Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 45, cod (A16AX03): DCI NATRII PHENYLBUTYRATE

1. Indicaţii terapeutice

Natrii Phenylbutyrate este indicat ca adjuvant în tratamentul cronic al tulburărilor ciclului ureic, incluzând: deficienţa de carbamil-fosfat-sintetază (CPS1), ornithin-transcarbamilază (OTC), argininosuccinat-sintetază (ASS), argininosuccinat-liaza (ASL), arginaza 1 (ARG1), N-acetilglutamat-sintaza (NAGS) asociată cu deficitul în N-acetil-glutamat (NAG), activator esențial al CPS1 și al transportorului mitocondrial de ornitină/citrulina (ORNT1).

Doze şi mod de administrare

Doza totală zilnică de fenilbutirat de sodiu utilizată în practica clinică este de:

- 450 - 600 mg/kg/zi la copii cu greutate sub 20 kg.
- 9,9 - 13,0 g/m2/zi la copii cu greutate peste 20 kg, adolescenţi şi adulţi.

Doza zilnică trebuie ajustată pentru fiecare pacient, în funcţie de toleranţa pacientului la proteine şi de aportul zilnic de proteine necesare creșterii și dezvoltării.

2. Criterii de tratament

Diagnosticul unei tulburări a ciclului ureic are drept criteriu esențial hiperamoniemia.

Diagnosticul acestor deficiente este suspectat clinic la nou născut, după introducerea alimentației proteice și se manifestă prin refuzul alimentației, vărsături, tahipnee, letargie, convulsii, comă. La sugar și copilul mic, manifestările clinice obișnuite sunt: vărsăturile, confuzia mentală, ataxia, agitația, iritabilitatea, alternând cu perioade de lentoare, letargie, somnolență, comă. Diagnosticul clinic este susținut de testarea aminoacizilor plasmatici și urinari. Confirmarea diagnosticului se face prin testare genetică moleculară (punerea in evidenta a mutației specifice fiecărei deficiente).

Tratamentul este indicat în toate formele cu *debut neonatal* (deficit enzimatic complet manifestat în primele 28 de zile de viaţă) și, de asemenea, la pacienţii cu *debut tardiv* al bolii (deficit enzimatic parțial, manifestat după prima lună de viaţă).

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat în echipă multidisciplinară (neonatolog, genetician, pediatru, neurolog, biochimist, farmacist, nutriționist).

Utilizarea Natrii Phenylbutyrate sub formă de comprimate este indicată la adulţii şi la copiii capabili să înghită comprimate. Natrii Phenylbutyrate granule este indicat pentru sugarii, copiii care nu sunt capabili să înghită comprimate şi pentru pacienţii cu disfagie.

3. Monitorizare terapeutică: concentraţiile plasmatice de amoniac, arginină, aminoacizi esenţiali (în special aminoacizi cu lanţ ramificat), carnitină şi proteine serice trebuie menţinute în limite normale. Glutamina plasmatică trebuie menţinută la niveluri mai mici de 1000 μmol/l.

Abordarea terapeutică nutriţională: tratamentul cu Natrii Phenylbutyrate trebuie asociat cu o dietă cu conţinut redus de proteine şi în unele cazuri, cu suplimente de aminoacizi esenţiali şi de carnitină.

La pacienţii diagnosticaţi cu deficit *neonatal* de carbamil-fosfatază sau ornitin-transcarbamilază este necesară suplimentarea cu citrulină sau arginină în doze de 0,17 g/kg/zi sau 3,8 g/m2/zi.

Suplimentarea cu arginină în doze de 0,4 - 0,7 g/kg/zi sau 8,8 - 15,4 g/m2/zi este necesară la pacienţii diagnosticaţi cu deficit de ASS sau ASL.

Dacă este indicată suplimentarea calorică, se recomandă utilizarea unui produs fără proteine.

Doza totală zilnică trebuie divizată în cantităţi egale şi administrată la fiecare masă principală (de exemplu de trei ori pe zi). Comprimatele de Natrii Phenylbutyrate trebuie administrate cu cantităţi mari de apă.

In timpul tratamentului se vor urmari atent posibile:

- scăderi ale valorilor serice ale potasiului, albuminei, proteinelor totale şi fosfatului.
- creşteri ale valorilor serice ale fosfatazei alcaline, transaminazelor, bilirubinei, acidului uric, clorului, fosfatului şi sodiului.
- creştere ponderală.

4. Contraindicaţii

- Sarcina.
- Alăptarea.
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

5. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Comprimatele de Natrii Phenylbutyrate nu trebuie utilizate la pacienţii cu disfagie datorită riscului potenţial de ulceraţie esofagiană în cazul în care comprimatele nu ajung destul de rapid în stomac.

Fiecare comprimat de Natrii Phenylbutyrate conţine 62 mg (2,7 mmol) de sodiu, echivalenţi cu 2,5 g (108 mmol) de sodiu la 20 g de fenilbutirat de sodiu, care reprezintă doza zilnică maximă. În consecinţă Natrii Phenylbutyrate S trebuie utilizat cu atenţie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă sau insuficienţă renală gravă, şi în stările clinice în care apar retenţie de sodiu şi edeme.

Deoarece metabolismul şi excreţia fenilbutiratului de sodiu se desfăşoară la nivelul ficatului şi rinichilor, Natrii Phenylbutyrate trebuie utilizat cu grijă la pacienţii cu insuficienţă hepatică sau renală.

Potasiul seric trebuie monitorizat în timpul terapiei deoarece excreţia renală a fenilacetil-glutaminei poate provoca pierderi urinare de potasiu.

Encefalopatia hiperamoniemică poate apare la unii pacienţi, chiar şi în timpul terapiei.

Natrii Phenylbutyrate nu este recomandat pentru tratamentul hiperamoniemiei acute, care reprezintă o urgenţă medicală.

6. Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Administrarea concomitentă a probenecidului poate afecta excreţia renală a produsului de conjugare al fenilbutiratului de sodiu.

Au fost publicate lucrări potrivit cărora hiperamoniemia este indusă de haloperidol şi valproat. Corticosteroizii pot induce catabolismul proteinelor din organism, crescând astfel concentraţiile amoniacului plasmatic.

Se recomandă controlul mai frecvent al concentraţiilor plasmatice ale amoniacului în cazul utilizării unor astfel de medicamente.

7. Reacţii adverse

Tulburări hematologice şi limfatice

Frecvente: anemie, trombocitopenie, leucopenie, leucocitoză, trombocitemie

Mai puţin frecvente: anemie aplastică, echimoză

Tulburări metabolice şi de nutriţie

Frecvente: acidoză metabolică, alcaloză, inapetenţă

Tulburări psihice

Frecvente: depresie, irascibilitate

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: sincopă, cefalee

Tulburări cardiace

Frecvente: edem

Mai puţin frecvente: aritmie

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: dureri abdominale, vărsături, greaţă, constipaţie, disgeuzie

Mai puţin frecvente: pancreatită, ulcer gastric, hemoragie rectală, gastrită

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat

Frecvente: erupţii cutanate, mirosul anormal al pielii

Tulburări renale şi ale căilor urinare

Frecvente: acidoza tubulară renală

Tulburări ale aparatului genital şi sânului

Foarte frecvente: amenoree, menstruaţie neregulată

8. Durata tratamentului

Tratamentul cronic cu fenilbutirat de sodiu trebuie administrat toată viața (sau până la realizarea transplantului de ficat).

Întreruperea tratamentului se face numai în situația în care apar reacții adverse severe.

9. Prescriptori: medicii din specialitatea endocrinologie si pediatrie.