

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 6, cod (CI01I-HTP): HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PULMONARĂ: SILDENAFILUM, BOSENTANUM, AMBRISENTANUM, MACITENTANUM, RIOCIGUAT

Hipertensiunea pulmonară la copil este o problemă importantă de sănătate publică și în România, iar subgrupul hipertensiunii pulmonare secundare bolilor cardiace congenitale este potențial curabil, până la un anumit moment dat în cursul evoluției, existând posibilitatea corecției chirurgicale a malformației cardiace și în consecință, de dispariție a hipertensiunii pulmonare. Cu toate acestea, dacă momentul operator a fost depășit deoarece pacientul a fost tardiv diagnosticat, hipertensiunea pulmonară poate chiar pune în pericol viața pacientului, fiind o afecțiune devastatoare.

Având în vedere aceste aspecte, este necesară terapia hipertensiunii pulmonare preoperator pentru a putea face posibilă corecția chirurgicală tardivă, dar și pe o durată de timp postoperator. E posibil ca tratamentul hipertensiunii pulmonare să fie necesar toată viața. Există grupul de pacienți cu malformații cardiace neoperabile, complicate cu hipertensiune pulmonară care nu se corectează la vasodilatatoare pulmonare, și care vor necesita tratament oral al hipertensiunii pulmonare pentru tot restul vieții.

Medicație vasodilatatoare pulmonară specifică avansată în terapia HTAP la copil:

- Inhibitori de fosfodiesterază 5(PDE-5i): Sildenafilum (IIa/B), Tadalafil (IIa/B)
- Antagoniști ai receptorilor endotelinei (ARE): Bosentanum (IIa/C), Ambrisentanum (IIa/C), Macitentanum (IIb/C)
- Analogi de prostaciclina: Epoprostenol (I/B), Treprostinil sc/iv (IIb/C, IIa/C), Treprostinil inhal (IIb/C), Iloprost inhal (IIa/C)
- Riociguat, stimulator solubil al guanilat-ciclazei, (IIb/C)
- Medicatie vasodilatatoare pulmonară – în studiu Selexipag (IIb/C)

Medicația utilizată pentru terapia țintă în hipertensiunea arterială pulmonară pediatrică existentă în prezent în cadrul Programului Național pentru HTP include: Sildenafilum (PDE-5i), Bosentanum (ARE) și Macitentanum, aprobate de Agenția Europeană pentru Medicamente pentru uz pediatric.

Conform recomandărilor grupului de lucru pediatric elaborate la al 5-lea WSPH în 2013 și actualizate în 2018, algoritmul terapeutic cuprinde:

Recomandări pentru pacienții pediatrici cu HTAP aplicabil pentru HTAPI și HTAPE:

- TAV pozitiv: Blocanți canale Ca po (IIa/C)
- TAV negativ:
 - risc scăzut sau intermediar: PDE-5i sau ARE (oral), luarea în considerare a terapiei combinate (inițial sau secvențial); poate fi asociată cu agonisti de prostaciclina po sau inhalator
 - risc înalt: Epoprostenol (iv) sau Treprostinil (iv/sc); luarea în considerare a terapiei combinate precoce (agonist de prostaciclina + PDE-5i oral + ARE oral). Atriaseptostomia (+/- implantarea unui device) – poate fi luată în considerare la pacienții clasa funcțională NYHA III și IV, cu sincope repetate și terapie medicală combinată ca ”bridge to transplant” (IIbC) (contraindicații: PmAP > 20mmHg, SaO2 repaus < 90%, IC dreaptă severă, pacienții cu moarte iminentă (III C)). Șuntul Potts – anastomoză chirurgicală între

artera pulmonară stângă și aorta descendentă "bridge to transplant" în cazurile selectate (IIb C)

Recomandări pentru evaluarea și managementul HTP la copiii cu BCC (HTAP-BCC, HTAP-BVPH)

- copiii cu HTAP-BCC și sunt stâng-drept semnificativ hemodinamic, insuficiență cardiacă congestivă (congestie pulmonară), falimentul creșterii și $\text{SaO}_2 > 95\%$ (extremitățile inferioare) pot beneficia de tratament chirurgical pentru corecția șuntului cardio-vascular în perioada de sugar (crizele de HTP în perioada perioperatorie pot apărea);
- copiii cu BCC și defecte simple (DSV, CAP) care au depășit timingul chirurgical sau acei pacienți care nu îndeplinesc criteriile menționate anterior (insuficiență cardiacă congestivă/congestie pulmonară, falimentul creșterii, $\text{SaO}_2 > 95\%$ la extremitățile inferioare), în mod particular copiii cu șunt și cianoză, au indicație de cateterism cardiac înainte de orice decizie terapeutică
 - copiii cu $\text{RVPi} < 6 \text{ UW/m}^2$ și $\text{RVP/RVS} < 0.3$ în absența factorilor de risc adiționali – eligibili pentru tratamentul chirurgical/interventional
 - copiii cu $\text{RVPi} \geq 6 \text{ UW/m}^2$ și $\text{RVP/RVS} \geq 0.3$ - trebuie efectuat TAV
 - copiii cu $\text{RVPi} 6\text{-}8 \text{ UW/m}^2$ (zona gri) – evaluați individual în centre terțiare
 - abordarea terapeutică treat-to-close (treat-and-repair) = se indică terapie vasodilatatoare pulmonară specifică cu 1-2 agenți medicamentoși vasodilatatori pulmonari în doze maxime, urmată de închiderea parțială sau totală a defectului
 - trebuie luată în considerare la pacienții selectați cu șunt pre sau post-tricuspidian (DSA, DSV, CAP) aflați în zona gri ($\text{RVPi} 6\text{-}8 \text{ UW/m}^2$), și, în mod particular, chiar și în cazul unor copiii cu HTAP cu $\text{RVPi} > 8 \text{ UW/m}^2$, cu scopul de a reduce $\text{RVPi} < 8 \text{ UW/m}^2$
 - în evoluție, după inițierea terapiei vasodilatatoare pulmonare specifice, se reevaluează (în cazurile selectate) hemodinamica pulmonară prin repetarea cateterismului cardiac (în general după 6 luni de la inițierea terapiei vasodilatatoare pulmonare). În cazurile selectate, la care parametri hemodinamici invazivi se ameliorează ($\text{RVPi} < 6 \text{ UW/m}^2$, $\text{RVP/RVS} < 0.3$) se indică închiderea defectului (parțială sau totală)
 - după închiderea defectului (parțială sau totală) se recomandă continuarea tratamentului vasodilatator pulmonar; acești pacienți trebuie să fie evaluați pe termen lung în centre terțiare, și să fie reevaluați hemodinamic prin metode non-invazive și/sau invazive, pentru evaluarea evoluției HTP (RVP) după închiderea șuntului în vederea managementului terapeutic medicamentos
 - un defect cardio-vascular (DSA, DSV, CAP), în general nu trebuie corectat dacă $\text{RVPi} > 8 \text{ UW/m}^2$ la grupa de vârstă pediatrică
- pacienții cu sdr Eisenmenger sunt de regulă inoperabili indiferent de vârstă, exceptând transplantul cord-plămân (intervenție care nu se practică în România încă, este extrem de costisitoare și leagă practic pacientul de spital asigurând o supraviețuire în medie de 10 ani (conform datelor din literatură)). Terapia HTAP- specifică în monoterapie (PDE-5i sau ARE) sau terapia combinată (inițială sau secvențială) este sigură și benefică, având ca scop îmbunătățirea clasei funcționale. În cazul în care se optează pentru monoterapie: Bosentanum (ARE) e terapia de primă linie.

Recomandări pentru evaluarea și managementul HTP asociate bolilor cardiace congenitale complexe cu fiziologie de ventricul unic

- copiii cu anastomoză cavo-pulmonară totală și BVPH (GTPmediu > 6mmHg)-terapia vasodilatatoare pulmonară țintă (PDE-5i, ARE) trebuie luată în considerare pentru ameliorarea simptomelor (creșterea capacității de efort)

Recomandări pentru hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului și hipertensiunea pulmonară asociată displaziei bronhopulmonare:

- Sildenafilum po reprezintă terapia rezonabilă, în special în absența NO
- Sildenafilum iv este o terapie rezonabilă, în special la pacienții critici
- Sildenafilum iv este eficient în sevrajul NO, inclusiv la pacienții cu hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului
- dozele mici de Sildenafil sunt rezonabile la copiii cu HTP asociată cu DBP (număr mic de studii)

I. SILDENAFILUM ȘI BOSENTANUM

A. COPII

Criterii de includere și monitorizarea tratamentului

- grupa de vârstă 0 - 18 ani;
- malformații cardiace congenitale cu șunt stânga-dreapta care sunt complicate cu hipertensiune pulmonară cu rezistențe pulmonare vasculare crescute, reactive la testul vasodilatator;
- sindrom Eisenmenger;
- malformațiile cardiace congenitale complexe de tip ventricul unic și anastomozele cavo-pulmonare, cu creșterea presiunii în circulația pulmonară;
- hipertensiunea pulmonară idiopatică;
- hipertensiunea porto-pulmonară
- displazia bronho-pulmonară
- necesitatea dispensarizării la 3 luni a acestor pacienți.

Tratamentul cu SILDENAFILUM:

- Inițierea tratamentului impune urmărirea funcției renale, a celei hepatice, testul de mers de 6 minute (la pacienții care se pretează la efectuarea acestui test având în vedere grupa de vârstă, afecțiunea cardiacă), examen fund de ochi pentru depistarea retinitei pigmentare (administrat cu precauție).
- Pacienții sunt reevaluați din 3 în 3 luni după inițierea terapiei, din punct de vedere clinic, biologic, ecocardiografic și therapeutic, în vederea creșterii progresive a dozei de Sildenafilum dacă este necesar și pentru depistarea eventualelor efecte adverse.
- După 6 luni de tratament se repetă explorarea hemodinamică invazivă în vederea determinării rezistențelor vasculare pulmonare și stabilirii indicației de corecție chirurgicală.
- La pacienții cu indicație de corecție chirurgicală se va continua în perioada postoperatorie tratamentul cu Sildenafilum timp de 6 luni, după care pacientul se reexploarează hemodinamic. În cazul în care rezistențele vasculare pulmonare sunt normale, se va sista tratamentul. Persistența RVP crescute impune continuarea tratamentului vasodilatator pulmonar pe toată durata vieții, singur sau în combinație.

Tratament cu BOSENTANUM:

- Inițierea tratamentului cu Bosentanum se face cu ½ din doza terapeutică în funcție de greutatea corporală, care se va administra în două prize, timp de 1 luna, după care se

reevalueaza pacientul clinic, echocardiographic si prin monitorizarea probelor hepatice; daca raspunsul este bun la tratament iar probele hepatice sunt normale, se poate creste doza la doza terapeutica, cu reverificarea peste 1 luna a probelor hepatice. Daca si de aceasta data probele sunt normale, poate continua terapia.

- Evaluarea periodică clinică, biologică si ecocardiografică se face din 3 in 3 luni: se urmăresc probele hepatice (hepatotoxicitatea - efectul advers cel mai frecvent raportat), hemoglobina, hematocrit. Se intrerupe tratamentul daca valoarea probelor hepatice creste de 6 ori peste valoarea normala.

Durata tratamentului și dozele terapeutice:

Tratamentul cu SILDENAFILUM:

- Durata tratamentului preoperator în vederea pregătirii patului vascular pulmonar: 2 - 3 luni, urmat de explorare hemodinamică invazivă. Doza este de 0,125-0.5 mg/kg/doză în 3-4 prize, cu posibilitatea de crestere pana la 1 mg/kg/doză în 3 prize. Copiii cu greutatea între 8-20 kg pot sa primeasca 3 x 10 mg/zi po, iar cei cu greutatea peste 20 kg pot sa primeasca 3 x 20 mg/zi po.
- La pacienții cu indicație de corecție 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/doză în 3 prize. Dacă la 6 luni postoperator RVP determinate invaziv sunt normale se va sista tratamentul. Dacă leziunile vasculare pulmonare progresează în pofida tratamentului chirurgical și vasodilatator pulmonar (după cele 6 luni de tratament postoperator), pacientul necesită tratament vasodilatator pulmonar (Sildenafilum si Bosentanum) pe toată durata vieții.

Tratamentul cu BOSENTANUM:

- La pacienții cu malformații cardiace congenitale și hipertensiune pulmonară secundară, durata tratamentului este în funcție de reactivitatea patului vascular pulmonar, în medie între 9 - 12 luni.
- La pacienții cu malformații cardiace congenitale și hipertensiune pulmonară secundară, la care, după tratamentul vasodilatator pulmonar în vederea pregătirii patului vascular pulmonar, rezistențele vasculare pulmonare raman crescute, contraindicând corecția chirurgicală - tratamentul se va administra pe toată durata vietii.
- La pacienții la care postoperator rezistențele vasculare pulmonare se mențin crescute, se va continua tratamentul pe toată durata vieții - terapie vasodilatatoare pulmonară unică sau asociată.
- La pacienții cu sindrom Eisenmenger și hipertensiune pulmonară idiopatică tratamentul se va administra pe toată durata vieții in terapie asociata.
- Având în vedere grupa de vârstă pediatrică, administrarea Bosentanum se face raportat la greutatea corporală. La pacienții cu greutate sub 20 kg doza recomandata este de 2 x 31,25 mg, între 20 - 40 kg doza este de 2 x 62,5 mg, iar la copiii cu greutate peste 40 kg doza este de 2 x 125 mg, ca la adult.
- Initierea tratamentului cu Bosentan in prima luna se face cu ½ din doza terapeutica, pentru ca ulterior, daca evolutia clinica si echocardiografica este buna, iar probele hepatice raman normale, sa poata fi crescut la doza terapeutica.
- La pacienții cu rezistențe vasculare pulmonare prohibitive se va continua tratamentul vasodilatator pulmonar pe toată durata vieții, în asociatie.

Contraindicații ale tratamentului vasodilatator pulmonar:

- hipersensibilitate la unul dintre componentele produsului;
- sarcină;

- administrarea concomitentă cu ciclosporină (Bosentanum);
- insuficiență hepatică (Bosentanum);
- boala pulmonară veno-ocluzivă

Administrare cu precauție a tratamentului vasodilatator pulmonar:

- hipotensiune arterială sistemică;
- retinită pigmentară (Sildenafilum);
- ischemie miocardică, aritmii;
- malformații ale penisului sau patologii care predispun la priapism (Sildenafilum);
- administrare concomitentă de nitrați, vasodilatatoare sistemice

Medici prescriptori:

Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii desemnați de unitățile sanitare care derulează Programul Național de Tratament pentru Bolile rare – subpunctul tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară. Eliberarea medicației se face prin farmacia spitalului care derulează programul.

B. ADULȚI

Criterii de includere

Vor fi eligibile pentru program următoarele categorii de bolnavi cu HTAP:

- idiopatică/familială;
- asociată cu colagenoze;
- asociată cu defecte cardiace cu șunt stânga-dreapta de tipul defect septal ventricular (DSV), defect septal atrial (DSA), canal arterial persistent (PCA).

Condiții suplimentare obligatorii față de bolnavii din lista de mai sus:

- vârsta între 18 și 70 de ani;
- pacienți cu HTAP aflați în clasa funcțională II - IV NYHA;
- pacienții la care cateterismul cardiac drept evidențiază o PAPm > 35 mmHg și PAPs > 45 mmHg, presiune capilară pulmonară < 15 mmHg;
- pacienții a căror distanță la testul de mers de 6 minute efectuat inițial este > 100 metri și < 450 metri;
- pacienții trebuie să fie incluși în Registrul național de hipertensiune arterială pulmonară.

Criterii de excludere:

- pacienții cu HTAP secundară unor entități nespecificate în criteriile de includere și în indicațiile ghidului de tratament;
- pacienții cu boli cardiace congenitale altele decât cele precizate la criteriile de includere;
- pacienții cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoțesc de hipertensiune venoasă pulmonară;
- pacienți care prezintă patologii asociate severe, cu speranța de supraviețuire mică (neoplasme, insuficiență renală cronică severă, insuficiență hepatică severă);
- pacienții care prezintă contraindicații legate de medicamentele vasodilatatoare utilizate;
- pacienții cu alergii sau intoleranță cunoscută la medicamentele vasodilatatoare utilizate.

Durata tratamentului

Tratamentul se administrează pe termen nelimitat, pe toată durata vieții pacientului sau până la îndeplinirea condițiilor de întrerupere a tratamentului.

Modalitatea de administrare a tratamentului cu SILDENAFILUM

Pacient, 20 mg x 3/zi

Criterii de modificare a tratamentului cu SILDENAFILUM:

Inițierea tratamentului cu Sildenafilum

- Tratamentul cu Sildenafilum se inițiază în doze terapeutice (pacient adult, 20 mg x 3/zi), fără creștere progresivă a dozelor. Tratamentul cu Sildenafilum nu necesită monitorizare biologică.

Creșterea dozelor de Sildenafilum cu 33% (pacient adult, 20 mg x 4/zi) în cazul absenței ameliorării sau agravării clinice

Terapie asociată cu Bosentanum, în cazul absenței ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Sildenafilum

Oprirea tratamentului cu Sildenafilum:

- decesul pacientului;
- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Sildenafilum, contrar indicației medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Sildenafilum în cazul intoleranței la tratament

Modalitatea de administrare a tratamentului cu BOSENTANUM

pacient adult, 125 mg x 2/zi

Criterii de modificare a tratamentului cu BOSENTANUM

Inițierea tratamentului cu Bosentanum

- Tratamentul cu Bosentanum se inițiază în doze de 50% (la adult 62,5 mg de 2 ori pe zi la interval de 12 ore) față de doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată, pentru o perioadă de o lună, cu monitorizarea valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT). În cazul toleranței hepatice bune se crește doza de Bosentanum 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 și ulterior o dată pe lună pe toată durata tratamentului cu Bosentanum.

Bosentanum și funcția hepatică

- Reducerea dozelor administrate de Bosentanum cu 50% - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 3 și 5 ori față de valoarea maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT și ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reveni la doza inițială de administrare a Bosentanum.
- Întreruperea temporară a administrării Bosentanum - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 5 și 8 ori față de maxima normală a testului; se monitorizează apoi ALAT și ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reintroduce progresiv tratamentul cu Bosentanum.
- Întreruperea definitivă a administrării Bosentanum - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) la peste 8 ori față de maximă normală a testului.

Terapie asociată cu Sildenafilum, în cazul absenței ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Bosentanum.

Oprirea tratamentului cu Bosentanum:

- decesul pacientului;
- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bosentanum, contrar indicației medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentanum în cazul intoleranței la tratament;
- 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 și BOSENTANUM în asociere

Pacient adult: Sildenafilum 20 mg x 3/zi și Bosentanum 125 mg x 2/zi

Criterii de modificare a tratamentului cu SILDENAFILUM și BOSENTANUM

Inițierea tratamentului cu Bosentanum

- Tratamentul cu Bosentanum se inițiază în doze de 50% (la adult 62,5 mg de două ori pe zi la interval de 12 ore) față de doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată, pentru o perioadă de o lună, cu monitorizarea valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT). În cazul toleranței hepatice bune se crește doza de Bosentanum la doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată (adult 125 mg de două ori pe zi, la interval de 12 ore). Determinarea transaminazelor hepatice se va face la fiecare două săptămâni pentru primele 6 săptămâni și ulterior o dată pe lună pe toată durata tratamentului cu Bosentanum.

Bosentanum și funcția hepatică

- Reducerea dozelor administrate de Bosentanum cu 50% - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 3 și 5 ori față de valoarea maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT și ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reveni la doza inițială de administrare a Bosentanum.
- Întreruperea temporară a administrării Bosentanum - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 5 și 8 ori față de maxima normală a testului; se monitorizează apoi ALAT și ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reintroduce progresiv tratamentul cu Bosentanum.
- Întreruperea definitivă a administrării Bosentanum - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) la peste 8 ori față de maxima normală a testului.

Oprirea tratamentului Bosentanum

- decesul pacientului;
- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bosentanum, contrar indicației medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentanum în cazul intoleranței la tratament sau rezoluția criteriilor de indicație a tratamentului;
- 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.

Inițierea tratamentului cu Sildenafilum

- Tratamentul cu Sildenafilum se inițiază în doze terapeutice (pacient adult, 20 mg x 3/zi), fără creștere progresivă a dozelor. Tratamentul cu Sildenafilum nu necesită monitorizare biologică.

Creșterea dozelor de Sildenafilum cu 33% (pacient adult, 20 mg x 4/zi) în cazul absenței ameliorării sau agravării clinice

Terapie asociată cu Bosentanum, în cazul absenței ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Sildenafilum

Oprirea tratamentului cu Sildenafilum:

- decesul pacientului;
- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Sildenafilum, contrar indicației medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Sildenafilum în cazul intoleranței la tratament.

Medici prescriptori

Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

II. AMBRISENTANUM

Indicații terapeutice:

- 1. tratamentul pacienților adulți cu hipertensiune arterială pulmonară (HTAP), clasele funcționale II și III - conform clasificării OMS, pentru a ameliora capacitatea de efort**
- 2. HTAP idiopatică**
- 3. HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv**

Criterii de includere: pacienți cu HTAP idiopatică, HTAP clasa funcțională II și III (clasificarea OMS), HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv.

Criterii de excludere: hipersensibilitate la substanța activă, la soia sau oricare dintre excipienți, sarcină, femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficace, femei care alăptează, insuficiență hepatică severă (cu sau fără ciroză), valorile inițiale ale transaminazelor hepatice [aspartat-aminotransferaza (AST) și/sau alaninaminotransferaza (ALT)] > 3 x LSN, fibroză pulmonară idiopatică (FPI), cu sau fără hipertensiune pulmonară secundară.

Doze:

HTAP idiopatică - 5 mg o dată pe zi.

HTAP, clasele funcționale II și III - conform clasificării OMS - 5 mg o dată pe zi. La pacienții cu simptome de clasă funcțională III a fost observată o eficacitate suplimentară în cazul administrării de ambrisentanum 10 mg, observându-se totuși o creștere a edemelor periferice.

HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv - 5 mg o dată pe zi. Pentru o eficacitate optimă, pacienții cu HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv pot necesita ambrisentanum 10 mg. Înainte să poată fi luată în considerare o creștere a dozei la 10 mg ambrisentanum la acești pacienți, Tratamentul trebuie evaluat la 3 - 4 luni după inițiere. Dacă pacientul atinge obiectivele terapeutice stabilite, tratamentul se continuă concomitent cu urmărirea atât a eficacității, cât și pentru surprinderea apariției exacerbărilor

Prescriptori: Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

III. MACITENTANUM

A. COPII

Indicație:

Macitentanum, administrat în monoterapie sau în asociere, este indicat pentru tratamentul de lungă durată al hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 ani și sub 18 ani, aflați în clasa funcțională II sau III OMS.

Indicații:

- HTAP idiopatică/familială;
- HTAP asociată bolilor cardiace congenitale (inclusiv sindrom Eisenmenger)
- HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv;
- HTAP asociată fiziologiei de ventricul unic.

Condiții de inițiere a tratamentului:

- Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 ani și mai puțin de 18 ani)
- Clasificare funcțională OMS (FC) II-III
- Absența contraindicațiilor pentru Macitentanum

Tratament:

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat numai de către un medic cu experiență în tratarea HTAP.

Doza zilnică recomandată de macitentanum se stabilește în funcție de greutatea corporală (Tabelul 1).

Tabelul 1 Schema de administrare a dozei în funcție de greutatea corporală:

Greutate corporală (kg)	Doză zilnică	Număr recomandat de comprimate ce trebuie dispersate
Între > 10 și < 20	5 mg	2 x 2,5 mg
Între > 20 și < 40	7,5 mg	3 x 2,5 mg
➤ 40	10 mg	4 x 2,5 mg*

** macitentanum este disponibil și sub formă de comprimat filmat 10 mg. macitentanum administrat sub forma unui comprimat filmat de 10 mg este bioechivalent cu patru comprimate dispersabile de 2,5 mg. Prin urmare, un comprimat filmat poate fi utilizat ca înlocuitor direct în cazul copiilor și adolescenților cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg și vârsta de cel puțin 2 ani.*

Dacă pacientul omite o doză de macitentanum, trebuie să o administreze cât mai curând posibil și apoi să ia doza următoare la ora programată în mod obișnuit. Pacientul nu trebuie să administreze două doze în același timp, în cazul în care a fost omisă o doză.

Mod de administrare:

Macitentanum trebuie administrat zilnic, pe cale orală, cu sau fără alimente.

Precauții speciale:

- La pacienții cu insuficiență hepatică severă sau cu aminotransferaze crescute ($> 3 \times$ limita superioară a valorilor normale).
- Concentrația hemoglobinei - nu este recomandată inițierea tratamentului cu macitentanum la pacienții cu anemie severă.
- La pacienții cu boală veno-ocluzivă pulmonară - dacă apar semne de edem pulmonar la pacienții cu HTAP aflați sub tratament cu Macitentanum, trebuie luată în considerare posibilitatea prezenței bolii veno-ocluzive pulmonare.
- Utilizarea la femeile cu potențial fertil - femeile *nu* trebuie să rămână gravide timp de 1 lună după întreruperea tratamentului cu macitentanum.
- Administrarea concomitentă cu inductori potenți de CYP3A4
- Insuficiența renală - Nu există experiență clinică privind utilizarea de macitentanum la pacienții HTAP cu insuficiență renală severă. Nu se recomandă administrarea la pacienții care fac dializă.
- Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Monitorizare sub tratament:

- Evaluarea nivelului transaminazelor lunar în primele 6 luni;
- Evaluarea nivelului seric al hemoglobinei periodic;
- Evaluare clinică și ecocardiografică la 3 luni;
- Reevaluare hemodinamică prin cateterism selectiv.

Contraindicații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (Manitol (E421), Izomaltitol (E953), Croscarmeloza de sodiu (E468), Stearat de magneziu (E470b))
- Sarcină
- Femei cu potențial fertil care nu folosesc metode contraceptive fiabile
- Alăptare
- Pacienți cu insuficiența hepatică severă (cu sau fără ciroza)
- Valori inițiale ale aminotransferazelor hepatice (aspartat aminotransferaza (AST) și/sau alanin aminotransferaza (ALT) $> 3 \times$ limita superioară a valorilor normale).

Medici prescriptori:

Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii desemnați din unitățile sanitare care derulează Programul Național de Tratament pentru Bolile rare – subpunctul ”Tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară”. Eliberarea medicației

se face prin farmacia spitalului care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare – tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

B. ADULȚI

Indicații terapeutice

În monoterapie sau în asociere pentru tratamentul pacienților adulți cu hipertensiune arterială pulmonară aflați în clasa funcțională II sau III OMS

Diagnostic

Pacienții diagnosticați cu hipertensiune arterială pulmonară conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Cardiologie în 2015 ceea ce presupune efectuarea unor investigații paraclinice obligatorii, necesare indicației terapeutice, reprezentate de:

1. radiografie toracică standard;
2. EKG;
3. ecografie cardiacă transtoracică;
4. cateterism cardiac drept (recomandabil cu test vasodilatator - de preferat cu NO inhalator) cu măsurarea valorilor presionale (pulmonare - în special PAPm, capilară), debit și rezistențe vasculare pulmonare;
5. explorare funcțională respiratorie (recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DLCO);
6. tomografie computerizată torace cu substanță de contrast cu cupe fine pentru selecția pacienților cu HTP cronică postembolică și a posibilei indicații de trombendarterectomie;
7. test de mers 6 minute;
8. SaO₂ în repaus și la efort;
9. Acolo unde există posibilitatea, se recomandă efectuarea de testare cardiopulmonară de efort și testare BNP/NTproBNP.

Investigații necesare stabilirii etiologiei hipertensiunii pulmonare, cuprinzând probe imunologice, de evaluare a coagulabilității, serologii virale etc.

Criterii de includere:

- HTAP idiopatică/familială
- HTAP asociată cu colagenoze (sclerodermie, lupus eritematos diseminat, poliartrită reumatoidă, boală mixtă de țesut conjunctiv, sindrom Sjogren)
- HTAP asociată cu defecte cardiace cu șunt stânga-dreapta de tipul defect septal ventricular, defect septal atrial, canal arterial persistent, cât și formă severă de evoluție a acestora către sindrom Eisenmenger.

Criterii de excludere:

- Pacienții cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoțesc de hipertensiune venoasă pulmonară (Grup II Nice 2013)
- Pacienții cu boli pulmonare cronice severe, însoțite de insuficiență respiratorie cronică (Grup III Nice 2013)
- Contraindicații la Macitentanum
- Alergie sau intoleranță la Macitentanum

Tratament:

Doze: Tratamentul cu Macitentanum se inițiază în doze de 10 mg p.o. o dată pe zi.

Durata: Tratamentul se administrează pe termen nelimitat, pe toată durata vieții pacientului sau până la îndeplinirea condițiilor de oprire a tratamentului.

Monitorizarea tratamentului:

Este de dorit dozarea lunară a transaminazelor (TGO, TGP). În cazul absenței ameliorării sau a agravării clinice sub monoterapie cu Macitentanum, se poate face asociere cu Sildenafilum.

Oprirea tratamentului cu Macitentanum

- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Macitentanum, contrar indicației medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Macitentanum în cazul intoleranței la tratament sau complianței foarte scăzute

Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Macitentanum datorită unui posibil efect de rebound.

Contraindicații

- hipersensibilitate la Macitentanum;
- sarcină - datorită efectelor teratogene, astfel la femeile aflate la vârsta fertilă se recomandă folosirea unei metode de contracepție cu index Pearl < 1;
- alăptare;
- pacienți cu insuficiență hepatică severă (cu sau fără ciroză);
- valori inițiale ale aminotransferazelor hepatice AST și/sau ALT > 3 x limita superioară a valorilor normale

IV. RIOCIGUAT**A. COPII**

Indicație: Tratamentul cu Riociguat poate fi luat în considerare la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani, cu greutate corporală ≥ 50 kg, diagnosticați cu hipertensiune arterială pulmonară (HTAP) idiopatică sau asociată malformațiilor cardiace congenitale (HTAP-BCC), aflați în clasa funcțională OMS II–III, în asociere cu antagoniști ai receptorilor de endotelină (ARE), în condițiile unei stabilități clinice sub tratament de fond.

Condiții de inițiere a tratamentului:

- Vârsta < 18 ani, greutate ≥ 50 kg
- Clasificare funcțională OMS (FC) II–III
- Pacient aflat deja sub tratament cu ARE $\pm$ analogi de prostaciclina
- Absența contraindicațiilor pentru Riociguat
- Excluderea tratamentului concomitent cu inhibitori de fosfodiesterază tip 5 (PDE-5i)

Criterii de excludere:

- Pacienții cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoțesc de hipertensiune venoasă pulmonară (Grup II Nice 2013)
- Pacienții cu boli pulmonare cronice severe, însoțite de insuficiență respiratorie cronică (Grup III Nice 2013)
- Contraindicații la Riociguat
- Alergie sau intoleranță la Riociguat
- Pacienți cu tensiunea arterială sistolică < 90 mmHg la începerea tratamentului pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și < 12 ani, respectiv cu tensiunea arterială sistolică < 95 mmHg la începerea tratamentului pentru copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 18 ani

Tratament:

Doza:

- Doza inițială: 0,5 mg – 1,0 mg de 3 ori pe zi, administrată oral
- Creștere graduală la fiecare 2 săptămâni cu câte 0,5 mg/dose, până la doza maximă tolerată, fără a depăși 2,5 mg x 3/zi
- Monitorizare atentă a tensiunii arteriale sistemice (TAS $\geq$ 95 mmHg)

Precauții speciale:

- Nu se administrează în asociere cu Sildenafilum sau alți PDE-5i
- Tratamentul cu PDE-5i trebuie oprit cu 24–72 h înaintea inițierii Riociguat
- Se recomandă monitorizarea periodică a funcției hepatice și renale
- Evaluarea eficienței și tolerabilității la 3 luni de la inițiere

Contraindicații:

- ciroza hepatică Child Pugh C;
- insuficiență renală cu clearance la creatinină < 30 ml/h;
- tratament cu inhibitori de fosfodiesterază 5 (sildenafilum, tadalafil, vardenafil);
- boala veno-ocluzivă;
- hemoptizii masive în antecedente;
- sarcină - datorită efectelor teratogene;
- hipersensibilitate la Riociguat;
- administrarea concomitentă cu nitrați sau cu donori de oxid nitric (cum este nitratul de amil) în orice formă, inclusiv droguri recreaționale.
- Administrarea concomitentă cu alți stimulatori ai guanilat ciclazei solubile

Justificare clinică:

Siguranța și farmacocinetica Riociguat au fost evaluate într-un studiu multicentric pediatric (PATENT-CHILD), demonstrând o bună tolerabilitate și absența reacțiilor adverse severe, la pacienți cu greutate > 50 kg, în terapia combinată cu ARE.

B. ADULȚI

Indicații terapeutice

În monoterapie sau în combinație cu antagoniști ai receptorilor pentru endotelină pentru tratamentul pacienților adulți cu hipertensiune arterială pulmonară aflați în clasa funcțională II sau III OMS și la pacienții adulți cu hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică

Diagnostic

Pacienții diagnosticați cu hipertensiune arterială pulmonară conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Cardiologie în 2015, ceea ce presupune efectuarea unor investigații paraclinice obligatorii, necesare indicației terapeutice, reprezentate de:

1. radiografie toracică standard;
2. EKG;
3. ecografie cardiacă transtoracică;
4. cateterism cardiac drept (recomandabil cu test vasodilatator - de preferat cu NO inhalator), cu măsurarea valorilor presionale (pulmonare - în special PAPm, capilară), debit și rezistențe vasculare pulmonare;
5. explorare funcțională respiratorie (recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DLCO);
6. tomografie computerizată torace cu substanță de contrast cu cupe fine pentru selecția pacienților cu HTP Cronică Postembolică și a posibilei indicații de trombendarterectomie;
7. test de mers 6 minute;
8. SaO₂ în repaus și la efort;
9. Acolo unde există posibilitatea, se recomandă efectuarea de testare cardiopulmonară de efort și testare BNP/NTproBNP;
10. Investigații necesare stabilirii etiologiei hipertensiunii pulmonare, cuprinzând probe imunologice, de evaluare a coagulabilității, serologii virale etc.

Criterii de includere:

- HTAP idiopatică/familială
- HTAP asociată cu colagenoze (sclerodermie, lupus eritematos diseminat, poliartrită reumatoidă, boală mixtă de țesut conjunctiv, sindrom Sjogren)
- Hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică inoperabilă
- Hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică persistentă sau recurentă după tratament chirurgical

Criterii de excludere:

- Pacienții cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoțesc de hipertensiune venoasă pulmonară (Grup II Nice 2013)
- Pacienții cu boli pulmonare cronice severe, însoțite de insuficiență respiratorie cronică (Grup III Nice 2013)
- Contraindicații la Riociguat
- Alergie sau intoleranță la Riociguat
- Pacienți cu tensiunea arterială sistolică < 96 mmHg la începerea tratamentului

Tratament:

Doze și monitorizarea tratamentului

1. Inițierea tratamentului cu Riociguat

- Tratamentul cu Riociguat se inițiază în doze de 1 mg x 3 pe zi, ulterior cu creștere progresivă lentă, cu 0,5 mg x 3/zi la fiecare două săptămâni, cu monitorizarea atentă a tensiunii arteriale sistemice, TAS $\geq$ 95 mmHg și absența semnelor sau simptomele compatibile cu hipotensiunea arterială.
- Doza terapeutică țintă este 2,5 mg x 3/zi (doza maximă), efecte benefice fiind observate de la 1,5 mg x 3/zi.

- În orice moment al fazei de inițiere dacă se constată TAS < 95 mmHg ori semne sau simptome de hipotensiune arterială sistemică, doza trebuie scăzută cu 0,5 mg x 3/zi.

2. Doza de întreținere cu Riociguat

- Doza de întreținere reprezintă doza maximă tolerată de pacient, nu mai mare de 2,5 mg x 3/zi.
- Pe toată durata tratamentului cu Riociguat, dacă se constată TAS < 95 mmHg ori semne sau simptome de hipotensiune arterială sistemică, doza trebuie scăzută cu 0,5 mg x 3/zi.
- Dacă tratamentul cu Riociguat este întrerupt pe o durată de timp mai mare de 3 zile, reluarea se va face progresiv, conform schemei de inițiere, până la doza maxim tolerată.

Oprirea tratamentului cu Riociguat

- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Riociguat, contrar indicației medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Riociguat în cazul intoleranței la tratament sau complianței foarte scăzute

Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Riociguat datorită unui posibil efect de rebound.

Contraindicații

- ciroza hepatică Child Pugh C;
- insuficiență renală cu clearance la creatinină < 30 ml/h;
- tratament cu inhibitori de fosfodiesterază 5 (sildenafilum, tadalafil, vardenafil);
- boala veno-ocluzivă;
- hemoptizii masive în antecedente;
- sarcină - datorită efectelor teratogene, astfel la femeile aflate la vârstă fertilă se recomandă folosirea unei metode de contracepție cu index Pearl < 1.
- hipersensibilitate la Rociguat;
- administrarea concomitentă cu nitrați sau cu donori de oxid nitric (cum este nitratul de amil) în orice formă, inclusiv droguri recreaționale

Prescriptori

Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.”