardică, aritmii

- Malformaţii ale penisului sau patologii care predispun la priapism (leucemie, milelom multiplu, siclemie) (Sildenafilum)

Administrare concomitentă de nitraţi, vasodilatatoare sistemice

MEDICI PRESCRIPTORI:

Prescrierea medicaţiei precum şi dispensarizarea se recomandă a fi făcute în următoarele centre:

- Institutul de Boli Cardiovasculare şi Transplant Tg. Mureş - Clinica Cardiologie Pediatrică: Prof. Univ. Dr. Rodica Toganel

- Centrul Inimii Cluj Napoca - Clinica Chirurgie Cardiovasculară, Secţia Cardiologie Pediatrică: Dr. Simona Oprita

- Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii <<Louis Turcanu>> Timişoara: Conf. Dr. Gabriela Dor

B. PENTRU ADULŢI:

CRITERII DE INCLUDERE

Vor fi eligibile pentru program următoarele categorii de bolnavi cu HTAP:

1) idiopatică/familială

2) asociată cu colagenoze

3) asociată cu defecte cardiace cu sunt stânga-dreapta de tipul defect septal ventricular (DSV), defect septal atrial (DSA), canal arterial persistent (PCA).

- Condiţii suplimentare obligatorii faţă de bolnavii din lista de mai sus:

1) vârsta între 18 şi 70 ani;

2) pacienţi cu HTAP aflaţi în clasa funcţională II - IV NYHA;

3) pacienţii la care cateterismul cardiac drept evidenţiază o PAPm > 35 mm Hg şi PAPs > 45 mmHg, presiune capilară pulmonară < 15 mmHg;

4) pacienţii a căror distanţă la testul de mers de 6 minute efectuat iniţial este > 100 metri şi < de 450 metri;

5) pacienţii trebuie să fie incluşi în Registrul Naţional de Hipertensiune Arterială Pulmonară.

CRITERII DE EXCLUDERE:

- pacienţii cu HTAP secundară unor entităţi nespecificate în criteriile de includere şi în indicaţiile ghidului de tratament.

- pacienţii cu boli cardiace congenitale altele decât cele precizate la criteriile de includere.

- pacienţii cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoţesc de hipertensiune venoasă pulmonară.

- pacienţi care prezintă patologii asociate severe, cu speranţa de supravieţuire mică (neoplasme, insuficienţă renală cronică severă, insuficienţă hepatică severă).

- pacienţii care prezintă contraindicaţii legate de medicamentele vasodilatatoare utilizate.

- pacienţii cu alergie sau intoleranţă cunoscută la medicamentele vasodilatatoare utilizate.

DURATA TRATAMENTULUI

Tratamentul se administrează pe termen nelimitat, pe toată durata vieţii pacientului sau până la îndeplinirea condiţiilor de întrerupere a tratamentului.

MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM

Pacient, 20 mg x 3/zi

Din totalul de 100 pacienţi trataţi estimăm un număr de 60 pacienţi cu Sildenafilum în monoterapie şi 15 pacienţi cu biterapie orală cu Bosentanum, finanţaţi anual în total 75 pacienţi sub terapie cu Sildenafil.

CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM:

a. Iniţierea tratamentului cu Sildenafilum

Tratamentul cu Sildenafilum se iniţiază în doze terapeutice, (pacient adult, 20 mg x 3/zi), fără creştere progresivă a dozelor. Tratamentul cu Sildenafilum nu necesită monitorizare biologică.

b. Creşterea dozelor de Sildenafilum cu 33% (pacient adult, 20 mg x 4/zi) în cazul absenţei ameliorării sau agravării clinice.

c. Terapie asociată cu Bosentanum, în cazul absenţei ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Sildenafilum.

d. Oprirea tratamentului cu Sildenafilum:

i. Decesul pacientului.

ii. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Sildenafilum, contrar indicaţiei medicale,

iii. Decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Sildenafilum în cazul intoleranţei la tratament.

MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU BOSENTANUM

pacient adult, 125 mg x 2/zi

Din totalul de 100 pacienţi adulţi trataţi estimăm un număr de 25 pacienţi cu Bosentanum în monoterapie şi 15 pacienţi cu biterapie orală finanţaţi anual, în total 40 pacienţi adulţi sub terapie cu Bosentanum.

CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU BOSENTANUM

Iniţierea tratamentului cu Bosentanum

i. Tratamentul cu Bosentanum se iniţiază în doze de 50% (la adult 62,5 mg de 2 ori pe zi la interval de 12 ore) faţă de doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată, pentru o perioada de 1 lună, cu monitorizarea valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT). În cazul toleranţei hepatice bune se creşte doza de Bosentan la doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată (adult 125 mg de 2 ori pe zi, la interval de 12 ore). Determinarea transaminazelor hepatice se va face la fiecare 2 săptămâni pentru primele 6 săptămâni şi ulterior o dată pe lună pe toată durata tratamentului cu Bosentan.

Bosentanum şi funcţia hepatică

i. Reducerea dozelor administrate de Bosentanum cu 50% - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la 2 determinări succesive) între 3 şi 5 ori faţă de valoarea maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT şi ASAT la 2 săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reveni la doza iniţială de administrare a Bosentan.

ii. Întreruperea temporară a administrării Bosentanum - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la 2 determinări succesive) între 5 şi 8 ori faţă de maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT şi ASAT la 2 săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reintroduce progresiv tratamentul cu Bosentan.

iii. Întreruperea definitivă a administrării Bosentanum - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la 2 determinări succesive) la peste 8 ori faţă de maximă normală a testului.

Terapie asociată cu Sildenafilum, în cazul absenţei ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Bosentanum.

Oprirea tratamentului cu Bosentanum:

i. Decesul pacientului

ii. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bosentanum, contrar indicaţiei medicale

iii. Decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentanum în cazul intoleranţei la tratament

iv. Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Bosentanum datorită unui posibil efect de rebound. Se recomandă reducerea treptată a dozelor într-un interval de 3 - 7 zile.

MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM ŞI BOSENTANUM ÎN ASOCIERE

pacient adult: sildenafilum 20 mg x 3/zi şi bosentanum 125 mg x 2/zi

Din totalul de 100 pacienţi trataţi estimăm un număr de 15 pacienţi cu biterapie orală finanţaţi anual.

CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM ŞI BOSENTANUM

Iniţierea tratamentului cu Bosentanum

i. Tratamentul cu Bosentanum se iniţiază în doze de 50% (la adult 62,5 mg de 2 ori pe zi la interval de 12 ore) faţă de doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată, pentru o perioada de 1 lună, cu monitorizarea valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT). În cazul toleranţei hepatice bune se creşte doza de Bosentan la doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată (adult 125 mg de 2 ori pe zi, la interval de 12 ore). Determinarea transaminazelor hepatice se va face la fiecare 2 săptămâni pentru primele 6 săptămâni şi ulterior o dată pe lună pe toată durata tratamentului cu Bosentanum.

Bosentanum şi funcţia hepatică

i. Reducerea dozelor administrate de Bosentanum cu 50% - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la 2 determinări succesive) între 3 şi 5 ori faţă de valoarea maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT şi ASAT la 2 săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reveni la doza iniţială de administrare a Bosentanum.

ii. Întreruperea temporară a administrării Bosentanum - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la 2 determinări succesive) între 5 şi 8 ori faţă de maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT şi ASAT la 2 săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reintroduce progresiv tratamentul cu Bosentanum.

iii. Întreruperea definitivă a administrării Bosentanum - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la 2 determinări succesive) la peste 8 ori faţă de maxima normală a testului.

Oprirea tratamentului Bosentanum

i. Decesul pacientului

ii. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bosentan, contrar indicaţiei medicale

iii. Decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentan în cazul intoleranţei la tratament sau rezoluţia criteriilor de indicaţie a tratamentului

iv. Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Bosentan datorită unui posibil efect de rebound. Se recomandă reducerea treptată a dozelor într-un interval de 3 - 7 zile.

Iniţierea tratamentului cu Sildenafilum

i. Tratamentul cu Sildenafilum se iniţiază în doze terapeutice, (pacient adult, 20 mg x 3/zi), fără creştere progresivă a dozelor. Tratamentul cu Sildenafilum nu necesită monitorizare biologică.

Creşterea dozelor de Sildenafilum cu 33% (pacient adult, 20 mg x 4/zi) în cazul absenţei ameliorării sau agravării clinice.

Terapie asociată cu Bosentanum, în cazul absenţei ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Sildenafilum.

Oprirea tratamentului cu Sildenafilum:

i. Decesul pacientului.

ii. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Sildenafil, contrar indicaţiei medicale,

iii. Decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Sildenafilum în cazul intoleranţei la tratament.

MEDICI PRESCRIPTORI

Medicamentul poate fi prescris de către una din cele 4 Comisii formate din medici pneumologi, cardiologi, reumatologi, sub auspiciile Programului Naţional de Tratament al Hipertensiunii Arteriale Pulmonare din cadrul Programului Naţional de Boli Rare, în 4 centre importante medicale din ţară: Bucureşti, Iaşi, Cluj şi Timişoara.

DCI: DERMATOCORTICOIZI

1. Introducere

- dermatocorticoizii reprezintă cea mai utilizată clasă de medicamente în dermatologie fiind indicaţi în majoritatea dermatozelor inflamatorii acute, subacute sau cronice.

- dermatocorticoizii sunt glucocorticoizi formulaţi farmacologic pentru administrare topică. Au în comun structura cortizolului. Anumite modificări structurale aduse moleculei de cortizol determină apariţia unui efect terapeutic antiinflamator.

- testul de vasoconstricţie permite clasificarea dermatocorticoizilor în funcţie de potenţă [1]

- dezvoltarea industriei farmaceutice a condus la apariţia a numeroase preparate cortizonice de uz topic, diferite atât ca potenţă (patru clase de potenţă) cât şi ca formă de prezentare (soluţie, cremă, unguent). Accesibilitatea nelimitată de prescripţia dermatologică şi efectele imediate spectaculoase au determinat utilizarea abuzivă, nejudicioasă, mai ales a dermatocorticoizilor superpotenţi. Pe termen lung consecinţele acestei abordări terapeutice s-au dovedit defavorabile prin reacţiile adverse locale şi/sau sistemice ale topicelor cortizonice (ex. atrofie, telangiectazii).

- diversitatea dermatocorticoizilor comercializaţi la ora actuală precum şi riscurile majore pe care le implică folosirea lor neadecvată fac necesară stabilirea unor principii generale de utilizare a acestei clase de medicamente.

- prezentul ghid are la bază "Consensul naţional privind utilizarea dermatocorticoizilor" elaborat de liderii de opinie ai dermatologiei româneşti [2]

2. Clasificarea dermatocorticoizilor (după Societatea Română de Dermatologie)

- clasa I - dermatocorticoizi cu potenţă scăzută

- hidrocortizon acetat

- clasa II - dermatocorticoizi cu potenţă medie

- flumetazon pivalat

- fluocortolon caproat

- triamcinolon acetonid

- clasa III - dermatocorticoizi cu potenţă mare

- fluocinolon acetonid

- halometazon monohidrat

- budesonid

- betametazon dipropionat

- hidrocortizon butirat

- fluticazon propionat

- metilprednisolon aceponat

- mometazon furoat

- clasa IV - dermatocorticoizi superpotenţi

- clobetazol propionat

3. Dermatocorticoizi cu potenţă scăzută (clasa I)

- indicaţi în tratamentul afectărilor cutanate cu componentă inflamatorie discretă, pentru aplicaţii pe zone extrem de sensibile sau pe suprafeţe corporale întinse.

- reacţiile adverse sunt minore dar şi efectul lor terapeutic este modest.

4. Dermatocorticoizi cu potenţă medie (clasa II)

- sunt reprezentaţi în principal de substanţe cu moleculă fluorurată.

- diferenţa de potenţă semnificativă între topicele cortizonice de clasă III şi II le face pe acestea din urmă inferioare din punct de vedere al eficacităţii terapeutice, în condiţiile în care prezenţa atomilor de fluor determină frecvent reacţii adverse locale ireversibile [3], [4].

5. Dermatocorticoizi cu potenţă mare (clasa III)

- reprezintă indicaţia de elecţie în tratamentul majorităţii dermatozelor inflamatorii.

- pot fi utilizaţi în monoterapie, chiar de la debutul tratamentului sau în continuarea aplicaţiilor de dermatocorticoizi superpotenţi.

- este recomandată folosirea preparatelor de clasă III fără moleculă fluorurată (mometazon furoat, metilprednisolon aceponat, hidrocortizon butirat) care prezintă reacţii adverse minime.

- raportul eficienţă/reacţii adverse este maxim în cazul dermatocorticoizilor de nouă generaţie (mometazon furoat, fluticazon propionat, metilprednisolon aceponat)

6. Dermatocorticoizi superpotenţi (clasa IV)

- se administrează de către medicul de specialitate dermato-venerologie în tratamentul dermatozelor severe doar pe perioade foarte scurte de timp (maxim 10 zile, pe suprafeţe corporale relativ reduse şi în special pentru zonele recalcitrante la terapie).

- după amorsarea efectelor inflamatorii iniţiale este recomandabilă folosirea dermatocorticoizilor nefluoruraţi de potenţă III sau I pentru evitarea apariţiei reacţiilor adverse.

- utilizarea îndelungată, pe suprafeţe corporale întinse a dermatocorticoizilor superpotenţi determină efecte secundare negative importante, atât sistemice (secundare absorbţiei transcutanate: supresia glandelor suprarenale, depresia imunitară, afectarea oculară, încetinirea creşterii şi favorizarea infecţiilor secundare), cât şi cutanate (atrofie, vergeturi, telangiectazii, acnee, foliculite). Acestea din urmă, adesea ireversibile, sunt din ce în ce mai des întâlnite, deoarece pacienţii nu sunt corect informaţi sau achiziţionează preparatele fără prescripţie medicală.

- pacienţii trebuie să fie corect informaţi despre riscurile aplicării abuzive ale acestor medicamente.

7. Selecţia dermatocorticoidului

- alegerea vehiculului

- unguentul - eficacitate mare, se administrează pentru tratamentul leziunilor cronice (hiperkeratozice, lichenificate, fisurate). Greu acceptat cosmetic.

- crema - se administrează pentru tratamentul leziunilor subacute şi acute. Este acceptată cosmetic. Are în compoziţie conservanţi posibil sensibilizanţi.

- loţiunea, spray-ul, gelul - acceptabilitate cosmetică maximă, indicate pentru tratamentul leziunilor acute şi al zonelor păroase. Conţin alcool sau propilen glicol care pot determina senzaţie de arsură la aplicare.

- tipul leziunii

- leziuni acute, tegumente subţiri - se preferă dermatocorticoizi nefluoruraţi clasa (III)

- leziuni cronice, tegumente groase - se preferă dermatocorticoizi clasa III eventual IV

- tegumentele sensibile (faţă, pliuri) necesită administrarea de dermatocorticoizi cu profil de siguranţă ridicat (clasa III nefluoruraţi)

8. Administrarea dermatocorticoidului

- dermatocorticoidul se administrează topic singur şi nu în combinaţie cu un alt preparat cortizonic (pe o reţetă nu se pot afla 2 preparate cortizonice de clasă III fără moleculă fluorurată)

- cantitatea de dermatocorticoid administrată este în conformitate cu sistemul "unităţii falangiene") - Anexă

- suprafaţa maximă pe care poate fi administrat dermatocorticoidul este de 30%.

ANEXA 1

Sistemul unităţii falangiene

O unitate falangiană echivalează cu aproximativ 2,5 cm sau 0,5 g de preparat topic (cremă sau unguent). Pentru tratamentul corect se recomandă următoarele cantităţi, suficiente pentru acoperirea diferitelor regiuni ale corpului.

regiunea 3 - 6 luni 1 - 2 ani 3 - 5 ani 6 - 10 ani

adult

fată şi gât 1 FTU 1,5 FTU 1,5 FTU 2 FTU 2,5 FTU

torace anterior 1 FTU 2 FTU 3 FTU 3,5 FTU 7 FTU

torace posterior 1,5 FTU 3 FTU 3,5 FTU 5 FTU 7 FTU

(+ fese)

membru superior 1 FTU 1,5 FTU 2 FTU 2,5 FTU 3 FTU

- mână 1 FTU

membru inferior 1,5 FTU 2 FTU 3 FTU 4,5 FTU 6 FTU

- picior 2 FTU

N.B.

Cantitatea maximă de dermatocorticoizi administrată corect - 30% din suprafaţa corporală - este de 2 tuburi de medicament săptămânal.

**#M5**

***DCI: CABERGOLINUM***

***I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU CABERGOLINUM***

***1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratamentul cu cabergolinum***

*A. Pacienţi cu* ***macro****prolactinoame certificate prin următoarele două criterii: adenoame hipofizare cu diametrul maxim >/= 1 cm la evaluarea CT sau RMN*

*şi valori ale prolactinei serice >/= 100 ng/ml (2120 mUI/ml).*

*B. Pacienţi cu prolactinoame* ***indiferent de dimensiuni rezistente la tratamentul cu bromocriptină*** *- rezistenţa fiind definită ca lipsa normalizării valorilor prolactinei şi/sau lipsa scăderii diametrului tumoral maxim cu peste 30% sub tratament cu bromocriptină în doze de maxim 20 mg/zi, administrate timp de 6 luni.*

*C. Pacienţi cu prolactinoame indiferent de dimensiuni care au dovedit intoleranţă (datorită reacţiilor adverse) la terapia cu bromocriptină.*

*D. Paciente cu prolactinoame indiferent de dimensiuni care doresc o sarcină, până la obţinerea acesteia.*

*E. Adenoamele cu secreţie mixtă de GH şi prolactină, dovedită prin imunohistochimie sau prin valori crescute ale prolactinei seric preoperator, dar care răspund pozitiv după 6 luni de terapie cu cabergolină în doze maxime de 4 mg/săptămână.*

*F. Pacienţi cu acromegalie care nu răspund la dozele maxime de analogi de somatostatin, ca terapie adjuvantă la aceştia.*

***2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu cabergolină (evaluări nu mai vechi de 6 luni):***

*A. Caracteristici clinice prolactinom (manifestări de hipogonadism, eventuale semne de compresie tumorală sau de insuficienţă hipofizară), certificate obligatoriu de următoarele două criterii:*

*a. Valori ale prolactinei serice bazale >/= 100 ng/ml sau valori ale prolactinei serice mai mari decât limita superioară a laboratorului dar mai mici de 100 ng/ml, cu excluderea altor cauze de hiperprolactinemie funcţională:*

*- sarcina: anamneză, test de sarcină/dozarea hCG*

*- medicamentoasă - prin anamneză completă; întreruperea administrării medicaţiei timp de 72 ore ar trebui să se asocieze cu normalizarea valorilor PRL*

*- insuficienţa tiroidiană sau sindromul ovarelor polichistice (prin dozări hormonale specifice);*

*- insuficienţa hepatică sau renală severe;*

*- prezenţa macroprolactinei (dozare PRL după prealabila precipitare cu polietilenglicol);*

*- sindromul de izolare hipofizară prin leziuni infiltrative, tumorale, postradioterapie, postchirurgie etc.*

*b. Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau MRI, pentru localizare (intraselară/cu expansiune extraselară), dimensiuni: diametre maxime - cranial, transversal.*

*B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicaţiilor (susţinute prin documente anexate), a terapiei urmate şi a contraindicaţiilor terapeutice (susţinute prin documente anexate).*

***3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru iniţierea tratamentului cu cabergolinum:***

*- Biochimie generală: glicemie, profil lipidic, transaminaze, uree, creatinină*

*- Dozări hormonale: gonadotropi + Estradiol (sex feminin) sau gonadotropi + Testosteron 8 - 9 a.m. (sex masculin).*

*- Ecografie utero-ovariană cu sondă endovaginală/transabdominală (în funcţie de caz) la femeile de vârstă fertilă pentru aprecierea statusului reproductiv.*

*- În cazul macroprolactinoamelor:*

*- GH bazal sau IGF1, cortizol plasmatic bazal 8 - 9 a.m., fT4, TSH*

*- Ex. oftalmologic: ex. FO, câmp vizual*

***II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL TRATAMENTULUI CU CABERGOLINUM***

*Pacienţii eligibili vor fi prioritizaţi în funcţie de vârstă (având prioritate cei tineri) şi de:*

*a) dimensiunile adenomului şi eventuala compresie exercitată asupra structurilor adiacente cu apariţia complicaţiilor neurooftalmice (apreciate prin CT sau RMN şi examen oftalmologic)*

*b) existenţa insuficienţei hipofizare asociate;*

*c) dorinţa de concepţie în cazul pacientelor de vârstă reproductivă.*

***III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU PROLACTINOM ÎN TRATAMENT CU CABERGOLINUM***

*Tratamentul cu cabergolinum se va administra pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu cabergolinum (a se vedea punctul I.1).*

*Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.*

*Acest preparat se administrează pe cale orală în două prize pe săptămână, la interval de 3 zile, cu creşterea progresivă a dozelor până la obţinerea unui răspuns terapeutic adecvat sau până la apariţia reacţiilor de intoleranţă. Doza iniţială este de 0,5 mg (1 comprimat)/săptămână, administrat în două prize la interval de 3 zile, urmând să se crească progresiv în funcţie de controlul simptomatologiei şi al secreţiei tumorale până la o doză maximă de 4 mg/săptămână administrată în două prize.*

*Durata tratamentului va fi de minim 1 an în cazul răspunsului terapeutic adecvat.*

*Tratamentul cabergolinum poate fi întrerupt după minim 2 ani în care valorile prolactinei au fost în mod repetat normale cu condiţia ca examenul RMN să constate dispariţia completă a adenomului hipofizar; după întreruperea tratamentului se va continua monitorizarea valorilor prolactinei - dacă apar valori patologice se va reface imagistica hipotalamo-hipofizară.*

***IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU CABERGOLINUM***

*Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor din programul terapeutic cu cabergolină vor fi efectuate de un* ***medic specialist endocrinolog,*** *numit mai jos* ***medic evaluator.***

***1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):***

*A. În primul an de tratament la 3, 6 şi 12 luni pentru stabilirea dozei eficace de terapie şi monitorizarea reacţiilor adverse la tratament.*

*Evaluările vor cuprinde evaluarea simptomatologiei, dozarea valorilor prolactinei şi în funcţie de caz a celorlalţi tropi hipofizari, ecografia uteroovariană pentru aprecierea funcţiei reproductive.*

*Evaluarea imagistică se va face în funcţie de dimensiuni şi de prezenţa complicaţiilor neurooftalmice fie la interval de 6 luni, fie la interval de 1 an.*

*B. După stabilirea dozei minime de cabergolină care menţine în limite normale valorile prolactinei serice evaluările hormonale se pot face la intervale de 6 luni, iar cele imagistice la interval de 1 an (cu excepţia adenoamelor cu complicaţii neurooftalmice care pot fi evaluate prin CT sau RMN la intervale de 6 luni).*

***2. Criterii de eficacitate terapeutică:***

*A. Criterii de control terapeutic optim:*

***·*** *Simptomatologie controlată*

***·*** *Valori normale ale prolactinei*

***·*** *Scăderea dimensiunilor adenoamelor (diametrul maxim) cu peste 50% din dimensiunile iniţiale*

*B. Criterii de control terapeutic satisfăcător:*

***·*** *Simptomatologie controlată*

***·*** *Valori normale ale prolactinei*

***·*** *Scăderea dimensiunilor adenoamelor (diametrul maxim) cu maxim 30% din dimensiunile iniţiale*

*C. Criterii de control terapeutic minim:*

***·*** *Simptomatologie controlată*

***·*** *Scăderea valorilor prolactinei dar fără normalizarea lor (cu menţinerea lor < 2 x normal)*

***·*** *Dimensiuni constante sau în regresie ale adenomului hipofizar*

***3. Criterii de ineficienţă terapeutică:***

***·*** *Menţinerea insuficienţei gonadice*

***·*** *Valori ale PRL > 2 x normal*

***·*** *Dimensiuni constante sau evolutive ale adenomului hipofizar*

***V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU CABERGOLINUM***

*- Pacienţi cu contraindicaţii la tratamentul cu cabergolinum: pacienţii cu valvulopatii moderat-severe demonstrate ecografic înainte de iniţierea tratamentului;*

*- Pacienţi cu prolactinoame care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică A, B sau C după o perioadă de tratament de 6 luni cu o doză maximă de 4 mg cabergolinum/săptămână;*

*- Adenoamele hipofizare cu secreţie mixtă de GH şi PRL care nu au răspuns prin normalizarea valorilor PRL după 6 luni de tratament cu cabergolină în doză maximă de 4 mg/săptămână;*

*- Sarcina apărută în timpul tratamentului, cu excepţia pacientelor cu macroprolactinoame care au dovedit intoleranţă severă la tratamentul cu bromocriptină; tratamentul se va întrerupe în momentul pozitivării testului de sarcină, cabergolina fiind înlocuită cu bromocriptină;*

*- Apariţia reacţiilor adverse la tratament;*

*- Valvulopatiile moderate-severe constatate în timpul terapiei cu cabergolină;*

*- Hiperprolactinemia la pacientele cu cicluri menstruale normale sau la menopauză, cu condiţia să aibă microprolactinom;*

*- Complianţa scăzută la tratament şi monitorizare.*

***VI. PRESCRIPTORI***

*Iniţierea se face de către medicii endocrinologi, cu respectarea prevederilor prezentului protocol; continuarea se poate face de către medicii de familie, pe baza scrisorii medicale, pe durata recomandată de medicii endocrinologi.*

**#B**

DCI: ESTRADIOLUM VALERAT + DIENOGEST/COMBINAŢII

Combinaţii

Menopauza, etapa fiziologică a procesului de sexualizare, a fost definită de Organizaţia Mondială a Sănătăţii ca fiind acel moment în timp în care apare oprirea definitivă a menstrelor ca urmare a pierderii activităţii foliculare ovariene; este practic un diagnostic retrospectiv, confirmat convenţional după un an de amenoree, iar o valoare a FSH peste 40 mUI/ml este diagnostică. Vârsta medie de instalare se situează la 50 de ani, variabilă în funcţie de factori multipli, deşi simptomele ce reflectă declinul activităţii ovariene încep de obicei cu 5 ani anterior menopauzei.

Simptomatologia menopauzei constă în amenoree secundară definitivă, manifestări vaso-motorii, modificări involutive şi de troficitate la nivelul pielii, mucoaselor, sânului şi aparatului urinar, diminuarea masei osoase cu apariţia osteoporozei, boli cardio-vasculare, modificări psihice şi alte fenomene asociate.

Obiectivele terapiei constau în ameliorarea sau amendarea fenomenelor vegetative, magnitudinea răspunsului fiind direct proporţională cu doza agentului terapeutic utilizat, ameliorarea simptomelor determinate de fenomenele de atrofie şi prevenţia/tratarea osteoporozei şi reducerea riscului de fractură.

Terapia cu preparate estrogenice constituie cel mai eficient tratament pentru simptomatologia de tip vaso-motor; se pot utiliza în acest scop toate formele de preparate estrogenice şi pe orice cale de administrare.

În cazul simptomelor vulvo-vaginale sau urinare, terapia locală este cea mai potrivită; sunt disponibile creme sau ovule cu estrogeni care au un grad de absorbţie sistemică însă aceasta este de aproximativ o pătrime din cel care corespunde administrării orale a unei doze similare.

De asemenea, administrarea estrogenilor scade în mod cert turnoverul osos şi previne pierderea de masa osoasă, reducând riscul de osteoporoză şi de fractură.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU AGENŢI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBINATE

1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratamentul cu agenţi terapeutici estrogenici - regimuri terapeutice combinate

A. Paciente cu menopauza timpurie (sub 40 de ani) indusă chirurgical, medicamentos sau radic;

B. Femeia în perioada de postmenopauză care survine unei menopauze normal instalate în primii 5 ani după instalare pentru:

- tratarea simptomelor vaso-motorii moderate/severe asociate menopauzei care nu răspund la alte tipuri de terapie;

- simptome moderate/severe de atrofie vulvo-vaginală; se utilizează preparate intravaginale dacă tratamentul este ţintit pentru simptome vulvo-vaginale;

- prevenţia osteoporozei de postmenopauză; dacă indicaţia este strict doar pentru osteoporoză se utilizează preparatele nonestrogenice.

2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu agenţi terapeutici estrogenici - regimuri terapeutice combinate

(evaluări nu mai vechi de 6 luni):

A. anamneză şi examen clinic;

B. examen ginecologic;

C. investigaţii paraclinice:

- examene biochimice incluzând obligatoriu glicemie, transaminaze, profil lipidic;

- examen Babes-PapaNicolau;

- mamografie bilaterală;

- evaluarea densităţii minerale osoase - examen DXA - în prezenta factorilor de risc pentru osteoporoză sau la cele cu fracturi de fragilitate.

- evaluare endometrială prin ecografie transvaginală;

- investigarea tulburărilor de coagulare.

3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru iniţierea tratamentului cu agenţi terapeutici estrogenici - regimuri terapeutice combinate:

- determinarea nivelului de FSH; o valoare peste 40 mUI/ml este diagnostica pentru menopauză; o valoare de peste 10 - 12 mUI/ml în ziua 3 a ciclului menstrual la femei în perimenopauză indică o rezervă ovariană diminuată.

- consult cardiologie cu EKG.

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL CNAS A TRATAMENTULUI CU AGENŢI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBINATE

Pacienţii eligibili vor fi prioritizaţi în funcţie de vârstă (având prioritate cei cu menopauză precoce de diverse cauze) şi de intensitatea simptomelor vaso-motorii, la pacientele fără răspuns la terapiile alternative nonestrogenice.

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU AGENŢI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBINATE

Tratamentul cu agenţi terapeutici estrogenici - terapia combinată se va administra pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic (a se vedea punctul 1.1). Medicaţia va fi prescrisă de medicul specialist endocrinolog. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Când se foloseşte terapia combinată, medicul poate opta pentru administrarea secvenţială sau continuă a progestativului; cea mai obişnuită schemă terapeutică este cea secvenţială de mimare a secreţiei şi a raportului estro-progesteronic normal, care constă în administrarea a 0.625 mg de Estrogeni Conjugati sau Estradiol micronizat sau valerat 1 mg (sau doze echivalente din alţi produşi) cu Medroxiprogesteron acetat 5 mg 14 zile/lună. Se mai pot administra în acelaşi regim de 14 zile/lună - Progesteron micronizat 200 mg/zi sau Norethindronul 0.7 mg/zi.

Regimurile terapeutice continue constau în administrarea zilnică a unei combinaţii estro-progestative fără pauza caracteristică regimurilor secvenţiale. Dozele de estrogeni sunt aceleaşi cu cele menţionate anterior, în timp ce administrarea continuă a progestativelor permite şi utilizarea unor doze mai mici (2.5 mg Medroxiprogesteron, 100 mg Progesteron micronizat, 0.35 mg Norethindrone, Ciproteron acetat 1 mg). Beneficiul major al acestui tip de administrare este absenţa sângerărilor lunare, datorită atrofiei endometriale indusă de efectul continuu al progesteronului.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU AGENŢI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBINATE

Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor din programul terapeutic cu agenţi terapeutici estrogenici vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog.

Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):

- clinica - în cazul tulburărilor vaso-motorii - prima vizită la 3 luni, apoi bianual;

- examen ginecologic - bianual;

- examene de laborator - examene biochimice incluzând obligatoriu glicemie, transaminaze, profil lipidic

- iniţial la 3 luni, apoi bianual;

- DXA în cazul osteoporozei - la minim 2 ani de tratament;

- mamografie bilaterală - anual;

- evaluare endometrială prin ecografie transvaginală - bianual.

- examen Babes-PapaNicolau - anual.

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

- ameliorarea tulburărilor de tip vaso-motor şi de troficitate

3. Criterii de ineficientă terapeutică:

- menţinerea simptomatologiei de tip vegetativ şi atrofie

- scăderea densităţii minerale osoase sau apariţia de fracturi de fragilitate

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU AGENŢI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBINATE

- Pacienţi cu contraindicaţii la tratamentul cu agenţi terapeutici estrogenici:

- cancer de sân prezent, trecut, suspect;

- alte boli maligne estrogen-sensibile cunoscute/suspecte;

- sângerare genitală nediagnosticată;

- hiperplazie endometrială netratată;

- trombo-embolism venos - tromboza venoasă sau embolie pulmonară sau AHC de boli trombo-embolice;

- boala trombo-embolică arterială recentă sau activă - angina, infarct miocardic;

- HTA netratată;

- Boala hepatică activă;

- Dislipidemie severă;

- Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau excipienţi;

- Porfiria cutanea tarda.

- Litiaza biliară - poate fi agravată de terapie;

- Migrena cu aură.

- Paciente la mai mult de 5 ani de la instalarea menopauzei.

- Durata terapiei peste 5 ani.

- Intervenţiile chirurgicale, mai ales cele care presupun o imobilizare prelungită necesită întreruperea terapiei cu 4 săptămâni anterior intervenţiei.

- Apariţia reacţiilor adverse la tratament;

- Complianţa scăzută la tratament şi monitorizare.

Prescriptori: Medici endocrinologi şi ginecologi, cu respectarea protocolului actual.

COMISIA DE DIABET ŞI ENDOCRINOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII PUBLICE

DCI: FOLLITROPINUM ALFA

I. Definiţia afecţiunii:

Infertilitate: absenţa concepţiei după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundităţii lunare în populaţia generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se aşteaptă ca 86 - 94% dintre cupluri să obţină o sarcină.

INDICAŢII ALE ADMINISTRĂRII DE GONADOTROPI ÎN FUNCŢIE DE CLASIFICAREA DISFUNCŢIILOR OVULATORII (OMS)

OMS Grup I: Disfuncţii hipotalamo-hipofizare, amenoree, fără producţie de estrogeni endogeni.

Nivel de prolactină normal.

Nivel FSH scăzut, nivel LH scăzut (hipogonadism hiopogonadotrop)

Indicaţie terapeutică: administrarea de prima intenţie de FSH şi LH

OMS Grup II: Disfuncţii hipotalamo-hipofizare, disfuncţii ale ciclului menstrual, deficienţe ale fazei luteale. Producţie endogenă de estrogeni adecvată. Nivel de prolactină normal. Nivele de FSH normal sau scăzut.

Indicaţie terapeutică: Administrarea de FSH este indicată dacă nu răspund la maxim trei cicluri de administrare cu clomifen citrat.

II. Stadializarea afecţiunii:

Afecţiune cronică

Indicaţiile tratamentului:

1. Disfuncţii ovulatorii:

- Oligoovulaţia (ovulaţii rare, neregulate)

- Anovulaţia (ovulaţie absentă, inclusiv boala ovarului polichistic)

- Deficienţe ale fazei luteale

2. Infertilitate de cauză neexplicată

3. Stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit sever de FSH şi LH. Administrarea concomitentă de FSH şi LH, tratament de prima intenţie.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- Vârsta: minimă 18 ani

- Sex: feminin şi masculin

Parametri clinico-paraclinici:

- Absenţa afecţiunilor care contraindică sarcina

- Absenţa infecţiilor genitale acute în momentul începerii tratamentului

- Frotiu PapaNicolau - normal

- Culturi sterile din col şi sperma partenerului

- Uter şi cel puţin o trompă permeabile

- FSH bazal < 10 ml/ml

- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Femei care nu au ovulaţie şi au cicluri menstruale neregulate sau nu au menstruaţie deloc

Follitropinum alfa se administrează zilnic. Dacă există ciclu menstrual, tratamentul trebuie să înceapă în primele 7 zile ale ciclului.

Un protocol obişnuit începe cu 75 - 150 UI FSH în fiecare zi. Aceste doze pot fi crescute cu 37,5 - 75 UI la 7 sau, mai bine, la 14 zile, dacă este necesar, pentru a obţine un răspuns adecvat, dar nu excesiv. Doza maximă zilnică nu trebuie să depăşească 225 UI FSH. Dacă nu se va observa un răspuns după 4 săptămâni de tratament, acest ciclu trebuie abandonat. Pentru ciclul următor, se va prescrie un tratament cu doze iniţiale mai mari decât în ciclul abandonat.

Când a fost obţinut un răspuns optim, se administrează o singură injecţie cu alt medicament (hCG) la 24 - 48 ore după ultima injecţie cu folitopinum alfa. Se recomandă contact sexual în ziua respectivă şi în ziua următoare administrării de hCG.

Dacă se obţine un răspuns excesiv, se întrerupe tratamentul şi nu se mai administrează hCG.

Pentru ciclul următor se va prescrie o doză mai mică decât în ciclul anterior.

Femei care nu au ovulaţie, nu au menstruaţie deloc şi au fost diagnosticate cu deficit de FSH/LH

Follitropinum alfa se administrează zilnic simultan cu lutropina alfa injectabilă. Un protocol comun de administrare începe cu 75 - 150 UI lutropina alfa împreună cu 75 UI de lutropina alfa.

În funcţie de răspunsul individual, se poate creşte doza de Folitropinum alfa cu 37,5 - 75 UI la un interval de 7 - 14 zile.

Dacă nu se observă un răspuns ovarian, ciclul trebuie abandonat. Pentru ciclul următor, se poate prescrie un tratament care să înceapă cu o doză mai mare de follitropinum alfa decât în ciclul abandonat.

Când răspunsul optim a fost obţinut, trebuie administrată o singură injecţie de hCG la 24 - 48 ore după ultima injecţie de follitropinum alfa şi lutropina alfa. Pacienta trebuie să aibă contact sexual în ziua respectivă şi în ziua următoare administrării de hCG.

Dacă se obţine un răspuns excesiv, tratamentul trebuie oprit şi hCG nu se va mai administra.

Tratamentul poate reîncepe în ciclul următor la o doză de FSH mai mică decât în cel precedent.

Bărbaţi infertili cu deficite hormonale

Folitropinum alfa se prescrie, de obicei, în doze de 150 UI de 3 ori pe săptămână în combinaţie cu hCG timp de minimum 4 luni. Dacă nu răspund la tratament după această perioadă, tratamentul poate continua cel puţin 18 luni.

SCHEMA DE TRATAMENT CU FOLLITROPINUM ALFA LA FEMEI:

1. Administrare de FSH 75 - 150 UI în zilele: 3, 4, 5, 6, 7 ale ciclului

2. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 7 a ciclului (endometru trilaminar 8 mm, foliculul dominant aproximativ 14 mm)

În cazul unui răspuns prezent:

3. Se menţine doza de 75 - 150 UI FSH în zilele 8, 9 ale ciclului

4. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 9 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aproximativ 17 mm)

5. Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 10 a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Se creşte doza de FSH cu 37,5 - 75 UI în zilele 8, 9, 10 ale ciclului

În cazul unui răspuns prezent:

Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 10 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aproximativ 17 mm)

Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 11 a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Se creşte doza de FSH cu 37,5 - 75 UI în zilele 11, 12, 13 ale ciclului

În cazul unui răspuns prezent:

Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 14 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aproximativ 17 mm)

Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 15 a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Poate fi acceptată extinderea duratei de tratament în orice ciclu până la 4 săptămâni.

Dacă nu s-a obţinut un răspuns optim, tratamentul poate fi întrerupt.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor cu o doză mai mare de FSH.

În cazul obţinerii unui răspuns excesiv:

Tratamentul trebuie oprit, ne se mai administrează hCG.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor la o doză de FSH mai mică decât cel anterior.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Parametrii clinici:

Evaluarea cuplului:

a. Anamneză ambilor parteneri:

1. Vârstă, greutate, stare civilă, durata infertilităţii, metode de contracepţie utilizate şi durată de timp, stil de viaţă (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slăbire), obiceiuri alimentare, condiţie fizică, animale de casă, riscuri legate de profesie, expunere la radiaţii sau toxice, traume, stres.

2. Antecedente medicale familiale: afecţiuni genetice, afecţiuni maligne.

3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare şi evoluţia lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infecţii pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vieţii sexuale (disfuncţii sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secreţie de mucus, conizaţie, elecrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree etc.), alergii, boli cu transmitere sexuală, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculară, varicocel, boli infecţioase şi vaccinări.

4. Anamneză specifică partenerului masculin: ocupaţia (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infecţii (orhite, epididimite, tuberculoză, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazina, alcool, nicotină), funcţia sexuală (frecvenţa coitului, erecţie/ejaculare)

b. Depistarea factorilor de risc care reduc şansele de succes ale tratamentului

c. Depistarea apariţiei situaţiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament

Parametrii paraclinici:

1. Investigaţii paraclinice ce trebuiesc efectuate înaintea începerii tratamentului:

INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ

A. Investigaţii generale:

Examen clinic general: înălţime, greutate, palpare sâni, palpare abdomen, examenul pelvisului

Hemoleucogramă

Grupa sanguină

Screening pentru Hepatita B şi HIV

Frotiu cervico-vaginal

Mamografie după vârsta de 35 - 40 ani

Testarea imunităţii la rubeolă, eventual varicelă

Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol în ziua a 3-a a ciclului

Monitorizarea ovulaţiei

Ecografie genitală

B. Investigaţii suplimentare în funcţie de patologia individuală:

Analize hormonale: TSH. Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B

Testări: Chlamydia, Mycoplasme, Toxoplasma, Listeria

Histerosalpingografia

Laparascopie

Investigaţii imunologice

Investigaţii genetice

Biopsie de endometru în ziua 21 a ciclului

Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici în sânge sau secreţie vaginală

INVESTIGAREA PARTENERULUI MASCULIN

MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI:

A. Ecografie transvaginală

Periodicitate: în ziua 2, 7, 10, 14 a ciclului

Se recomandă monitorizare ecografică zilnică la un diametru al foliculului > 14 mm.

- Când foliculul dominant are un diametru egal sau mai mare de 17 mm se administrează hCG sau r- hCG, pentru declanşarea ovulaţiei

- Se recomandă raport sexual la 24 şi 48 ore după administrarea de hCG

\* Ecografia transvaginală este suficientă pentru luarea deciziilor legate de schemele de tratament în 88% din cazuri

Se urmăreşte ecografic:

a. evaluarea dezvoltării endometrului (se estimează o grosime minimă de 8 mm la momentul ovulaţiei)

b. evaluarea numărului şi mărimii foliculilor ovarieni

2. Analize hormonale:

- Dozare de Estradiol în ziua 2, 7 şi 14: se estimează 150 - 200 pg/ml pentru un folicul evolutiv

- Dozare de Progesteron în ziua 21 - 23: nivelul ideal < 1 ng/ml (1650 - 3300 pmol/l)

Analize hormonale suplimentare:

- Determinarea pick-ului LH de seric/urinar în ziua 8 - 9 (dacă LH > 10 UI/I şansa de succes este redusă)

- Temperatura bazală

EVALUAREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

Estradiolul plasmatic

normal > 1100 pmol/l (250 - 300 pg/ml)

dacă > 3000 pmol/l (> 900 pg/ml) există risc de hiperstimulare

Prezenţa mai mult de 3 foliculi preovulatorii cu dimensiuni de peste 14 mm diametru.

SCĂDEREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

- reducerea dozei de FSH

- amânarea administrării de hCG (coasting)

- anularea ciclului înainte de administrarea de hCG, dacă există peste 3 foliculi cu diametru mai mare de 16 mm sau peste 6 foliculi cu diametru mai mare de 13 mm, sau dacă nivelul estradiolului este > 3000 pg/ml, (sau se recomandă înlocuirea hCG cu Progesteron pentru susţinerea luteală)

- se poate face reducţie foliculară

EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

Debut: imediat postovulator

Forma uşoară:

- discomfort abdominal

- creştere în greutate

- distensie abdominală uşoară

- ovare de 5 - 8 cm diametru

Conduita terapeutică:

- tratament conservator, simptomatic, ambulator

- hidratare, măsurarea greutăţii şi urmărirea diurezei

- evitarea eforturilor şi a raportului sexual

- administrare de analgetice orale

Forma medie:

- greaţă, vomă, durere abdominală

- dispnee

- distensie abdominală, ascită moderată

- ovare < 12 cm diametru

Conduita terapeutică:

- tratament conservator, simptomatic, ambulator

- hidratare, măsurarea greutăţii şi urmărirea diurezei

- evitarea eforturilor şi a raportului sexual

- administrare de analgetice orale

Forma severă:

- ascită, hidrotorax, distensie abdominală marcată

- hemoconcentraţie, hipovolemie, oligurie

- insuficienţă renală, tromboembolism, ruptură ovariană

Conduita terapeutică:

- spitalizare, monitorizare clinică şi paraclinică

- reechilibrare hidroelectrolitică

- administrare de albumină şi heparină

- prudenţă deosebită în administrarea de diuretice

- paracenteză, toracocenteză

3. Criterii de eficienţă a tratamentului (criterii de maturare foliculară):

Foliculul dominant > 17 mm sau 2 - 3 foliculi > 15 mm

Estradiol > 150 pg/ml/folicul

4. Factori de risc:

- vârsta tânără

- masa corporală redusă

- sindromul ovarelor polichistice

- valoare mare sau rapid crescătoare a estradiolului > 2500 pg/ml

- dezvoltarea a numeroşi foliculi intermediari cu dimensiuni de 10 - 14 mm

- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

VI. Criterii de excludere din tratament:

1. Reacţii adverse:

Hipersensibilitate la gonadotrofine sau oricare dintre excipienţi

Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

2. Co-morbidităţi:

- carcinom ovarian, uterin sau mamar

- tumori ale hipotalamusului şi hipofizei

- creşterea dimensiunilor ovarului sau apariţia chisturilor nedatorată bolii ovariene polichistice

- hemoragii în sfera genitală de etiologie necunoscută

- malformaţii incompatibile cu sarcina ale organelor sexuale sau fibroame uterine incompatibile cu sarcina

- insuficienţă primară ovariană

3. Sarcina şi alăptarea

4. Menopauza

VII. Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată

În cazul lipsei de răspuns la tratamentul cu gonadotropi sau a unui răspuns excesiv sau a întreruperii tratamentului de către medicul specialist în cazul apariţiei unei reacţii adverse, tratamentul cu follitropinum alfa este reluat la următorul ciclu de tratament.

Numărul de cicluri de tratament este stabilit de către medicul specialist în funcţie de răspunsul individual al pacientei.

VIII. Prescriptori

Medici specialişti ginecologi şi endocrinologi, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate.

COMISIA DE OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII PUBLICE

DCI: GANIRELIXUM

I. Definiţia afecţiunii

Infertilitate: absenţa concepţiei după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundităţii lunare în populaţia generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se aşteaptă ca 86 - 94% dintre cupluri să obţină o sarcină.

II. Tip de tratament

Inseminare Intrauterină cu Stimulare Ovariană

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametri clinico-paraclinici etc.)

Condiţia esenţială - integritate anatomică şi funcţională a trompelor uterine.

Ganirelixum se foloseşte împreună cu FSH - hormon foliculostimulant uman recombinant pentru prevenirea descărcărilor premature de hormon luteinizant (LH) la femeile la care se efectuează stimulare ovariană.

Infertilitate neexplicată

Infertilitate datorată ostilităţii cervicale

Endometrioza uşoară

Infertilitate datorată anticorpilor antispermatici

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Ganirelixum este folosit pentru a preveni vârful secretor (descărcarea prematură de LH) la pacientele la care se efectuează stimularea ovariană. Stimularea ovariană cu FSH poate începe în ziua a 2-a sau a 3-a a ciclului. Ganirelixum (0.25 mg) se injectează subcutanat o dată pe zi, începând cu ziua a 6-a a administrării de FSH.

Începerea administrării de ganirelixum poate fi amânată în absenţa maturării foliculare, totuşi experienţa clinică se bazează pe începerea tratamentului cu ganirelixum în ziua a 6-a administrării de FSH. Ganirelixum şi FSH trebuie administrate aproximativ în acelaşi timp. Cu toate acestea, produsele nu trebuie amestecate şi folosite locuri diferite de injectare.

Ajustările dozei de FSH trebuie să se facă pe baza numărului şi mărimii de foliculi în curs de maturare, şi nu bazat pe valorile estradiolului circulant.

Tratamentul zilnic cu ganirelixum trebuie continuat până în ziua în care sunt prezenţi suficienţi foliculi de mărime adecvată. Maturarea foliculară finală poate fi indusă prin administrare de gonadotropină corionică umană. Din cauza timpului de înjumătăţire a produsului ganirelixum, intervalul dintre 2 injecţii precum şi intervalul între ultima injecţie şi injecţia de hCG nu trebuie să depăşească 30 de ore, astfel poate apărea o descărcare prematură de LH. Prin urmare, atunci când se injectează ganirelixum dimineaţa, tratamentul trebuie continuat de-a lungul perioadei cu gonadotropină, inclusiv în ziua declanşării ovulaţiei. Când se injectează ganirelixum după masă, ultima injecţie trebuie administrată în după amiaza anterioară zilei declanşării ovulaţiei.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Recomandăm o doză de 5 fiole/lună, cu posibilitatea compensării a 3 cicluri lunare

Tratamentul zilnic cu ganirelixum trebuie continuat până în ziua în care sunt prezenţi suficienţi foliculi de mărime adecvată. Maturarea foliculară finală poate fi indusă prin administrare de gonadotropină corionică umană.

VI. Criterii de excludere din tratament:

Hipersensibilitate la substanţa activă.

Tumori de ovar

Hemoragii vaginale nediagnosticate

Insuficienţă ovariană primară

Chisturi ovariene sau ovare mărite, fără legătură cu boala ovarelor polichistice

Malformaţii ale organelor genitale incompatibile cu sarcina

Fibroame uterine incompatibile cu sarcina

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

Hipersensibilitate de hormonul GnRH

Insuficienţa moderată sau severă a funcţiei hepatice

Sarcină sau alăptare.

- Co-morbidităţi:

Reacţii adverse:

Ganirelixum poate provoca o reacţie cutanată locală la locul injectării (în principal eritem, cu sau fără edem).

În studii clinice, la o ora după injectare, incidenţa a cel puţin o reacţie locală cutanată, moderată sau severă, pe ciclu de tratament, a fost de 12% la pacientele tratate cu ganirelixum şi 25% la pacientele tratate cu un agonist de GnRH administrat subcutanat. Reacţiile locale dispar în general în 4 ore după administrare. Starea de rău a fost raportată la 0.3% din pacienţi.

Profil Non-responder:

Vârsta > 40 ani

Istoric de răspuns ovarian slab anterior

Istoric de chirurgie ovariană

AFC redus, volum ovarian redus

Estradiol scăzut E2 sub 50 pg/mol

Nivel înalt de FSH în ziua a 3-a cm (peste 20 IU/L)

Nivel scăzut de inhibină B (sub 45 PG/MI)

Nivel scăzut de AMH - anticorpi antimulerieni (0.2 - 0.5 ng/ml)

Non-compliant:

Nu este cazul.

VII. Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată

4 cicluri de tratament

VIII. Prescriptori

Medicii specialişti ginecologi cu competenţă în tratamentul infertilităţii. Tratamentul necesită aprobarea comisiilor de la nivelul Caselor Judeţene de Asigurări de Sănătate.

COMISIA DE OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII PUBLICE

DCI: LEVONORGESTRELUM

I. Definiţia afecţiunii

Indicaţii Mirena: menoragie idiopatică

II. Stadializarea afecţiunii

Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum este recomandat în cazul în care cavitatea uterină nu este deformată, astfel încât inserţia sistemului intrauterin să se facă în condiţii optime iar posibilitatea expulziei sistemului să fie diminuată la minimum.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

Femei cu menoragie idiopatică: femei care prezintă sângerări menstruale funcţionale care depăşesc 80 de ml cantitativ şi 7 zile ca durată.

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum necesită o singură administrare la 5 ani. Acesta eliberează în mod constant din rezervorul de pe braţul vertical al sistemului intrauterin 20 micrograme de levonorgestrelum, care asigură timp de cinci ani efectul terapeutic antimenoragie.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Menoragia se poate monitoriza prin numărul de tampoane utilizate (un tampon normal reţine 5 ml sânge) şi prin nivelurile hemoglobinei serice la intervale de 3 - 4 luni.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacţii adverse:

Reacţiile adverse sunt mai dese în timpul primei luni de la inserare şi se răresc cu timpul. Reacţiile adverse cel mai frecvent raportate sunt tulburările menstruale. Următoarele reacţii adverse raportate în ordinea frecvenţei au fost: cefalee (rar migrenă), dureri în etajul abdominal inferior, dureri de spate, afectări cutanate (de exemplu, acnee, rash şi prurit), secreţii vaginale, dureri ale sânilor, vaginite, depresii sau alte modificări ale dispoziţiei, greaţă şi edeme. Ocazional s-au raportat alte reacţii adverse: creştere în greutate, alopecie sau seboree, hirsutism, meteorism. Reacţii adverse similare au fost raportate când sistemul intrauterin cu levonorgestrelum a fost folosit pentru terapia de substituţie hormonală în combinaţie cu preparate estrogenice.

Cele mai frecvente reacţii adverse la sistemul intrauterin cu levonorgestrelum constau în modificări ale sângerării menstruale cum sunt: mici sângerări, scurtarea sau prelungirea perioadei menstruale, sângerări neregulate, oligomenoree, amenoree, hemoragii abundente, dureri de spate şi dismenoree.

Media zilelor cu sângerări mici scade gradat de la 9 la 4 zile în timpul primelor 6 luni de folosire. Procentajul femeilor care prezintă sângerare prelungită (> 8 zile) scade de la 20% la 3% în timpul primelor 3 luni de utilizare. În studiile clinice, în timpul primului an de utilizare, 17% dintre femei au prezentat amenoree cu durată de cel puţin 3 luni.

Când este folosit în combinaţie cu terapia de substituţie hormonală cu preparate estrogenice, pacientele aflate în perioada de instalare a menopauzei prezintă sângerări mici sau neregulate în primele luni de tratament. Sângerările scad în intensitate devenind minime în timpul primului an şi 30 - 60% din paciente nu prezintă deloc sângerări.

În cazul eşecului tratamentului contraceptiv, se poate instala o sarcină ectopică. Afecţiuni inflamatorii pelvine, care pot fi grave, pot să apară la pacientele care utilizează sistemul intrauterin cu levonorgestrelum, dar incidenţa acestora este mică. Dispozitivul sau părţi din el pot perfora peretele uterin. Se pot dezvolta foliculi măriţi (chisturi ovariene funcţionale), care pot fi diagnosticaţi la aproximativ 12% din femeile care folosesc sistemul intrauterin cu levonorgestrelum.

- Co-morbidităţi/Contraindicaţii

Hipersensibilitate la levonorgestrelum sau la oricare dintre componenţii produsului; sarcină sau suspiciune de sarcină; afecţiuni inflamatorii pelvine acute sau cronice; infecţii ale tractului genital inferior; endometrită postpartum; avort septic în ultimele 3 luni; cervicită; displazie cervicală; cancer cervical sau uterin; hemoragie uterină de etiologie nediagnosticată; anomalii uterine congenitale sau dobândite incluzând fibroame care deformează cavitatea uterină; condiţii asociate cu creşterea sensibilităţii la infecţii; afecţiuni hepatice acute sau tumori hepatice.

- Non-responder

- Nu este cazul

- Non-compliant

- Vedeţi reacţii adverse

VII. Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatita cronică virală)

Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum se administrează o dată la cinci ani. Se poate repeta inserţia imediat după extragerea celui anterior.

VIII. Prescriptori

Medicul specialist de obstetrică - ginecologie, cu aprobarea comisiilor de la nivelul Caselor Judeţene de Asigurări de Sănătate.

DCI: LUTROPINA ALFA

I. Definiţia afecţiunii:

Infertilitate: absenţa concepţiei după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundităţii lunare în populaţia generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se aşteaptă ca 86 - 94% dintre cupluri să obţină o sarcină.

Indicaţii ale stimulaţiei ovariene în infertilitate:

1. Disfuncţii ovulatorii:

- Oligoovulaţia (ovulaţii rare, neregulate)

- Anovulaţia (ovulaţie absentă, inclusiv boala ovarului polichistic)

- Deficienţe ale fazei luteale

2. Infertilitate de cauză neexplicată

3. Stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit de FSH şi LH. Administrarea concomitentă de FSH şi LH, tratament de prima intenţie.

INDICAŢII DE ADMINISTRARE DE GONADOTROPI ÎN FUNCŢIE DE CLASIFICAREA DISFUNCŢIILOR OVULATORII (OMS)

OMS Grup I: Disfuncţii hipotalamo-hipofizare, amenoree, fără producţie de estrogeni endogeni. Nivel de prolactină normal. Nivel

FSH scăzut, nivel LH scăzut (hipogonadism hiopogonadotrop)

Indicaţie terapeutică: administrarea de prima intenţie de FSH şi LH

OMS Grup II: Disfuncţii hipotalamo-hipofizare, disfuncţii ale ciclului menstrual, deficienţe ale fazei luteale. Producţie endogenă de estrogeni adecvată. Nivel de prolactină normal. Nivele de FSH normal sau scăzut.

Indicaţie terapeutică: Administrarea de FSH este indicată dacă nu răspund la maxim trei cicluri de administrare cu clomifen citrat.

II. Stadializarea afecţiunii:

Afecţiune cronică

Indicaţiile tratamentului:

Lutropina alfa, în asociere cu hormon foliculostimulant (FSH), este recomandat pentru stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficienţe de LH şi FSH.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- Vârsta: minimă 18 ani

- Sex: feminin

Parametri clinico-paraclinici:

- Absenţa afecţiunilor care contraindică sarcina

- Absenţa infecţiilor genitale acute în momentul începerii tratamentului

- Frotiu PapaNicolau - normal

- Culturi sterile din col şi sperma partenerului

- Uter şi cel puţin o trompă permeabile

- FSH bazal < 10 ml/ml

- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

La femeile cu deficienţă de LH şi FSH, obiectivul tratamentului cu lutropina alfa în asociere cu FSH este de a dezvolta un singur folicul de Graaf matur, din care ovulul va fi eliberat după administrarea de gonadotropină umană corionică (hCG). Lutropina alfa trebuie administrată sub forma unor injecţii zilnice, concomitent cu FSH. Pentru această indicaţie, toată experienţa clinică de până acum cu lutropina alfa a fost obţinută în administrare concomitentă cu folitropină alfa.

Lutropina alfa se administrează subcutanat. Pulberea trebuie reconstituită imediat înainte de administrare, prin dizolvare cu solvent.

Tratamentul trebuie adaptat la răspunsul individual al pacientei, prin măsurarea dimensiunilor foliculului prin ecografie şi a răspunsului estrogenic. Regimul terapeutic recomandat începe cu 75 UI lutropina alfa (un flacon) zilnic, împreună cu 75 - 150 UI FSH.

Dacă se consideră adecvată creşterea dozei de FSH, doza trebuie ajustată preferabil, la intervale de 7 - 14 zile, prin creşteri de 37,5 - 75 UI. Este posibilă extinderea duratei stimulării în orice ciclu de tratament până la 5 săptămâni.

După obţinerea răspunsului optim, după 24 - 48 ore de la ultima injecţie cu lutropina alfa şi FSH trebuie administrată o injecţie unică cu 5000 - 10000 UI hCG. Se recomandă ca pacienta să aibă raport sexual în ziua respectivă şi în ziua următoare administrării de hCG.

Deoarece lipsa substanţelor cu activitate luteotropă (LH/hCG) după ovulaţie poate duce la o insuficienţă prematură a corpului galben, poate fi luată în considerare şi susţinerea fazei luteale.

Dacă se obţine un răspuns excesiv, tratamentul trebuie întrerupt, iar hCG nu se va administra. În ciclul următor, tratamentul trebuie reînceput cu o doză mai mică de FSH decât în ciclul anterior.

SCHEMA DE TRATAMENT CU LUTROPINA ALFA

1. Administrare de FSH 75 - 150 UI şi 75 UI lutropina alfa în zilele: 3, 4, 5, 6, 7 ale ciclului

2. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 7 a ciclului (endometru trilaminar 8 mm, foliculul dominant aproximativ 14 mm)

În cazul unui răspuns prezent:

3. Se menţine doza de 75 - 150 UI FSH şi 75 UI lutropina alfa în zilele 8, 9 ale ciclului

4. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 9 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aproximativ 17 mm)

5. Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 10-a a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Se creşte doza de FSH cu 37,5 - 75 UI şi se menţine doza de 75 UI de lutropina alfa în zilele 8, 9, 10 ale ciclului

În cazul unui răspuns prezent:

Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua a 10-a a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aproximativ 17 mm)

Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 11-a a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Se creşte doza de FSH cu 37,5 - 75 UI şi se menţine doza de 75 UI de lutropina alfa în zilele 11, 12, 13 ale ciclului

În cazul unui răspuns prezent:

Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua a 14-a a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aproximativ 17 mm)

Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 15-a a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Poate fi acceptată extinderea duratei de tratament în orice ciclu până la 5 săptămâni.

Dacă nu s-a obţinut un răspuns optim, tratamentul poate fi întrerupt.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor cu o doză mai mare de FSH.

În cazul obţinerii unui răspuns excesiv:

Tratamentul trebuie oprit, ne se mai administrează hCG.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor la o doză de FSH mai mică decât cel anterior.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Parametrii clinici:

Evaluarea cuplului:

a. Anamneza ambilor parteneri:

1. Vârstă, greutate, stare civilă, durata infertilităţii, metode de contracepţie utilizate şi durata de timp, stil de viaţă (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slăbire), obiceiuri alimentare, condiţie fizică, animale de casă, riscuri legate de profesie, expunere la radiaţii sau toxice, traume, stres.

2. Antecedente medicale familiale: afecţiuni genetice, afecţiuni maligne.

3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare şi evoluţia lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infecţii pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vieţii sexuale (disfuncţii sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secreţie de mucus, conizaţie, elecrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree etc.), alergii, boli cu transmitere sexuală, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculară, varicocel, boli infecţioase şi vaccinări.

4. Anamneză specifică partenerului masculin: ocupaţia (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infecţii (orhite, epididimite, tuberculoză, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazină, alcool, nicotină), funcţia sexuală (frecvenţa coitului, erecţie/ejaculare)

b. Depistarea factorilor de risc care reduc şansele de succes ale tratamentului

c. Depistarea apariţiei situaţiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament

Parametrii paraclinici:

1. Investigaţii paraclinice ce trebuiesc efectuate înaintea începerii tratamentului:

INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ

A. Investigaţii generale:

Examen clinic general: înălţime, greutate, palpare sâni, palpare abdomen, examenul pelvisului

Hemoleucogramă

Grupa sanguină

Screening pentru Hepatita B şi HIV

Frotiu cervico-vaginal

Mamografie după vârsta de 35 - 40 ani

Testarea imunităţii la rubeolă, eventual varicelă

Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol în ziua a 3-a a ciclului

Monitorizarea ovulaţiei

Ecografie genitală

B. Investigaţii suplimentare în funcţie de patologia individuală:

Analize hormonale: TSH, Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B

Testări: Chlamydia, Mycoplasme, Toxoplasma, Listeria

Histerosalpingografia

Laparascopie

Investigaţii imunologice

Investigaţii genetice

Biopsie de endometru în ziua 21 a ciclului

Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici în sânge sau secreţie vaginală

INVESTIGAREA PARTENERULUI MASCULIN

MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI:

A. Ecografie transvaginală

Periodicitate: în ziua 2, 7, 10, 14 a ciclului

Se recomandă monitorizare ecografică zilnică la un diametru al foliculului > 14 mm.

- Când foliculul dominant are un diametru egal sau mai mare de 17 mm se administrează hCG sau r- hCG pentru declanşarea ovulaţiei

- Se recomandă raport sexual la 24 şi 48 ore după administrarea de hCG

\* Ecografia transvaginală este suficientă pentru luarea deciziilor legate de schemele de tratament în 88% din cazuri

Se urmăreşte ecografic:

a. evaluarea dezvoltării endometrului (se estimează o grosime minimă de 8 mm la momentul ovulaţiei)

b. evaluarea numărului şi mărimii foliculilor ovarieni:

2. Analize hormonale:

- Dozare de Estradiol în ziua 2, 7 şi 14: se estimează 150 - 200 pg/ml pentru un folicul evolutiv

- Dozare de Progesteron în ziua 21 - 23: nivelul ideal < 1 ng/ml (1650 - 3300 pmol/l)

Analize hormonale suplimentare:

- Determinarea pick-ului LH de seric/urinar în ziua 8 - 9 (dacă LH > 10 UI/I şansa de succes este redusă)

- Temperatura bazală

EVALUAREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

Estradiolul plasmatic

normal > 1100 pmol/l (250 - 300 pg/ml)

dacă > 3000 pmol/l (> 900 pg/ml) există risc de hiperstimulare

Prezenţa mai mult de 3 foliculi preovulatorii cu dimensiuni de peste 14 mm diametru.

SCĂDEREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

- reducerea dozei de FSH

- amânarea administrării de hCG (coasting)

- anularea ciclului înainte de administrarea de hCG, dacă există peste 3 foliculi cu diametru mai mare de 16 mm sau peste 6 foliculi cu diametru mai mare de 13 mm, sau dacă nivelul estradiolului este > 3000 pg/ml, (sau se recomandă înlocuirea hCG cu Progesteron pentru susţinerea luteală)

- se poate face reducţie foliculară

EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

Debut: imediat postovulator

Forma uşoară:

- discomfort abdominal

- creştere în greutate

- distensie abdominală uşoară

- ovare de 5 - 8 cm diametru

Conduita terapeutică:

- tratament conservator, simptomatic, ambulator

- hidratare, măsurarea greutăţii şi urmărirea diurezei

- evitarea eforturilor şi a raportului sexual

- administrare de analgetice orale

Forma medie:

- greaţă, vomă, durere abdominală

- dispnee

- distensie abdominală, ascită moderată

- ovare < 12 cm diametru

Conduita terapeutică:

- tratament conservator, simptomatic, ambulator

- hidratare, măsurarea greutăţii şi urmărirea diurezei

- evitarea eforturilor şi a raportului sexual

- administrare de analgetice orale

Forma severă:

- ascită, hidrotorax, distensie abdominală marcată

- hemoconcentraţie, hipovolemie, oligurie

- insuficienţă renală, tromboembolism, ruptură ovariană

Conduita terapeutică:

- spitalizare, monitorizare clinică şi paraclinică

- reechilibrare hidroelectrolitică

- administrare de albumină şi heparină

- prudenţă deosebită în administrarea de diuretice

- paracenteză, toracocenteză

3. Criterii de eficienţă a tratamentului (criterii de maturare foliculară):

Foliculul dominant > 17 mm sau 2 - 3 foliculi > 15 mm

Estradiol > 150 pg/ml/folicul

4. Factori de risc:

- vârsta tânără

- masa corporală redusă

- sindromul ovarelor polichistice

- valoare mare sau rapid crescătoare a estradiolului > 2500 pg/ml

- dezvoltarea a numeroşi foliculi intermediari cu dimensiuni de 10 - 14 mm

- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

VI. Criterii de excludere din tratament:

1. Reacţii adverse:

Hipersensibilitate la gonadotrofine sau oricare dintre excipienţi

Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

2. Co-morbidităţi:

- carcinom ovarian, uterin sau mamar

- tumori active, netratate ale hipotalamusului şi hipofizei

- creşterea dimensiunilor ovarului sau apariţia chisturilor nedatorată bolii ovarelor polichistice

- hemoragii în sfera genitală de etiologie necunoscută

- malformaţii incompatibile cu sarcina ale organelor sexuale sau fibroame uterine incompatibile cu sarcina

3. Sarcina şi alăptarea

4. Menopauza

VII. Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată

În cazul lipsei de răspuns la tratamentul cu gonadotropi sau a unui răspuns excesiv sau a întreruperii tratamentului de către medicul specialist în cazul apariţiei unei reacţii adverse, tratamentul cu lutropin alfa este reluat la următorul ciclu de tratament.

Numărul de cicluri de tratament este stabilit de către medicul specialist în funcţie de răspunsul individual al pacientei.

VIII. Prescriptori

Medici specialişti ginecologi şi endocrinologi, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate.

COMISIA DE OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII PUBLICE

DCI: TIBOLONUM

Menopauza reprezintă încetarea ciclurilor menstruale şi simptomatologia ei este consecinţa deficitului estrogenic prin declinul funcţiei hormonale ovariene.

Vârsta de apariţie a menopauzei este de 47 - 55 ani (în medie 51 de ani).

Simptomatologia menopauzei cuprinde:

- simptome vasomotorii (apar la cca. 75% dintre femei): valuri de căldură, palpitaţii, tulburări de somn, cefalee

- simptome neuropsihice: astenie, iritabilitate, depresie, dificultate de concentrare

- simptome urogenitale: uscăciune vaginală, dispareunie, scăderea libido, infecţii recurente de tract urinar, incontinenţă urinară

- simptome cardiovasculare: creşterea incidenţei bolii coronariene, alterarea profilului lipidic cu creşterea colesterolului total şi a LDL colesterolului şi scăderea HDL cholesterol

- osteoporoza şi fracturi de fragilitate.

Cel mai important factor de risc pentru pierderea de masă osoasă este menopauza care prin deficitul estrogenic duce la creşterea resorbţiei osoase; femeile pierd în cursul vieţii cca. 50% din osul trabecular şi 30% din osul cortical, iar jumătate se pierde în primii 10 ani de menopauză. Fracturile osteoporotice (radius, vertebre, şold) reprezintă o cauză importantă de mortalitate şi morbiditate.

Indicaţii terapeutice:

- tulburări vasomotorii de menopauză (climax simptomatic)

- profilaxia tulburărilor trofice genito-urinare

- prevenirea osteoporozei

Se administrează femeilor cu menopauză recent instalată (1 - 4 ani), durata tratamentului este de 1 - 2 ani.

Tibolonum se administrează oral, în doză de 2,5 mg/zi (un comprimat pe zi).

Evaluarea iniţială include:

- istoric familial/personal de: neoplasm mamar, hiperplazie endometrială, tromboflebită

- examen clinic

- TA

- Glicemie, TGO, TGP

- examen ginecologic

- mamografie

- ecografie utero-ovariană (endometru)

- EKG, examen cardiologie

Monitorizarea tratamentului se va face anual cu: mamografie, examen ginecologic, ecografie endometru (grosime endometru).

Criterii de excludere din tratament: istoric familial/personal de neoplazii estrogeno-dependente (sân, endometru), icter, hipertensiune arterială, migrene-cefalee severă, tromboembolism, sângerări vaginale.

Contraindicaţiile terapiei cu tibolonum:

- tumori estrogeno-dependente (sân, endometru)

- HTA

- Diabet zaharat

- Astm bronşic

- Lupus eritematos systemic

- Epilepsie

- Migrenă/cefalee severă

- Otoscleroză

- Sechele AVC, BCI

- Boli hepatice

Prescriptori: medici endocrinologi şi ginecologi, iar la recomandarea acestora pot continua prescripţia şi medicii de familie pentru perioada stabilită de către medicul specialist.

COMISIA DE DIABET ŞI ENDOCRINOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII PUBLICE

COMISIA DE OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII PUBLICE

DCI: FOLLITROPINUM BETA

I. Definiţia afecţiunii

Anovulaţie cronică (inclusiv sindromul ovarelor polichistice)

II. Stadializarea afecţiunii

Nu e cazul.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

Disfuncţii hipotalamo-pituitare OMS - 2

- Amenoree/oligomenoree

- FSH prezent/scăzut

- Prolactină normală

- Ovar polichistic

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Există mari variaţii inter şi intraindividuale ale răspunsului ovarelor la gonadotropinele exogene. Acest lucru face imposibilă stabilirea unei scheme uniforme de dozare. Stabilirea unei scheme de dozare necesită ecografie foliculară şi monitorizarea concentraţiilor plasmatice de estradiol.

Trebuie avut în vedere că în medie doza de FSH eliberată de către stilou este cu 18% mai mare comparativ cu o seringă convenţională, de aceea când se schimbă de la seringă la stilou, pot fi necesare mici ajustări ale dozei pentru a preveni administrarea unei doze prea mari.

O schemă de tratament secvenţial se recomandă să înceapă cu administrarea zilnică de 50 IU Puregon, cel puţin 7 zile, până la 14 zile.

Recomandăm 14 fiole/lună, maxim 3 cicluri lunare

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Anovulaţia cronică:

Dacă nu există nici un răspuns ovarian după 7 zile, doza zilnică este crescută treptat până când creşterea foliculară şi/sau concentraţiile plasmatice de estradiol indică un răspuns farmacodinamic adecvat. Este considerată optimă o creştere zilnică a concentraţiilor plasmatice de estradiol de 40 - 100%. Apoi se menţine doza zilnică până când se obţin condiţiile preovulatorii.

Condiţiile preovulatorii se obţin atunci când există dovada ultrasonografică a unui folicul dominant de cel puţin 18 mm diametru şi/sau sunt atinse concentraţiile plasmatice de estradiol de 300 - 900 picograme/ml (1000 - 3000 pmol/l).

De obicei sunt suficiente 7 - 14 zile de tratament pentru atingerea acestui stadiu. În acest moment se întrerupe administrarea de follitropinum beta şi ovulaţia poate fi indusă prin administrarea de gonadotropină corionică umană (HCG).

Doza zilnică trebuie scăzută dacă numărul foliculilor care răspund la tratament este prea mare sau concentraţiile plasmatice de estradiol cresc prea repede, de exemplu mai mult decât dublarea zilnică a concentraţiilor plasmatice de estradiol timp de 2 sau 3 zile. Deoarece foliculii de peste 14 mm pot duce la sarcină, prezenţa unor foliculi preovulatori multipli care depăşesc 14 mm semnalează riscul unei sarcini multiple. În acest caz, administrarea de HCG trebuie întreruptă, iar sarcina trebuie evitată pentru a preveni o sarcină multiplă.

VI. Criterii de excludere din tratament:

Hipersensibilitate la substanţa activă.

Tumori de ovar

Hemoragii vaginale nediagnosticate

Insuficienţă ovariană primară

Chisturi ovariene sau ovare mărite, fără legătură cu boala ovarelor polichistice

Malformaţii ale organelor genitale incompatibile cu sarcina

Fibroame uterine incompatibile cu sarcina

- Co-morbidităţi:

Reacţii adverse:

Reacţii locale la locul injectării, cum ar fi hematom, roşeaţă, edem local, mâncărime, majoritatea fiind uşoare şi trecătoare. S-au remarcat foarte rar, reacţii generalizate incluzând eritem, urticarie, erupţie cutanată şi prurit. În cazuri foarte rare, ca şi la alte gonadotrofine tratamentul poate fi asociat cu trombembolii.

3% din femei pot dezvolta OHSS.

- Profil Non-responder:

Vârsta > 40 ani

Istoric de răspuns ovarian slab anterior

Istoric de chirurgie ovariană

AFC redus, volum ovarian redus

Estradiol scăzut E2 sub 50 pg/mol

Nivel înalt de FSH în ziua a 3-a cm (peste 20 IU/L)

Nivel scăzut de inhibina B (sub 45 PG/MI)

Nivel scăzut de AMH - anticorpi antimulerieni (0.2 - 0.5 ng/MI)

- Non-compliant:

Nu este cazul.

VII. Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată

4 cicluri de tratament

VIII. Prescriptori

Medici specialişti ginecologi şi endocrinologi, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate.

COMISIA DE OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII PUBLICE

DCI: SOLIFENACINUM SUCCINAT

I. Definiţia afecţiunii

Vezica hiperactivă (OAB-overactive bladder) este o afecţiune complexă caracterizată prin imperiozitate micţională însoţită sau nu de incontinenţă urinară, asociată de obicei cu polachiurie şi nocturie, în absenţa infecţiei sau a altei patologii dovedite (definiţie ICS - Societatea Internaţională de Continenţă).

II. Stadializarea afecţiunii

TIP SIMPTOME PREZENTE

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Vezica hiperactivă "uscată"| Imperiozitate micţională, de obicei asociată cu |

| | polachiurie şi/sau nocturie |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Vezica hiperactivă "umedă" | Imperiozitate micţională, de obicei asociată cu |

| | polachiurie şi/sau nocturie, |

| | |

| | plus |

| | |

| | Incontinenţă urinară |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Vezica hiperactivă cu | Imperiozitate micţională, de obicei asociată cu |

| incontinenţă urinară | polachiurie şi/sau nocturie, |

| predominant prin urgenţă | |

| | plus |

| | |

| | Incontinenţă mixtă având ca şi componentă |

| | principală incontinenţa urinară prin urgenţă |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Vezica hiperactivă cu | Imperiozitate micţională, de obicei asociată cu |

| incontinenţă urinară | polachiurie şi/sau nocturie, |

| predominant prin stress | |

| | plus |

| | |

| | Incontinenţă mixtă având ca şi componentă |

| | principală incontinenţa urinară de stress |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Incontinenţa urinară de | Incontinenţa urinară la efort, sau după strănut |

| stress | sau tuse |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

Abrams & Wein. Urology 2000; 55 (5 Suppl): 1 - 2

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

Tratamentul simptomatic al incontinenţei de urgenţă şi/sau frecvenţei crescute şi urgenţei micţiunilor, aşa cum pot apărea la pacienţii de sex feminin şi masculin cu sindromul vezicii urinare hiperactive.

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Doze şi mod de administrare

Doze

Adulţi inclusiv vârstnici

Doza recomandată este de 5 mg solifenacinum succinat o dată pe zi. La nevoie, doza poate fi mărită la 10 mg solifenacinum succinat o dată pe zi.

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea la copii nu au fost încă stabilite. Din acest motiv, solifenacinum succinat nu trebuie utilizat la copii.

Populaţii speciale

Pacienţi cu insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată (clearance al creatininei > 30 ml/min). Pacienţii cu insuficienţă renală severă trebuie trataţi cu prudenţă (clearance creatinină </= 30 ml/min) şi nu vor primi mai mult de 5 mg o dată pe zi.

Pacienţi cu insuficienţă hepatică

La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară nu este necesară ajustarea dozei. Pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (scorul Child-Pugh de 7 - 9)

vor fi trataţi cu precauţie fără a depăşi 5 mg o dată pe zi.

Inhibitori potenţi ai citocromilor P450 3A4

Doza maximă de solifenacinum succinat se limitează la 5 mg pe zi în cazul tratamentului simultan cu ketoconazol sau alţi inhibitori potenţi ai CYP3A4 în doze terapeutice, de exemplu ritonavir, nelfinavir, itraconazol.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Efectul maxim al solifenacinum succinat poate fi determinat după cel puţin 4 săptămâni.

Rezultatele studiilor clinice au arătat un raport favorabil de eficacitate şi tolerabilitate pentru Solifenacinum atât în tratamentul pe termen scurt, cât şi în tratamentul de lungă durată, (ref Con Keller, LindaCardozo, Christopher Chapple, Francois Haab, Arwin Ridder: Improved Quality of life in patients with overactive bladder symptoms treated with solifenacin, 2005 BJU International/95, 81 - 85.)

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Contraindicaţii

Solifenacinum este contraindicat la

- Pacienţii cu retenţie urinară, tulburări severe gastro-intestinale (incluzând megacolonul toxic), miastenia gravis, glaucomul cu unghi îngust şi la pacienţi cu risc pentru afecţiunile de mai sus.

- Pacienţi cu hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii medicamentului.

- Pacienţi sub hemodializă

- Pacienţi cu insuficienţă hepatică severă

Pacienţi cu insuficienţă renală severă sau cu insuficienţă hepatică moderată, aflaţi în tratament cu un inhibitor potent ai CYP3A4, de exemplu: ketoconazol

- Reacţii adverse

Ca urmare a efectului farmacologic al solifenacinului, acesta poate produce reacţii adverse anticolinergice, în general uşoare până la moderate. Frecvenţa reacţiilor adverse anticolinergice este dependentă de doză.

Cea mai frecventă reacţie adversă raportată este uscăciunea gurii. Acesta a apărut la 11% din pacienţii trataţi cu 5 mg o dată pe zi şi la 22% din pacienţii trataţi cu 10 mg o dată pe zi, comparativ cu 4% în cazul pacienţilor trataţi cu placebo. Severitatea reacţiei a fost în general uşoară şi nu a dus decât ocazional la oprirea tratamentului. În general, complianţa la tratament a fost foarte mare (aproximativ 99%) şi aproximativ 90% din pacienţii trataţi cu Vesicare au încheiat perioada de 12 săptămâni de tratament incluse în studiu.

Tabelul de mai jos indică informaţiile obţinute cu solifenacinum succinat în studii clinice.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

| Clasificarea MedDRA pe | Comune | Neobişnuite | Rare |

| sisteme şi organe | > 1/100, < 1/10 | > 1/1000, < 1/100 | > 1/10000, |

| | | | < 1/1000 |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Gastro-intestinale | Constipaţie | Reflux | Obstrucţia |

| | Greaţă | gastro-esofagian | colonului |

| | Dispepsie | Uscăciunea gâtului| Impastarea |

| | Durere abdominală| | fecalelor |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Infecţii şi infestări | | Infecţii de tract | |

| | | urinar | |

| | | Cistite | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Sistem nervos | | Somnolenţă | |

| | | Disgeuzie | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Tulburări oculare | Vedere înceţoşată| Uscăciune oculară | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Tulburări generale şi la| | Oboseală | |

| locul de administrare | | Edemul membrului | |

| | | inferior | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Tulburări toracice, | | Uscăciune nazală | |

| respiratorii şi | | | |

| mediastinale | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Tulburări dermatologice | | Piele uscată | |

| şi subcutanate | | | |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

| Tulburări renale şi | | Dificultăţi | Retenţie |

| urinare | | micţionale | urinară |

|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_|

Pe parcursul dezvoltării clinice nu au fost observate reacţii alergice. Totuşi, apariţia reacţiilor alergice nu poate fi exclusă.

- Co-morbidităţi

Atenţionări şi precauţii speciale

Înainte de începerea tratamentului cu solifenacinum succinat, trebuie evaluate alte cauze ale micţiunilor frecvente (insuficienţă cardiacă sau afecţiune renală). În cazul infecţiei urinare, se va iniţia un tratament antibacterian adecvat.

Solifenacinum succinat se administrează cu precauţie la pacienţii cu:

- risc crescut de retenţie urinară prin obstrucţie subvezicală semnificativă clinic.

- tulburări obstructive gastro-intestinale.

- risc de motilitate gastro-intestinală scăzută.

- insuficienţă renală severă (clearance al creatininei </= 30 ml/min), dozele nu vor depăşi 5 mg la aceşti pacienţi.

- insuficienţă hepatică moderată (scorul Child-Pugh de 7 la 9), dozele nu vor depăşi 5 mg la aceşti pacienţi.

- administrarea concomitentă a unui inhibitor potent al CYP3A4, de exemplu ketoconazol.

- hernie hiatală/reflux gastroesofagian, pacienţi sub tratament cu medicamente care exacerbează esofagita (cum ar fi bifosfonaţi).

- neuropatie autonomă.

Siguranţa şi eficacitatea nu au fost încă stabilite la pacienţi cu etiologie neurogenică a hiperactivităţii detrusorului.

Pacienţilor cu probleme de intoleranţă ereditară la galactoză, deficit de Lapp lactază sau tulburări în absorbţia glucozei-galactozei nu li se va indica acest produs.

Efectul maxim al solifenacinum succinat poate fi determinat după cel puţin 4 săptămâni.

Sarcina şi alăptarea

Sarcina

Nu există date disponibile de la femei însărcinate în timpul tratamentului cu solifenacinum. Studiile la animale nu indică efecte directe nocive asupra fertilităţii, dezvoltării embrionare şi fetale sau asupra naşterii. Riscul potenţial la om este necunoscut. Ca urmare, se recomandă precauţie în administrarea la gravide.

Alăptare

Nu există date despre excreţia Solifenacinului în laptele matern. La şoareci, solifenacinum şi/sau metaboliţii săi au fost excretaţi în lapte, determinând o incapacitate de a supravieţui dependentă de doză. Ca urmare, utilizarea solifenacinum succinat se evită în timpul alăptării.

- Non-respondenţi

Nu există date clinice.

- Non-complianţi

În general, complianţa la tratament a fost foarte mare (aproximativ 99%) şi aproximativ 90% din pacienţii trataţi cu Vesicare au încheiat perioada de 12 săptămâni de tratament incluse în studiu.

Referinţă: Rezumatul Caracteristicilor Produsului Vesicare 5 mg şi 10 mg

VII. Prescriptori

Medicii specialişti ginecologi, urologi şi uroginecologi cu respectarea protocolului actual, iar la recomandarea acestora pot continua prescripţia şi medicii de familie pentru perioada stabilită de către medicul specialist.

COMISIA DE OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII PUBLICE

DCI: TOLTERODINUM/SOLIFENACINUM SUCCINAT

Indicaţii

Tolterodina şi Solifenacin fac parte din arsenalul terapeutic de primă linie, folosit în tratamentul medicamentos în caz de vezică urinară hiperactivă cu simptome de incontinenţă urinară, frecvenţă crescută a micţiunilor şi incontinenţă prin imperiozitate. De asemenea sunt indicate ca şi terapie complementară în tratamentul vezicii neurologice şi enurezis nocturn.

Tratament

Doze

- Tolterodinum

Pentru comprimatele cu eliberare rapidă se administrează oral 2 mg de două ori pe zi. Doza poate fi redusă la 1 mg de două ori pe zi funcţie de răspunsul individual şi toleranţă. Pentru capsulele cu eliberare prelungită se administrează oral 4 mg o dată pe zi, doză ce poate fi redusă la 2 mg o dată pe zi. Capsulele se înghit întregi asociate cu lichide. În caz de reducere semnificativă a funcţiei renale sau hepatice nu se administrează mai mult de 1 mg de două ori pe zi în cazul comprimatelor cu eliberare rapidă şi nu mai mult de 2 mg o dată pe zi pentru capsulele cu eliberare prelungită.

- Solifenacinum

Doza zilnică recomandată este de 5 mg/zi. Dacă această doză este bine tolerată, aceasta poate fi crescută până la 10 mg/zi. Comprimatele de solifenacin se înghit întregi, asociate cu lichide. Pentru pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică, doza zilnică nu trebuie să depăşească 5 mg/zi.

DCI: PREDNISONUM

Indicaţii

Prednisonum este recomandat ca:

1. terapie de linia I în sindromul nefrotic primitiv (proteinurie > 3.5 g/24 ore; albumine serice < 3 g/dL), eRFG > 30 mL/min şi diagnostic anatomo-histologic precizat al leziunii renale [nefropatia glomerulară membranoasă (GM), nefropatia cu leziuni glomerulare minime (NLGM), glomerulocleroza focală şi segmentară (GSFS) sau glomerulonefrita membrano-proliferativă (GNMP)].

2. terapie medicamentoasă de linia I în sindromul nefritic [hematurie (hematii dismorfe) superioară leucocituriei, cilindrurie (cilindri hematiei, granuloşi) +/- reducerea eRFG +/- HTA +/- edeme] din:

a. Glomerulonefrite rapid progresive (GNRP) documentate clinic, paraclinic (sindrom nefritic + reducerea rapidă a eRFG >/= 50% în trei luni) şi anatomopatologic (formare de semilune > 60% dintre glomerulii examinaţi) şi:

i. Sindrom Goodpasture - anticorpi anti-membrană bazală glomerulară circulanţi (ELISA >/= 2 UI/mL) sau imunofluorescenţă indirectă;

ii. Vasculite pauciimune - anticorpi circulanţi anti-mieloperoxidază (>/= 6 UI/mL) şi sau anti-proteinaza C (>/= 9 UI/mL).

iii. Glomerulonefrite prin complexe imune: NIgA, nefropatie lupică; glomerulonefrita crioglobulinemică.

b. Nefropatie cu depozite mezangiale de IgA (NgIgA) documentată histologic, cu:

i. proteinurie > 1 g/24 ore şi eRFG > 60 mL/min, în ciuda terapiei antiproteinurice

sau

ii. degradare rapidă a funcţiei renale (reducerea eRFG > 15% pe an).

c. Nefropatie glomerulară lupică [(cel puţin 4 dintre criteriile ARA) + (anticorpi antinucleari >/= 1:80 şi/sau anti-dsDNA >/= 30 UI/mL) + sindrom nefritic/nefrotic] clasele III, IV sau V [documentate histopatologic, conform clasificării ISN/RPS].

d. Glomerulonefrita membrano-proliferativă (documentată histopatologic - tip I) crioglobulinemică (crioglobuline +/-; factor reumatoid >/= 30 UI/mL; C4 < 0.2 g/dL) asociată infecţiei cu virusul hepatitei C (titruri > 100 ARN VHC copii/mL anticorpi anti-VHC) cu:

i. degradare rapidă a funcţiei renale (reducerea eRFG > 15% pe an)

sau

ii. sindrom nefrotic.

Tratament

Ţinta tratamentului

1. În funcţie de răspunsul la terapie al sindromului nefrotic, sunt definite: remisiunea completă (proteinuria scade la < 0.2 g/24 ore şi albumina serică creşte > 3.5 g/dL); remisiunea parţială (proteinuria rămâne între 0.2 - 3.4 gr/24 ore sau scade cu > 50% faţă de valoarea iniţială); recăderea (reapariţia proteinuriei după ce remisia completă a durat > 1 lună); recăderi frecvente (mai mult de 2 recăderi în 6 luni); corticorezistenţa (persistenţa proteinuriei după 4 luni administrarea de prednison, în doză de 1 mg/kg corp-zi) şi corticodependenţă (reapariţia proteinuriei nefrotice la scăderea sau oprirea tratamentului cortizonic). Ţinta tratamentului este remisiunea completă sau parţială.

2. Remisia sindromului nefritic: reducerea hematuriei, proteinuriei şi stoparea reducerii/redresarea eRFG.

Doze

1.A) Nefropatia cu leziuni glomerulare minime

Prednisonum 1 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po, 8 săptămâni (terapie de linia I). Dacă se obţine remisiune completă, doza se reduce cu 0.2 - 0.5 mg/kg corp lună, până la oprire.

În caz de lipsă de răspuns (fără remisiune sau remisiune parţială), corticodependenţă sau recăderi frecvente sau contraindicaţii (sau reacţii adverse) pentru corticoizi, se adaugă cyclophosphamidum 2 - 3 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po, 3 luni (terapie de linia a II-a). Dacă se obţine remisiune, se opreşte.

În caz de lipsă de răspuns (fără remisiune sau remisiune parţială), corticodependenţă sau recăderi frecvente sau contraindicaţii (sau reacţii adverse) pentru corticoizi sau cyclophosphamidum, se adaugă ciclosporinum maximum 5 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po, 3 luni (terapie de linia a

III-a). Dacă se obţine răspuns, scade doza de ciclosporinum după 3 luni şi continuă cu doza redusă 12 - 24 luni (poate fi necesară biopsie renală la 12 luni pentru excluderea nefrotoxicităţii ciclosporinei, dacă există creşteri ale creatininei serice > 30% faţă de valoarea de bază). Lipsa de răspuns la 6 luni impune întreruperea administrării (ciclosporinum şi prednisonum).

1.B) Nefropatia glomerulară membranoasă

Prednisonum 0.5 mg/kg corp zi, po, 27 zile, în lunile 1, 3 şi 5 asociat cu cyclophosphamidum 2 - 3 mg/kg corp zi, 30 zile, în lunile 2, 4, 6 (terapie de linia a II-a), indicată dacă proteinuria este 4 - 8 g/24 ore şi eRFG > 60 mL/min stabil la 6 şi 12 luni, în ciuda terapiei de linia I [inhibitori ai enzimei de conversie +/- blocanţi ai receptorilor angiotensinei, diuretice (saluretice +/- anti-aldosteronice), inhibitori ai HMGT, 6 luni)] sau proteinurie > 8 g/24 ore şi/sau scăderea eRFG, la 6 şi 12 luni. Dacă se obţine răspuns, se opreşte.

În cazul lipsei de răspuns, de recăderi frecvente sau contraindicaţii (corticoizi sau cyclophosphamidum), se adaugă ciclosporinum 3 - 4 mg/kg corp zi, po, 6 luni (terapie de linia a III-a). Dacă nu există răspuns (reducerea proteinuriei cu mai puţin de 50%), se întrerupe ciclosporinum şi se administrează terapie de linia I. Dacă se obţine remisiune completă, se

continuă ciclosporinum 3 - 4 luni, apoi se opreşte. Dacă se obţine remisiune parţială (reducerea proteinuriei cu > 50%) se continuă ciclosporinum 12 - 24 luni sau nedefinit, în funcţie de răspuns.

1.C) Glomeruloscleroză focală şi segmentară

Prednisonum 1 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po, 16 săptămâni (terapie de linia I). Dacă se obţine remisiune completă, doza se reduce cu 0.2 - 0.5 mg/kg corp lună, până la oprire.

În caz de lipsă de răspuns, corticodependenţă sau corticointoleranţă, se adaugă cyclophosphamidum, 2 - 3 mg/kg corp zi, po, 3 luni (terapie de linia a II-a). Dacă se obţine răspuns, se continuă 6 luni.

În caz de lipsă de răspuns, corticodependenţă sau intoleranţă (corticoizi, ciclofosfamidă), se adaugă ciclosporinum maximum 5 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po, 3 luni (terapie de linia a III-a). Dacă se obţine răspuns, se scade doza de ciclosporină după 3 luni şi continuă cu doza redusă 12 - 24 luni (poate fi necesară biopsie renală la 12 luni pentru excluderea nefrotoxicităţii

ciclosporinei, dacă există creşteri ale creatininei serice > 30% faţă de valoarea de bază). Lipsa de răspuns la 6 luni impune întreruperea administrării.

2.A) Sindrom Goodpasture

Prednisonum 1 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), durată totală 6 luni, asociat cu cyclophosphamidum 2 - 3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), 3 luni.

2.B) Vasculite pauciimune

Terapie de linia I: (i) Atac: Prednisonum 1 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scădere progresivă până la 10 mg/zi la 6 luni, în asociere cu cyclophosphamidum 2 - 3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), 3 luni. (ii) Întreţinere: Prednisonum 10 mg/zi, 24 luni, în asociere cu azathioprinum 2 - 3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scăderea după 12 luni, 24 luni în total.

Terapie de linia a II-a (în cazul lipsei de răspuns, recăderi, efecte adverse ale corticoterapiei sau citotoxicelor): Prednisonum 1 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scădere progresivă până la 10 mg/zi la 6 luni, în asociere cu Rituximabum, 1000 mg, perfuzie iv, la 2 săptămâni, 2 prize.

2.C) Glomerulonefrite prin complexe imune cu evoluţie subacută

Terapie de linia I: (i) Atac: Prednisonum 1 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scădere progresivă până la 10 mg/zi la 6 luni, în asociere cu cyclophosphamidum 2 - 3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), 3 luni. (ii) Întreţinere: Prednisonum 10 mg/zi, 24 luni, în asociere cu azathioprinum 2 - 3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scăderea după 12 luni, 24 luni în total.

2.D) Nefropatie cu depozite mezangiale de IgA (NIgA)

Terapie de linia I (indicată în NIgA + eRFG > 60 mL + proteinurie > 0.5 g/24 ore): inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei +/- blocanţi receptori angiotensină 1 +/- diuretice, cu monitorizare [(dacă proteinuria scade sub 0.5 g/24 ore, se continuă nedefinit, cu monitorizare trimestrială (PA, eRFG;

proteinurie; sediment urinar)].

Terapie de linia a II-a (indicată dacă proteinuria nu scade sub 1 g/24 ore, după 3 luni de terapie de linia I şi în NIgA + eRFG > 60 mL + proteinurie > 1.0 g/24 ore): metilprednisolon 1 g iv/zi, 3 zile, în lunile 1, 3, 5 + prednisonum 0.5 mg/kg corp în zile alterne, 6 luni.

Terapia de linia a III-a (indicată dacă proteinuria nu scade sub 1 g/24 ore, după 6 luni de terapie de linia a II-a sau la scăderea eRFG): prednisonum 0.5 mg/kg corp-zi, în asociere cu cyclophosphamidum 2 mg/kg corp-zi, 3 luni, apoi azathioprinum, 2 mg/kg corp zi, 2 ani.

2.E) Nefropatie lupică clasele III şi IV

Terapie de linia I: prednisonum 1 mg/kg corp-zi, 3 luni, apoi scădere treptată până la 6 luni în asociere cu cyclophosphamidum 2 - 3 mg/kg corp-zi, 3 luni sau puls iv 500 mg la 2 săptămâni, 3 luni. Terapie de linia a II-a [indicată de lipsă de răspuns (persistenţa activităţii nefropatiei: hematurie microscopică, proteinurie > 1 g/24 ore) la Terapia de linia I) sau de efecte adverse ale cyclophosphamidum]: prednisonum 1 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scădere progresivă până la 10 mg/zi la 6 luni, în asociere cu rituximabum, 1000 mg, perfuzie iv, la 2 săptămâni, 2 prize.

2.F) Glomeruloferită crioglobulinemică secundară infecţiei cu virusul hepatitei C

Terapie de linia I: prednisonum 0.5 mg/kg corp-zi (precedat de puls cu metilprednisolon), cu scădere treptată până la 3 - 6 luni, în asociere cu cyclophosphamidum 2 - 3 mg/kg corp-zi, 3 - 6 luni, urmat de tratament antiviral (vezi Tratamentul infecţiei cu virusul hepatitei C).

Terapie de linia a II-a [indicată de lipsă de răspuns (persistenţa activităţii nefropatiei: hematurie microscopică, proteinurie > 1 g/24 ore) la Terapia de linia I) sau de efecte adverse ale cyclophosphamidum]: prednisonum 1 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), cu scădere progresivă până la 10 mg/zi la 6 luni, în asociere cu rituximabum, 1000 mg, perfuzie iv, la 2 săptămâni, 2 prize.

Monitorizare

La bolnavii aflaţi sub tratament vor fi monitorizate lunar:

1. proteinuria (determinare cantitativă);

2. sedimentul urinar (hematurie);

3. eRFG (determinarea creatininei serice);

4. albuminele serice;

5. hemogramă;

6. glicemie;

7. +/- nivelurile serice ale ciclosporinum.

Prescriptori

Prescrierea şi monitorizarea tratamentului cu prednisonum va fi efectuată de către medicii nefrologi.

DCI: CINACALCET HIDROCLORID

Indicaţii

Cinacalacet hidroclorid este recomandat în BCR stadiul 5 dializă, ca terapie de linia a treia a hiperparatiroidismului sever, în cazuri selecţionate:

1. iPTH peste 300 pg/mL (peste 5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) la două determinări consecutive în interval de 3 luni;

2. absenţa corectării iPTH sub tratamentul cu calcitriolum/alfacalcidolum sau imposibilitatea continuării terapiei cu aceştia datorită hipercalcemiei (calcemie totală corectată > 10.2 mg/dL) şi hiperfosfatemiei (> 5.5 mg/dL) recurente chiar după reducerea calciului în dializant, optimizarea terapiei de reducere a fosfatemiei şi reducerea dozelor;

3. calcemie totală corectată >/= 8,4 mg/dL;

4. aluminemie < 20 micrograme/L sau între 20 - 60 micrograme/L, dacă testul la desferioxamină este negativ.

Tratament

Ţinta tratamentului

Controlul hiperparatiroidismului sever (vezi mai sus) şi a valorilor calciului şi fosfaţilor serici (vezi mai sus).

Doze

Doza de iniţiere: 30 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în timpul meselor sau imediat după masă.

Doza de întreţinere: între 30 - 180 mg/zi şi trebuie individualizată (uzual 60 - 90 mg/zi).

Ajustarea dozei: se face la 2 - 4 săptămâni prin creşterea secvenţială a dozei cu câte 30 mg până la atingerea valorilor recomandate ale iPTH (150 - 300 pg/mL), fără apariţia hipocalcemiei: 30 mg/zi -> 30 mg x 2/zi -> 90 mg/zi -> 60 mg x 2/zi -> 90 mg x 2/zi, în funcţie de:

1. în funcţie de calcemie (clinic şi paraclinic):

a. calcemie totală corectată > 8,4 mg/dL - doza de cinacalcet este menţinută sau crescută pentru a atinge obiectivul terapeutic de reducere a iPTH;

b. calcemie totală corectată între 7,5 - 8,4 mg/dL şi/sau apariţia semnelor clinice de hipocalcemie - se reduce doza cinacalcet cu 30 mg/zi, se adaugă sau se cresc dozele sărurilor de calciu, se creşte concentraţia calciului în dializant la 3,5 mEq/L (1,75 mmol/L), se adaugă sau se cresc dozele derivaţilor vitaminei D (dacă fosfatemia este < 5,5 mg/dL şi produsul fosfo-calcic < 55 mg^2/dL^2). Dacă persistă semnele clinice de hipocalcemie şi reducerea calcemiei totale corectate după aceste măsuri terapeutice, va fi întreruptă temporar administrarea cinacalcet;

c. calcemie totală corectată sub 7,5 mg/dL - se întrerupe temporar administrarea cinacalcet. După creşterea calcemiei > 8,4 mg/dL şi dispariţia semnelor clinice de hipocalcemie, administrarea cinacalcet poate fi reluată cu doza imediat inferioară celei pe care o urma bolnavul în momentul incidentului.

2. în funcţie de nivelul iPTH seric:

a. între 150 - 300 pg/mL - se menţine aceeaşi doză;

b. peste 300 pg/mL - se creşte doza cinacalcet treptat, cu câte 30 mg/zi la 2 - 4 săptămâni interval, până la atingerea obiectivului terapeutic, fără apariţia hipocalcemiei;

c. sub 150 pg/mL - se întrerupe administrarea cinacalcet.

Întreruperea administrării

Este recomandată în caz de:

1. Hipocalcemie (calcemia totală corectată sub 7,5 mg/dL).

2. Hipocalcemie (calcemie totală corectată între 7,5 - 8,4 mg/dL) cu semne clinice persistente de hipocalcemie.

3. iPTH sub 150 pg/mL.

4. Neresponsivitate la cinacalcet:

a. persistenţa iPTH peste 500 - 800 pg/mL (peste 8 - 12 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) după ajustarea corectă a dozelor de cinacalcet şi utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate;

b. apariţia complicaţiilor clinice ale hiperparatiroidismului sever (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului muşchiului cvadriceps, calcificări metastatice).

Monitorizare

1. Calcemie (calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific sau calcemia totală corectată) - săptămânal în fazele de iniţiere şi ajustare a dozei, apoi lunar;

2. Fosfatemie şi produs fosfo-calcic - săptămânal în fazele de iniţiere şi ajustare a dozei, apoi lunar;

3. iPTH - lunar în fazele de iniţiere şi ajustare a dozei, apoi trimestrial;

4. Aluminemie - anual.

Prescriptori

Prescrierea şi monitorizarea tratamentului cu cinacalcet hidrocloric va fi efectuată de către medicii nefrologi, cu aprobarea comisiilor CNAS. Bolnavilor dializaţi nu li se pot prescrie şi elibera reţete prin farmacii cu circuit deschis pentru cinacalcet hidrocloric, deoarece tratamentul tulburărilor metabolismului mineral este inclus în serviciul de dializă.

DCI: CETRORELIXUM

I. Definiţia afecţiunii:

Infertilitate: absenţa concepţiei după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundităţii lunare în populaţia generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se aşteaptă ca 86 - 94% dintre cupluri să obţină o sarcină.

Indicaţii ale stimulaţiei ovariene în infertilitate:

1. Disfuncţii ovulatorii:

- Oligoovulaţia (ovulaţii rare, neregulate)

- Anovulaţia (ovulaţie absentă, inclusiv boala ovarului polichistic)

- Deficienţe ale fazei luteale

2. Infertilitate de cauză neexplicată

3. Stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit sever de FSH şi LH. Administrarea concomitentă de FSH şi LH, tratament de primă intenţie.

CLASIFICAREA DISFUNCŢIILOR OVULATORII (OMS)

OMS Grup I: Disfuncţii hipotalamo-hipofizare, amenoree, fără producţie de estrogeni endogeni.

Nivel de prolactină normal. Nivel

FSH scăzut, nivel LH scăzut (hipogonadism hiopogonadotrop)

Indicaţie terapeutică: administrarea de prima intenţie de FSH şi LH

OMS Grup II: Disfuncţii hipotalamo-hipofizare, disfuncţii ale ciclului menstrual, deficienţe ale fazei luteale. Producţie endogenă de estrogeni adecvată. Nivel de prolactină normal. Nivele de FSH normal sau scăzut.

II. Stadializarea afecţiunii:

Afecţiune cronică

Indicaţiile tratamentului:

Prevenirea ovulaţiei premature la pacientele aflate în perioada stimulării ovariene.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.).

- Vârsta: minimă 18 ani

- Sex: feminin

Parametri clinico-paraclinici:

- Absenţa afecţiunilor care contraindică sarcina

- Absenţa infecţiilor genitale acute în momentul începerii tratamentului

- Frotiu PapaNicolau - normal

- Culturi sterile din col şi sperma partenerului

- Uter şi cel puţin o trompă permeabile

- FSH bazal < 10 ml/ml

- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Cetrorelixum 0,25 mg se administrează injectabil subcutanat în peretele abdominal inferior.

Prima administrare de cetrorelixum 0,25 mg trebuie efectuată sub supravegherea unui medic şi în condiţii ce permit instituirea de urgenţă a tratamentului în cazul apariţiei reacţiilor alergice/pseudoalergice. Următoarea injecţie poate fi autoadministrată dacă pacienta este avertizată asupra semnelor şi simptomelor care pot indica hipersensibilitatea, consecinţele acesteia şi necesitatea unei intervenţii medicale imediate.

Conţinutul unui flacon (0,25 mg cetrorelixum) se administrează injectabil o dată pe zi, la interval de 24 ore, fie dimineaţa, fie seara. După prima administrare se recomandă ţinerea sub observaţie a pacientei timp de 30 minute pentru siguranţa că nu apar reacţii alergice/pseudoalergice. Măsurile de tratament în cazul unor astfel de situaţii trebuie să fie disponibile urgent.

Administrarea matinală: Tratamentul cu cetrorelixum 0,25 mg trebuie început în ziua a 5-a sau a 6-a a stimulării ovariene (aproximativ la 96 până la 120 ore după iniţierea stimulării ovariene) cu gonadotrofine urinare sau recombinante şi se continuă pe tot parcursul tratamentului cu gonadotrofine inclusiv în ziua de inducere a ovulaţiei.

Administrarea de seară: Tratamentul cu cetrorelixum 0,25 mg trebuie început în ziua a 5-a a stimulării ovariene (aproximativ la 96 ore până la 108 ore după iniţierea stimulării ovariene) cu gonadotrofine urinare sau recombinante şi se continuă pe tot parcursul tratamentului cu gonadotrofine până în seara precedentă zilei de inducere a ovulaţiei.

Numărul de cicluri de tratament este variabil în funcţie de răspunsul individual la tratament al pacientei.

SCHEMA DE TRATAMENT CU ANTAGONIŞTI GnRH (CETRORELIXUM):

1. Administrare de FSH 150 UI în zilele: 2, 3, 4, 5, 6 ale ciclului

2. Administrare de antagonist GnRH (Cetrorelixum): 0,25 mg în ziua 5 sau 6 a ciclului (în funcţie de ora administrării)

3. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 7 a ciclului (endometru trilaminar 8 mm, foliculul dominant aproximativ 14 mm)

4. Administrare de FSH 225 UI şi 0,25 mg Cetrorelixum/zi în zilele (5), 6, 7, 8, 9 ale ciclului

5. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 10 a ciclului (endometru trilaminar 10 mm, foliculul dominant > 17 mm)

6. Administrare hCG 10000 UI în ziua a 10-a ciclului

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Parametrii clinici:

Evaluarea cuplului:

a. Anamneza ambilor parteneri:

1. Vârstă, greutate, stare civilă, durata infertilităţii, metode de contracepţie utilizate şi durata de timp, stil de viaţă (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slăbire), obiceiuri alimentare, condiţie fizică, animale de casă, riscuri legate de profesie, expunere la radiaţii sau toxice, traume, stres.

2. Antecedente medicale familiale: afecţiuni genetice, afecţiuni maligne.

3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare şi evoluţia lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infecţii pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vieţii sexuale (disfuncţii sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secreţie de mucus, conizaţie, elecrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree etc.), alergii, boli cu transmitere sexuală, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculară, varicocel, boli infecţioase şi vaccinări.

4. Anamneză specifică partenerului masculin: ocupaţia (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infecţii (orhite, epididimite, tuberculoză, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazină, alcool, nicotină), funcţia sexuală (frecvenţa coitului, erecţie/ejaculare)

b. Depistarea factorilor de risc care reduc şansele de succes ale tratamentului

c. Depistarea apariţiei situaţiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament

Parametrii paraclinici:

1. Investigaţii paraclinice ce trebuiesc efectuate înaintea începerii tratamentului:

INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ

A. Investigaţii generale:

Examen clinic general: înălţime, greutate, palpare sâni, palpare abdomen, examenul pelvisului

Hemoleucogramă

Grupa sanguină

Screening pentru Hepatita B şi HIV

Frotiu cervico-vaginal

Mamografie după vârsta de 35 - 40 ani

Testarea imunităţii la rubeolă, eventual varicelă

Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol în ziua a 3-a a ciclului

Monitorizarea ovulaţiei

Ecografie genitală

B. Investigaţii suplimentare în funcţie de patologia individuală:

Analize hormonale: TSH, Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B

Testări: Chlamydia, Mycoplasme, Toxoplasma, Listeria

Histerosalpingografia

Laparascopie

Investigaţii imunologice

Investigaţii genetice

Biopsie de endometru în ziua 21 a ciclului

Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici în sânge sau secreţie vaginală

INVESTIGAREA PARTENERULUI MASCULIN

MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI:

A. Ecografie transvaginală

Periodicitate: în ziua 2, 7, 10, 14 a ciclului

Se recomandă monitorizare ecografică zilnică la un diametru al folicului > 14 mm.

- Când foliculul dominant are un diametru egal sau mai mare de 17 mm se administrează hCG sau r- hCG, pentru declanşarea ovulaţiei

- Se recomandă raport sexual a doua zi după administrarea de hCG

\* Ecografia transvaginală este suficientă pentru luarea deciziilor legate de schemele de tratament în 88% din cazuri

Se urmăreşte ecografic:

a. evaluarea dezvoltării endometrului (se estimează o grosime minimă de 8 mm la momentul ovulaţiei)

b. evaluarea numărului şi mărimii foliculilor ovarieni

2. Analize hormonale:

- Dozare de Estradiol în ziua 2, 7 şi 14: se estimează 150 - 200 pg/ml pentru un folicul evolutiv

- Dozare de Progesteron în ziua 21 - 23: nivelul ideal < 1 ng/ml (1650 - 3300 pmol/l)

Analize hormonale suplimentare:

- Determinarea pick-ului de LH seric/urinar în ziua 8 - 9 (dacă LH > 10 UI/I şansa de succes este redusă)

- Temperatura bazală

EVALUAREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

Estradiolul plasmatic

normal > 1100 pmol/l (250 - 300 pg/ml)

dacă > 3000 pmol/l (> 900 pg/ml) există risc de hiperstimulare

Prezenţa mai mult de 3 foliculi preovulatori cu dimensiuni de peste 14 mm diametru.

SCĂDEREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

- reducerea dozei de FSH

- amânarea administrării de hCG (coasting)

- anularea ciclului înainte de administrarea de hCG, dacă există peste 3 foliculi cu diametru mai mare de 16 mm sau peste 6 foliculi cu diametru mai mare de 13 mm, sau dacă nivelul estradiolului este > 3000 pg/ml, (sau se recomandă înlocuirea hCG cu Progesteron pentru susţinerea luteală)

- se poate face reducţie foliculară

EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

Debut: imediat postovulator

Forma uşoară:

- discomfort abdominal

- creştere în greutate

- distensie abdominală uşoară

- ovare de 5 - 8 cm diametru

Conduita terapeutică:

- tratament conservator, simptomatic, ambulator

- hidratare, măsurarea greutăţii şi urmărirea diurezei

- evitarea eforturilor şi a raportului sexual

- administrare de analgetice orale

Forma medie:

- greaţă, vomă, durere abdominală

- dispnee

- distensie abdominală, ascită moderată

- ovare < 12 cm diametru

Conduita terapeutică:

- tratament conservator, simptomatic, ambulator

- hidratare, măsurarea greutăţii şi urmărirea diurezei

- evitarea eforturilor şi a raportului sexual

- administrare de analgetice orale

Forma severă:

- ascită, hidrotorax, distensie abdominală marcată

- hemoconcentraţie, hipovolemie, oligurie

- insuficienţă renală, tromboembolism, ruptură ovariană

Conduita terapeutică:

- spitalizare, monitorizare clinică şi paraclinică

- reechilibrare hidroelectrolitică

- administrare de albumină şi heparină

- prudenţă deosebită în administrarea de diuretice

- paracenteză, toracocenteză

3. Criterii de eficienţă a tratamentului (criterii de maturare foliculară):

Foliculul dominant > 17 mm sau 2 - 3 foliculi > 15 mm

Estradiol > 150 pg/ml/folicul

4. Factori de risc:

- vârstă tânără

- masă corporală redusă

- sindromul ovarelor polichistice

- valoare mare sau rapid crescătoare a estradiolului > 2500 pg/ml

- dezvoltarea a numeroşi foliculi intermediari cu dimensiuni de 10 - 14 mm

- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

VI. Criterii de excludere din tratament:

1. Reacţii adverse:

Hipersensibilitate la substanţa activă sau orice analog structural de GnRH, hormoni peptidici sau oricare dintre excipienţi

Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

2. Co-morbidităţi: Paciente cu afecţiuni renale sau hepatice moderate sau severe

3. Sarcina şi alăptarea

4. Menopauza

VII. Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată

În cazul lipsei de răspuns la tratamentul cu gonadotropi sau a unui răspuns excesiv sau a întreruperii tratamentului de către medicul specialist în cazul apariţiei unei reacţii adverse, tratamentul cu cetrorelixum este reluat la următorul ciclu de tratament în aceleaşi condiţii de prescriere.

Numărul de cicluri de tratament este stabilit de către medicul specialist în funcţie de răspunsul individual al pacientei.

VIII. Prescriptori

Medici specialişti ginecologi, endocrinologi cu aprobarea comisiilor de la nivelul Caselor Judeţene de Asigurări de Sănătate.

COMISIA DE OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII PUBLICE

**#M5**

***PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ACROMEGALIE***

***I. Criterii de diagnostic:***

*1. examen clinic endocrinologic: semne şi simptome de activitate a bolii: hiperhidroza, artralgii, astenie, cefalee, extremităţi în curs de lărgire şi semne date de expansiunea tumorii hipofizare: sindrom neurooftalmic, cefalee, semne de insuficienţă hipofizară etc.*

*2. determinarea hormonului de creştere (GH) în cursul probei de toleranţă orală la glucoză (OGTT) sau GH seric bazal, minim 4 determinări la interval de 4 ore (la pacienţii diabetici)*

*3. determinarea insulin-like growth factor (IGF1) cu referinţă faţă de grupele de vârstă şi sex din România conform standardelor elaborate de centrul care coordonează Programul Naţional de Tumori Endocrine din România.*

*4. imagistica - rezonanţa magnetică nucleară (RMN), tomografie computerizată (CT) hipofizare sau de regiunea suspectată de tumoră*

*5. Anatomopatologie cu imunohistochimie.*

***Diagnosticul pozitiv*** *de acromegalie activă se pune pe baza semnelor clinice şi se certifică prin GH nesupresibil sub 1 ng/ml în cursul OGTT şi IGF1 crescut pentru vârstă şi sex (vezi punctul 3 anterior). În cazul pacienţilor cu diabet zaharat, în loc de OGTT se calculează media/24 h a GH bazal; o valoare peste 2,5 ng/ml confirmă acromegalia activă cu risc crescut pentru complicaţii.*

***Aceste cut-offuri nu se aplică la pacienţii cu vârsta sub 18 ani, la care rezultatele se vor interpreta în funcţie de stadiul pubertar, vârstă şi sex.***

*Există şi cazuri de acromegalie cu discordanţa între GH şi IGF1, ceea ce nu exclude tratamentul bolii.*

***Diagnosticul etiologic*** *se face prin imagistica tumorii hipofizare sau extrahipofizare, care în majoritatea cazurilor este un macroadenom hipofizar (diametru > 1 cm), rareori un microadenom.*

***Diagnosticul de certitudine*** *este cel histopatologic, cu imunohistochimia care evidenţiază celulele somatotrope.*

***II. Tratament***

*1. chirurgia tumorii hipofizare*

*2. tratamentul medicamentos (de scădere a secreţiei de GH, de scădere a IGF1)*

*3. radioterapia hipofizară*

***Tratamentul medicamentos reprezintă prima sau a doua linie de intervenţie terapeutică:***

*a)* ***Agoniştii dopaminergici*** *(bromocriptina, cabergolina). Monoterapia cu cabergolină s-a dovedit a fi eficace la mai puţin de 10% dintre pacienţi.*

*Indicaţii:*

*- când pacientul preferă medicaţia orală - la pacienţi cu nivele mult crescute ale prolactinei şi/sau nivele GH şi IGF-1 modest crescute - ca terapie adiţională la agoniştii de somatostatin la pacienţii parţial responsivi la o doză maximală, în doză de 2 - 4 mg/săptămână.*

*Există dovezi că tratamentul cu doze mari de cabergolină pe perioade lungi de timp sunt asociate cu apariţia disfuncţiilor valvulare cardiace. Deşi la pacienţii care primesc dozele convenţionale din tumorile hipofizare nu s-au găsit valvulopatii, se recomandă ca pacienţii să fie monitorizaţi prin efectuarea de ecocardiografie.*

*b)* ***Analogii de somatostatin*** *(octreotid, lanreotid etc.)*

*c)* ***Antagonistul receptorului de GH (pegvisomant)*** *- este o metodă de tratament de linia a patra. Eficienţa după 1 - 4 ani de tratament este de 62 - 78% din pacienţi, administrat ca monoterapie sau în combinaţie cu un agonist de somatostatin. Este indicat la pacienţii cu niveluri persistent crescute de GH şi IGF-1 în pofida tratamentului maximal cu alte modalităţi terapeutice.*

*Efecte adverse: anomalii ale funcţiei hepatice şi creşterea tumorii (< 2% din pacienţi).*

***PROTOCOL DE PRESCRIERE***

***Indicaţii***

*1. În* ***microadenoamele hipofizare (< 10 mm) şi tumorile hipofizare cu diametrul de 10 - 20 mm****, chirurgia este tratamentul primar. În cazul în care rezecţia nu este completă, se administrează tratament medicamentos conform protocolului (analogi de somatostatin, terapie combinată); dacă efectul este parţial după 6 luni cu doză maximă de tratament medicamentos, se aplică radioterapia şi se continuă tratamentul medicamentos până ce radioterapia are efect (minim 5 ani)*

*2. În* ***tumorile hipofizare mari (peste 20 mm)****, fără sindrom neurooftalmic, la care rata de succes a rezecţiei complete a tumorii este de sub 40%, se începe cu terapie medicamentoasă (analogi de somatostatin).*

*Dacă răspunsul este parţial după 6 luni de tratament cu doza maximă de analog de somato*