

# Progresul în domeniul tehnicilor de reproducere asistată

Anca Burnei,  
Radu  
Vlădăreanu

Clinica  
de Obstetrică-Ginecologie  
Spitalul Universitar  
de Urgență Elias;  
UMF "Carol Davila"  
București

## Abstract

The assisted reproduction techniques represent medical procedures designed to solve the infertility problem. The direct followed result is to obtain a pregnancy through gametes laboratory' manipulation, which involves their putting into contact for fertilization. Furthermore, the direct goal of the infertility treatments is the delivery of a healthy child after birth. Since 1978, when in England was born the first baby through in vitro fertilization, worldwide over 5 million babies have been born as a result of various methods of in vitro fertilization. In present, the statistics reveal that globally are held annually about a million and a half of assisted cycles through various reproductive techniques, which are completed by approximately 350,000 newborns.

**Keywords:** assisted reproduction techniques, pregnancy, in vitro fertilization

## Rezumat

Tehnicile de reproducere asistată reprezintă procedee medicale concepute pentru a oferi tratament la cuplurile ce suferă de infertilitate. Rezultatul direct urmărit este obținerea unei sarcini prin manipularea în laborator a gameților, ceea ce implică punerea lor în contact în vederea fertilizării. Mai mult, în urma tratamentelor pentru infertilitate se aspiră la nașterea unui copil sănătos. Din 1978, anul în care s-a născut primul copil după fertilizare in vitro în Anglia, peste 5 milioane de copii s-au născut în toată lumea în urma aplicării diferitelor procedee de fertilizare in vitro. Datele statistice arată că în prezent, pe plan mondial, se desfășoară anual aproximativ un milion și jumătate de cicluri asistate prin diferite tehnici de reproducere, ce se finalizează cu aproximativ 350.000 de nou-născuți.

**Cuvinte-cheie:** tehnici de reproducere asistată, sarcină, fertilizare in vitro

La nivel mondial, unul din șase cupluri se confruntă cu probleme de infertilitate cel puțin o dată pe durata perioadei reproductive a cuplului. Prevalența actuală a infertilității este estimată la aproximativ 9% la nivel mondial pentru femeile cu vârste cuprinse între 20 și 44 de ani<sup>(1)</sup>. O dată cu dezvoltarea societății moderne, creșterea vârstei partenerului de sex feminin este o cauză din ce în ce mai frecventă care, împreună cu factori ce țin de stilul de viață (fumatul, stresul, greutatea corporală), se adaugă cauzelor clasice de infertilitate.

Tehnicile de reproducere asistată reprezintă procedee medicale concepute pentru a rezolva problema infertilității. Rezultatul direct urmărit este obținerea unei sarcini prin manipularea în laborator a gameților, ceea ce implică punerea lor în contact în vederea fertilizării. Mai mult, în urma tratamentelor pentru infertilitate se aspiră și la nașterea unui copil sănătos. Din 1978, anul în care s-a născut primul copil după fertilizare *in vitro* în Anglia, peste 5 milioane de copii s-au născut în toată lumea în urma aplicării diferitelor procedee de fertilizare *in vitro*. Datele statistice arată că în prezent, pe plan mondial, se desfășoară anual aproximativ un milion și jumătate de cicluri asistate prin diferite tehnici de reproducere, ce se finalizează cu aproximativ 350.000 de nou-născuți<sup>(1)</sup>.

În prezent, tehnicile de reproducere asistată îmbracă două forme: inseminarea artificială și fertilizarea *in vitro*.

Inseminarea artificială presupune prelucrarea în laborator a spermei și introducerea acesteia intrauterin în perioada fertilă. Succesul inseminării artificiale într-o formă incipientă, fără prelucrarea spermei, a fost raportat încă din secolul al XVIII-lea. Secole mai târziu, prepararea spermei pentru inseminare artificială urmărește selectarea spermatozoizilor mobili și activi prin separarea lor de

spermatozoizii imobili, de lichidul seminal și, eventual, de agenți infecțioși, leucocite sau proteine antigenice. Se adaugă o cantitate mică de mediu nutritiv pentru activarea lor. Metodele de preparare au progresat de la spălarea simplă la metoda „swim-up”/„sperm-rise” și la metoda gradientelor de densitate care oferă cea mai bună selecție, în special la pacienții cu spermă de calitate slabă. Aceste metode se pot folosi separat sau în asociere. Se poate utiliza spermă de la partener, proaspătă, de obicei recoltată în ziua inseminării, sau de la donator, spermă congelată din Banca de Spermă. Donatorii anonimi sunt riguros testați în scopul evitării transmiterii unor boli.

Investigațiile cuplului trebuie să cuprindă evaluarea globală, preconcepțională și evaluarea infertilității, având în vedere indicațiile și condițiile necesare pentru inseminarea artificială (permeabilitatea tractului genital feminin, prezența ovulației, un număr adecvat de spermatozoizi mobili, normali morfologic).

Diverse studii clinice au demonstrat că rata de succes a inseminării artificiale crește când procedura este asociată cu stimularea ovariană controlată comparativ cu inseminarea în cadrul unui ciclu natural<sup>(3,4)</sup>. Pentru stimularea ovariană se folosește cel mai adesea clomifenul citrat, dar se pot utiliza și menotropina (hMG), FSH urinar pur sau FSH recombinat pentru o stimulare mai puternică. Scopul este de a obține 3-4 foliculi maturi pentru a crește șansele de succes, dar, asociat acestei tendințe actuale de stimulare ovariană, s-au constatat creșterea ratei de sarcini multiple și asocierea complicațiilor specifice stimulării ovariene, mai des întâlnite în cazul fertilizării *in vitro*.

Rezultatele depind de stabilirea momentului optim al inseminării prin estimarea cât mai precisă a ovulației. Monitorizarea ovulației se poate face ecografic, cu avantajul de a evalua numărul de foliculi ovarieni, sau hormonal.

Declanșarea ovulației se face prin administrarea de gonadotropină corionică (hCG). Inseminarea se face de obicei în ziua estimată a ovulației sau în ziua precedentă. Cu toate că se pot face două inseminări la interval de 24 de ore, nu s-au constatat creșteri semnificative ale ratei de succes în această practică atunci când momentul inseminării unice este ales corect.

Rata de succes a inseminării artificiale este apreciată la 5-20% la un ciclu<sup>(4)</sup>. Asocierea superovulației prin stimulare ovariană controlată poate aduce șansele spre limita superioară, la 15-20%, dar favorizează apariția unei sarcini multiple în 10-25%<sup>(5)</sup>. Avortul spontan, riscul de sarcină ectopică și prognosticul fetal sunt similare sarcinilor spontane.

Fertilizarea *in vitro* presupune prelucrarea în laborator atât a spermei, cât și a ovocitelor, fertilizarea în laborator și cultivarea *in vitro* a embrionilor, iar ulterior transferul acestora în organismul matern. Termenul de fertilizare *in vitro* are o accepțiune globală, reunind toate procedeele care parcurg aceste etape. În ultimul deceniu, s-au dezvoltat diferite procedee sau variante tehnice, de la metode de fertilizare, tehnici de micromanipulare, până la procedee de conservare, programe de donare sau mamă surogat.

Unele procedee elaborate pe parcursul evoluției tehnicilor de reproducere asistată nu se mai utilizează de rutină, dar își pot demonstra beneficiile în anumite situații specifice. Aceste variante de concepție asistată sunt reprezentate de GIFT (Gamete Intrafallopian Transfer), ZIFT (Zygote Intrafallopian Transfer), PROST (Pronuclear Stage Transfer), TET (Tubal Embryo Transfer).

În cadrul fertilizării *in vitro* se recurge la stimularea ovariană controlată sau hiperstimularea ovariană controlată, pentru a obține o superovulație în condițiile controlării momentului ovulator. Scopul stimulării ovariene este de a permite recoltarea unui număr suficient de ovocite astfel încât, în urma proceselor de fertilizare și diviziune celulară, să se obțină cel puțin 2-3 embrioni de bună calitate pentru embriotransfer. Pentru a crește șansele de succes au fost dezvoltate diferite regimuri de stimulare ovariană, folosind clomifen citrat, menotropine, FSH purificat sau recombinat genetic, GnRH pulsatil sau combinații ale acestora. Un progres semnificativ a fost realizat prin introducerea în protocoalele de stimulare a analogilor de GnRH care desensibilizează hipofiza și previn descărcarea prematură de LH. Astfel, prin protocoalele lungi, scurte sau ultrascurte cu analogi de GnRH se realizează un mai bun control al stimulării, prevenirea ovulației premature și o rată mai mare de sarcini<sup>(5,7)</sup>. Ulterior, au fost introduși și antagoniștii de GnRH, cu aceleași efecte. Pentru maturarea finală a ovocitelor și declanșarea ovulației se utilizează hCG sau, mai recent, LH recombinat.

Variațiile individuale ale răspunsului la stimularea ovariană cu FSH este o problemă larg răspândită, cu implicații clinice și economice. Categoria „poor responders” reunește pacientele care necesită o doză crescută de FSH pentru a obține un număr suficient de ovocite, în timp ce termenul „high responders” se referă la pacientele care produc un număr mare de ovocite mature, cu riscul de a dezvolta sindromul de hiperstimulare ovariană la administrarea

unei doze reduse de FSH<sup>(7)</sup>. Studii clinice indică faptul că polimorfismul receptorilor gonadotropici influențează rezultatul obținut prin hiperstimulare ovariană<sup>(15)</sup>. De aceea, identificarea polimorfismului receptorilor FSH înainte de inițierea tratamentului pentru stimulare ovariană ar putea permite stabilirea dozei optime de start pentru FHR recombinat încă de la primul ciclu de stimulare. Astfel, s-ar preveni anularea ciclului de stimulare, ca urmare a unui răspuns prea slab sau prea puternic, iar riscul de apariție al sindromului de hiperstimulare ovariană ar putea fi redus.

Sindromul de hiperstimulare ovariană (SHSO) este cea mai redutabilă complicație a stimulării ovariene practicate în cadrul fertilizării *in vitro*. Mecanismul declanșator este reprezentat de creșterea bruscă a permeabilității vasculare cu apariția acumulărilor lichidiene în cel de-al treilea compartiment, în special în cavitatea peritoneală. Astfel se produce o scădere marcată a volumului intravascular și hemoconcentrație, cu posibilitatea de a progresa către insuficiență renală, șoc hipovolemic, episoade tromboembolice, sindrom de detresă respiratorie acută și chiar deces. Date statistice din SUA raportează o incidență de 25% a formei ușoare, respectiv 0,1-0,2% din toate ciclurile FIV pentru forma severă a SHSO<sup>(7)</sup>. Societatea Europeană de Reproducere Umană și Embriologie raportează o incidență medie de 0,5% din toate ciclurile FIV desfășurate în țările europene<sup>(1)</sup>.

La începuturile fertilizării *in vitro*, recoltarea ovocitelor s-a făcut pe cale laparoscopică sau prin puncție transabdominală sau transvezicală. În prezent, se utilizează aproape exclusiv puncția transvaginală ghidată ecografic. După aspirația foliculară, se identifică complexe ovocit-cumulus și se separă de lichidul folicular. Ovocitele rezultate după superovulație sunt în diferite stadii de maturare, dar, pentru a fi fecundat, ovocitul trebuie să fie matur, în stadiul de metafază II (după expulzia primului globul polar). Maturarea ovocitelor *in vitro* este o procedură experimentală care, în prezent, se poate efectua în centre specializate. Această tehnică presupune recoltarea ovocitelor, în cadrul ciclurilor nestimulate cu LH sau hCG, și, ulterior, maturarea lor în laborator din stadiul de veziculă germinală, prin meioza I, în stadiul de metafază II<sup>(12)</sup>.

În ceea ce privește patologia masculină, în cazul pacienților azoospermici, s-au dezvoltat o serie de tehnici de recoltare a spermatozoizilor din epididim sau testicul: aspirație epididimară microchirurgicală (MESA) sau percutanată (PESA), biopsie testiculară chirurgicală (TESE) sau biopsie testiculară percutanată prin aspirație (TESA). În azoospermia obstructivă, șansele de recoltare a unui număr suficient de spermatozoizi sunt mari și se poate folosi o tehnică mai puțin invazivă, precum aspirația percutanată sau biopsia percutanată cu ac. Rezultatele FIV nu vor fi influențate de durata obstrucției sau de motilitatea spermatozoizilor atât timp cât în urma recoltării se obțin spermatozoizi viabili<sup>(10)</sup>. În azoospermii de alte cauze poate fi nevoie de biopsie testiculară deschisă, cu recoltare din mai multe locuri.

Prepararea spermei, proaspătă sau congelată, se face prin aceleași metode de bază folosite pentru inseminarea artifi-

ală (spălare, swim-up, gradienti de densitate), tehnici swim-down sau swim-over, eventual combinații ale acestora.

Inseminarea ovocitelor cu spermă în vederea fertilizării se face pe scară largă, în principal prin două tehnici: fertilizarea *in vitro* standard (FIV standard) și injectarea spermatozoidului în citoplasma ovocitului (ICSI).

Fertilizarea *in vitro* standard este o tehnică folosită încă din primii ani, astfel acumulându-se experiența considerabilă a trei decenii de practică. În prezent este aplicată în circa o treime dintre toate ciclurile FIV<sup>(1)</sup>. Tehnica presupune punerea în contact a unui ovocit cu un anumit număr de spermatozoizi (50.000-100.000 spermatozoizi mobili), urmând ca fertilizarea să se producă spontan. Aceasta este confirmată, după un interval de 16-18 ore, prin eliberarea celui de-al doilea globul polar și formarea a doi pronuclei.

Un pas important l-a reprezentat dezvoltarea tehnicilor de micromanipulare a gameților pentru a facilita procesul de fecundare. Aceste tehnici au fost introduse după 1990, ca urmare a ratelor foarte scăzute de fertilizare asociate patologiei masculine severe, precum și eșecului total de fertilizare întâlnit în unele cazuri de FIV standard. „Partial zona dissection” (PZD) a fost prima tehnică introdusă și constă în crearea unei deschideri în zona pellucidă, facilitând astfel accesul spermatozoidului în spațiul perivitelin. Ulterior a fost introdusă tehnica denumită „subzonal sperm injection” (SUZI), care constă în injectarea spermatozoidului sub zona pellucidă a ovocitului. Ratele de succes evaluate prin numărul de sarcini obținute și de nou-născuți au fost foarte scăzute atât pentru PZD, cât și pentru SUZI, descurajând folosirea lor pe scară largă<sup>(11)</sup>.

Introducerea tehnicii ICSI de un grup de cercetători belgieni a revoluționat managementul infertilității de cauză masculină, făcând posibilă fertilizarea chiar și atunci când spermatozoidii disponibili erau foarte puțini sau aveau defecte ale enzimelor implicate în fecundare. În anul 1992 au fost raportate primele sarcini obținute în urma injectării spermatozoidului în citoplasma ovocitului (ICSI). În prezent, ICSI se practică pe scară largă în multe centre pentru a crește rata globală de fertilizare a ovocitelor, și anume în circa două treimi dintre toate ciclurile FIV<sup>(12)</sup>.

Cultivarea embrionilor se face în condiții speciale, utilizând medii de cultură cât mai apropiate de mediul natural matern. În prezent se preferă mediile secvențiale, diferite în funcție de stadiul embrionar. În general, embrionii se cultivă pentru 48-72 de ore, dar se pot cultiva și până la stadiul de blastocist (5-6 zile), în scopul unei mai bune selecții a embrionilor, cu o rată de implantare mai bună, și pentru a realiza embryo-transferul cât mai aproape de ziua implantării. Cu toate acestea, ratele de fertilizare și de nou-născuți pentru aceste două variante temporale de embryo-transfer nu diferă semnificativ<sup>(13)</sup>.

Având în vedere rata mică de implantare a embrionilor, transferul mai multor embrioni în același timp a crescut considerabil șansele de a obține sarcina și, ulterior, șansele unei nașteri cu unul sau mai mulți feți vii. O consecință firească a acestei practici a fost creșterea incidenței sarci-

nilor multiple. Patologia obstetricală și perinatală aferentă acestor sarcini multiple justifică tendința actuală de reducere a numărului de embrioni pe embryo-transfer. Dacă totuși apar sarcini cu mai mult de doi embrioni se poate apela la reducția embrionară prin injectarea intracardiac sau intratoracic, sub ghidaj ecografic, a unei substanțe de tipul clorurii de potasiu. Această opțiune, deși justificată medical, poate aduce cuplul în fața unei dileme, necesitând consiliere atât asupra implicațiilor etice, cât și asupra principalelor riscuri asociate, și anume pierderea sarcinii și nașterea prematură<sup>(14)</sup>.

Crioconservarea embrionilor, spermei, țesutului testicular și, mai recent, a ovocitelor sau a țesutului ovarian a permis realizarea reproducerii în anumite condiții speciale, aducând reale beneficii pentru tratamentul infertilității. Astfel au fost mărite șansele reproductive în cazul pacienților tineri supuși unor tratamente chirurgicale sau chimioterapice sau prin utilizări multiple ale unor gameți sau embrioni obținuți în cadrul unei singure intervenții. Conservarea spermei cu bune rezultate și posibilitatea ulterioară de a o folosi pentru procedee simple de inseminare artificială au condus la dezvoltarea pe scară largă a băncilor de spermă. Acestea le permit pacienților să își stocheze propria spermă, dar au și rolul de a furniza spermă de la donatori. Indiferent de metoda utilizată, crioconservarea este grevată de pierderi semnificative de embrioni, iar rata de sarcini după embryo-transfer cu embrioni congelați este mai mică decât în cazul embrionilor proaspeți<sup>(5)</sup>.

Programele de donare de gameți sau embrioni s-au dezvoltat rapid, odată cu răspândirea fertilizării *in vitro*. Donarea de ovule poate reprezenta o soluție a infertilității în cazul unei patologii ovariene severe, al unor afecțiuni genetice transmisele sau în cazul menopauzei. Donarea de embrioni implică de obicei cuplurile care, după ce au obținut numărul dorit de copii, aleg să doneze embrionii care au rămas conservați. Fertilizarea *in vitro* a permis și posibilitatea utilizării mamei surrogat pentru cuplurile în care infertilitatea este dată de absența uterului sau malformații congenitale ale uterului ce nu permit menținerea sarcinii. Datorită aspectelor psihologice și etice implicate în aceste cazuri, dar și a experienței anterioare, în majoritatea țărilor europene sunt interzise programele FIV cu mamă surrogat<sup>(5)</sup>.

În ultimul deceniu s-au dezvoltat și metodele de diagnostic genetic preimplantare prin analiza genetică a embrionilor. Astfel, se pot alege pentru embryo-transfer doar embrionii sănătoși. Din 1990, când a fost înregistrat primul succes, în cazul unui cuplu cu risc de a avea copii cu fibroză chistică, tehnica a evoluat și permite un diagnostic genetic rapid și precis. Pentru diagnostic se folosește material genetic obținut prin biopsie de globuli polari sau blastomere<sup>(20)</sup>. Prin această metodă se pot testa anomalii autozomal recesive sau dominante, anomalii legate de sex, aneuploidii sau translocății și, mai recent, se pot testa embrionii pentru compatibilitate în sistem HLA. În acest context, dacă selecția sexului în anumite boli genetice este justificată medical, selecția sexului pentru rațiuni nemedicale ridică motive de îngrijorare.

Deși în fază experimentală, unele tehnici noi de micromanipulare au dat deja rezultate. Printre aces-

tea se numără transferul de citoplasmă din ovocitele donate către ovocitele primitoare pentru a îmbunătăți dezvoltarea embrionară; în 1997 a fost raportat primul nou-născut în urma aplicării acestui procedeu<sup>(16)</sup>. În această categorie se încadrează și reconstituirea zigoților cu număr anormal de pronuclei și multiplicarea embrionilor disponibili pentru embryo-transfer prin secționare sau transfer nuclear embrionar în ovocite enucleate.

Ultimele patru decenii au adus schimbări radicale în tratamentul infertilității. Mai mult, dacă progresul rapid înregistrat în ultimul deceniu în domeniul reproducerii asistate va fi susținut, perspectivele dezvoltării în această direcție ar putea revoluționa practica medicală curentă. Dezvoltarea de noi tehnici de reproducere asistată ar putea permite cazurilor de infertilitate, care astăzi par imposibil de soluționat, să își îndeplinească visul de a avea un nou membru al familiei mai repede decât credeam. ■

## Bibliografie

1. www.eshre.eu
2. Verhulst S.M., Cohlén B.J., Hughes E., Te Velde E., Heineman M.J. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Oct 18;(4):CD001838.
3. Almeida J.P., Pínelo S., Serra H., Barbosa A., Felgueira E., Pires I., Tavares A. Controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination: an actual therapy? Rev Bras Ginecol Obstet. 2011 Nov;33(11):341-7.
4. Ginsburg E.S., Barbieri R.L., Barrs V.A. Procedure for intrauterine insemination. UpToDate, feb 2013.
5. Draceá L. Ghid practic de reproducere asistată. Ed. Celsius, 2006, 122.
6. Zafar M., Jameel T., Abdullah K.N. Impact of Intrauterine Insemination as first line treatment of subfertility. J Pak Med Assoc. Vol. 57, No. 3, 133-136. March 2007.
7. Paulson R., Barbieri R., Barrs V. In vitro fertilization UpToDate, feb 2013.
8. Fauser B.C., Devroye P., Macklon N.S. Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. Lancet. 2005 May 21-27;365(9473):1807-16.
9. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 2008;90:S 188-93.
10. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society for Male Reproduction and Urology. The management of infertility due to obstructive azoospermia. Fertil Steril 2008;90:S 121-4.
11. Devroye P., Van Steirteghem A. A review of ten years experience of ICSI. Human Reproduction Update, Vol.10, No.1 pp. 19-28, 2004.
12. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for assisted reproductive Technology. In vitro maturation: a committee opinion. Fertil Steril 2013 article in press.
13. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for assisted reproductive Technology. Blastocyst culture and transfer in clinical-assisted reproduction: a committee opinion. Fertil Steril 2013;99:667-72.
14. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Multiple gestation associated with infertility therapy: an American Society for Reproductive Medicine Practice Committee opinion. Fertil Steril 2012;97:825-34.
15. Sheikhh M.H., Eftekhari M., Kalantar S.M. Investigating the association between polymorphism of follicle-stimulating hormone receptor gene and ovarian response in controlled ovarian hyperstimulation. Journal of Human Reproductive Sciences, 2011, vol.4, no 2, pp. 86-90.
16. <http://www.ivf-worldwide.com/ivf-history.html>
17. Bras M., Lens J.W., Piederiet M.H., Rijnders P.M., Verveld M., Zeilmaker G.H. Ivf lab. Laboratory aspects of in-vitro fertilization. Ed. N.V. Organon, 1996, 295.
18. Gardner D. In Vitro Fertilization. A Practical Approach. Informa healthcare, 485.
19. Miller K., Barbieri R.L., Barrs V.A. Intracytoplasmic sperm injection. UpToDate, ian. 2013.
20. Schattman G., Wilkins-Haug L., Barrs V.A. Preimplantation genetic screening (PGS) for aneuploidy. UpToDate, feb. 2013.

Reclamă GR02(02)0201 ▼

**Tuse?**

**Siropul STODAL® este un medicament homeopatic pentru tratamentul simptomatic al tusei.**

**Denumirea comercială a medicamentului:** STODAL®, sirop. **Compoziția calitativă și cantitativă:** 100 g sirop conțin Anemone pulsatilla 6 CH 0,95 g, Rumex crispus 6 CH 0,95 g, Bryonia dioica 3 CH 0,95 g, Ipecacuanha 3 CH 0,95 g, Spongia tosta 3 CH 0,95 g, Sticta pulmonaria 3 CH 0,95 g, Antimonium tartaricum 6 CH 0,95 g, Myocardium 6 CH 0,95 g, Coccus cacti 3 CH 0,95 g, Drosera TM 0,95 g. **Indicații terapeutice:** Tratamentul simptomatic al tusei. **Doze și mod de administrare:** **Adulți:** doza recomandată este de 1 lingură de sirop de 3 până la 5 ori pe zi. **Copii:** doza recomandată este de 1 linguriță de sirop de 3 până la 5 ori pe zi. **Contraindicații:** Hipersensibilitate la oricare dintre componentele produsului. **Atenționări și precauții speciale:** O lingură de sirop (20 ml) conține: 11,25 g zahăr și 0,2 g alcool. O linguriță de sirop (5 ml) conține: 3,75 g zahăr și 0,065 g alcool. Înainte de a prescrie un tratament antitusiv, se recomandă stabilirea corectă a etiologiei și a unui tratament etiologic specific. Dacă tusea persistă la administrarea mai multor doze uzuale de antitusiv se recomandă reevaluarea situației clinice. **Numărul autorizației de punere pe piață:** 4607/2004/01. **Data autorizării:** August 2004 **Data revizuirii textului:** Septembrie 2008. Medicament eliberat fără prescripție medicală. Pentru informații suplimentare consultați rezumatul caracteristicilor produsului, disponibil la cerere. **Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.**