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

Hipertensiunea pulmonară la copil este o problemă importantă de sănătate publică si în România, iar subgrupul hipertensiunii pulmonare secundare bolilor cardiace congenitale este potenţial curabil, până la un anume moment dat în cursul evolutiei, existand posibilitatea corectiei chirurgicale a malformaţiei cardiace şi în consecinţă, de dispariţie a hipertensiunii pulmonare. Cu toate acestea, daca momentul operator a fost depasit deoarece pacientul a fost tardiv diagnosticat, hipertensiunea pulmonara poate chiar pune in pericol viata pacientului, fiind o afectiune devastatoare.
Avand în vedere aceste aspecte, este necesară terapia hipertensiunii pulmonare preoperator pentru a putea face posibila corecţia chirurgicala tardiva, dar si pe o durata de timp postoperator. E posibil ca tratamentul hipertensiunii pulmonare sa fie necesar toata viata. Exista grupul de pacienti cu malformatii cardiace neoperabile, complicate cu hipertensiune pulmonara care nu se corecteaza la vasodilatatoare pulmonare, si care vor necesita tratament oral al hipertensiunii pulmonare pentru tot restul vietii.

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 (IIaC), Macitentanum (IIb/C)
- Analogi de prostaciclină: 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)
- Medicarție vasodilatatoare pulmonară – în studiu Selexipag (IIb/C)

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

Conform recomandarilor 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 prostaciclină po sau inhalator
    - risc înalt: Epoprostenol (iv) sau Treprostinil (iv/sc); luarea în considerare a terapiei combinate precoce (agonist de prostaciclină + PDE-5i oral + ARE oral). Atrioseptostomia (+/- implantarea unui device) – poate fi luată în considerare la pacienții clasa functionala 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 șunt stâng-drept semnificativ hemodinamic, insuficiență cardiacă congestivă (congestie pulmonară), falimentul creșterii și SaO2 > 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, SaO2 > 95% la extremitățile inferioare), în mod particular copiii cu șunt și cianoză, au indicație de cateterism cardiac înainte de orice decizie terapeutică
  - copiii cu RVPi < 6 UW/m2 și RVP/RVS < 0.3 în absența factorilor de risc adiționali – eligibili pentru tratamentul chirurgical/interventional
  - copiii cu RVPi ≥ 6 UW/m2 și RVP/RVS ≥ 0.3 - trebuie efectuat TAV
  - copiii cu RVPi 6-8 UW/m2 (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 maximale, 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 (RVPi 6-8 UW/m2), și, în mod particular, chiar și în cazul unor copiii cu HTAP cu RVPi > 8UW/m2, cu scopul de a reduce RVPi << 8UW/m2
    - 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 (RVPi<6 UW/m2, 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 RVPi > 8 UW/m2 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 şi 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 ŞI BOSENTANUM

A. COPII

Criterii de includere şi monitorizarea tratamentului

- **grupa de vârstă 0 - 18 ani;**
- malformaţii cardiace congenitale cu şunt stânga-dreapta care sunt complicate cu 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;
- hipertensiunea porto-pulmonara
- displazia bronho-pulmonara
- necesitatea dispensarizării la 3 luni a acestor pacienţi.

Tratamentul cu SILDENAFILUM:

- Iniţierea tratamentului impune urmărirea funcţiei renale, a celei 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 din 3 in 3 luni dupa initierea terapiei, din punct de vedere clinic, biologic, ecocardiografic şi therapeutic, în vederea creşterii progresive a dozei de Sildenafilum daca este necesar şi pentru depistarea eventualelor efecte adverse.
- După 6 luni de tratament se repetă 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, singur sau in combinatie.

Tratament cu BOSENTANUM:

- Iniţierea tratamentului cu Bosentanum se face cu ½ din doza terapeutică în funcţie de greutatea corporală, care se va administra în două prize, timp de 1 luna, dupa 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 şi 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 intre 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 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/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 şi vasodilatator pulmonar (după cele 6 luni de tratament postoperator), pacientul necesită tratament vasodilatator pulmonar (Sildenafilum si Bosentanum) pe toată durata vieţii.

Tratamentul 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 raman crescute, contraindicând corecţia chirurgicală - tratamentul se va administra pe toată durata vietii.
- 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 in terapie asociata.
- Având în vedere grupa de vârstă pediatrică, administrarea Bosentanum se face raportat la greutatea corporală. La pacienţii 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 pacienţii cu rezistenţe vasculare pulmonare prohibitive se va continua tratamentul vasodilatator pulmonar pe toată durata vieţii, in asociatie.

Contraindicaţii ale tratamentului vasodilatator pulmonar:

- hipersensibilitate la unul dintre componentele produsului;
- sarcină;

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

Administrare cu precauţie a tratamentului vasodilatator pulmonar:
- hipotensiune arterială sistemică;
- retinită pigmentară (Sildenafilum);
- ischemie miocardică, aritmii;
- malformaţii ale penisului sau patologii care predispun la priapism (Sildenafilum);
- administrare concomitentă de nitraţi, vasodilatatoare sistemice

Medici prescriptori:
Prescrierea medicaţiei, precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii desemnati de unităţile sanitare care derulează Programul Naţional de Tratament pentru Bolile rare – subpunctul tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară. Eliberarea medicatiei se face prin farmacia spitalului care deruleaza programul.

B. ADULŢI

Criterii de includere
Vor fi eligibile pentru program următoarele categorii de bolnavi cu HTAP:
- idiopatică/familială;
- asociată cu colagenoze;
- asociată cu defecte cardiace cu şunt 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:
- vârsta între 18 şi 70 de ani;
- pacienţi cu HTAP aflaţi în clasa funcţională II - IV NYHA;
- pacienţii la care cateterismul cardiac drept evidenţiază o PAPm > 35 mmHg şi PAPs > 45 mmHg, presiune capilară pulmonară < 15 mmHg;
- pacienţii a căror distanţă la testul de mers de 6 minute efectuat iniţial este > 100 metri şi < 450 metri;
- 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

Criterii de modificare a tratamentului cu SILDENAFILUM:
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.

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:

- decesul pacientului;
- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Sildenafilum, contrar indicaţiei medicale;
- 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
Criterii de modificare a tratamentului cu BOSENTANUM
Iniţierea tratamentului cu Bosentanum

- 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 perioadă de o lună, cu monitorizarea valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT). În cazul toleranţei hepatice bune se creşte 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 şi ulterior o dată pe lună pe toată durata tratamentului cu Bosentanum.

Bosentanum şi funcţia hepatică

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

- decesul pacientului;
- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bosentanum, contrar indicaţiei medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentanum în cazul intoleranţei 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 şi BOSENTANUM în asociere

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

Criterii de modificare a tratamentului cu SILDENAFILUM şi BOSENTANUM

Iniţierea tratamentului cu Bosentanum

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

Bosentanum şi funcţia hepatică

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

Oprirea tratamentului Bosentanum

- decesul pacientului;
- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bosentanum, contrar indicaţiei medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentanum în cazul intoleranţei la tratament sau rezoluţia criteriilor de indicaţie 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.

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.

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:

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

Medici prescriptori

Prescrierea medicaţiei, precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii din unităţile sanitare care derulează Programul naţional de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

II. AMBRISENTANUM

Indicaţii terapeutice:

1. **tratamentul pacienţilor adulţi cu hipertensiune arterială pulmonară (HTAP), clasele funcţionale II şi III - conform clasificării OMS, pentru a ameliora capacitatea de efort**
2. **HTAP idiopatică**
3. **HTAP asociată bolilor de ţesut conjunctiv**

Criterii de includere: pacienţi cu HTAP idiopatică, HTAP clasa funcţională II şi III (clasificarea OMS), HTAP asociată bolilor de ţesut conjunctiv.

Criterii de excludere: hipersensibilitate la substanţa activă, la soia sau oricare dintre excipienţi, sarcină, femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficace, femei care alăptează, insuficienţă hepatică severă (cu sau fără ciroză), valorile iniţiale ale transaminazelor hepatice [aspartat-aminotransferaza (AST) şi/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 funcţionale II şi III - conform clasificării OMS - 5 mg o dată pe zi. La pacienţii cu simptome de clasă funcţională III a fost observată o eficacitate suplimentară în cazul administrării de ambrisentanum 10 mg, observându-se totuşi o creştere a edemelor periferice.

HTAP asociată bolilor de ţesut conjunctiv - 5 mg o dată pe zi. Pentru o eficacitate optimă, pacienţii cu HTAP asociată bolilor de ţesut conjunctiv pot necesita ambrisentanum 10 mg. Înainte să poată fi luată în considerare o creştere a dozei la 10 mg ambrisentanum la aceşti pacienţi,

Tratamentul trebuie evaluat la 3 - 4 luni după iniţiere. Dacă pacientul atinge obiectivele terapeutice stabilite, tratamentul se continuă concomitent cu urmărirea atât a eficacităţii, cât şi pentru surprinderea apariţiei exacerbărilor

Prescriptori: Prescrierea medicaţiei, precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii din unităţile sanitare care derulează Programul naţional 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 tratamentut 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.

Conditii de initiere a tratamentului:

- Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 ani și mai puțin de 18 ani)
- Clasificare functionala 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 stabileste 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 bioechivatent 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 urmatoare 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 x 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 sa ramână 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 sa 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 insuficienta hepatica severă (cu sau fară ciroza)
- Valori inițiale ale aminotransferazelor hepatice (aspartat aminotransferaza (AST) și/sau alanin aminotransferaza (ALT) > 3 x limita superioară a valorilor normale).

Medici prescriptori:

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

Indicaţii terapeutice
În monoterapie sau în asociere pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu hipertensiune arterială pulmonară aflaţi în clasa funcţională II sau III OMS

Diagnostic
Pacienţii diagnosticaţi cu hipertensiune arterială pulmonară conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Cardiologie în 2015 ceea ce presupune efectuarea unor investigaţii paraclinice obligatorii, necesare indicaţiei 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 şi rezistenţe vasculare pulmonare;
5. explorare funcţională respiratorie (recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DL_{CO});
6. tomografie computerizată torace cu substanţă de contrast cu cupe fine pentru selecţia pacienţilor cu HTP cronică postembolică şi a posibilei indicaţii de trombendarterectomie;
7. test de mers 6 minute;
8. SaO2 în repaus şi la efort;
9. Acolo unde există posibilitatea, se recomandă efectuarea de testare cardiopulmonară de efort şi testare BNP/NTproBNP.

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

Criterii de includere:

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

Criterii de excludere:

- Pacienţii cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoţesc de hipertensiune venoasă pulmonară (Grup II Nice 2013)
- Pacienţii cu boli pulmonare cronice severe, însoţite de insuficienţă respiratorie cronică (Grup III Nice 2013)
- Contraindicaţii la Macitentanum
- Alergie sau intoleranţă la Macitentanum

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

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

Monitorizarea tratamentului:
Este de dorit dozarea lunară a transaminazelor (TGO, TGP). În cazul absenţei 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 indicaţiei medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Macitentanum în cazul intoleranţei la tratament sau complianţei foarte scăzute

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

Contraindicaţii
- hipersensibilitate la Macitentanum;
- sarcină - datorită efectelor teratogene, astfel la femeile aflate la vârsta fertilă se recomandă folosirea unei metode de contracepţie cu index Pearl < 1;
- alăptare;
- pacienţi cu insuficienţă hepatică severă (cu sau fără ciroză);
- valori iniţiale ale aminotransferazelor hepatice AST şi/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:
- Vârstă < 18 ani, greutate ≥ 50 kg
- Clasificare funcțională OMS (FC) II–III
- Pacient aflat deja sub tratament cu ARE ± analogi de prostaciclină
- Absența contraindicațiilor pentru Riociguat
- Excluderea tratamentului concomitent cu inhibitori de fosfodiesterază tip 5 (PDE-5i)

Criterii de excludere:

- Pacienţii cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoţesc de hipertensiune venoasă pulmonară (Grup II Nice 2013)
- Pacienţii cu boli pulmonare cronice severe, însoţite de insuficienţă respiratorie cronică (Grup III Nice 2013)
- Contraindicaţii la Riociguat
- Alergie sau intoleranţă la Riociguat
- Pacienţi cu tensiunea arterială sistolică < 90 mmHg la începerea tratamentului pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și < 12 ani, respectiv cu tensiunea arterial 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 ≥ 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

Contraindicaţii:

- ciroza hepatică Child Pugh C;
- insuficienţă 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 Rociguat;
- administrarea concomitentă cu nitraţi sau cu donori de oxid nitric (cum este nitratul de amil) în orice formă, inclusiv droguri recreaţionale.
- 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

Indicaţii terapeutice

În monoterapie sau în combinaţie cu antagonişti ai receptorilor pentru endotelină pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu hipertensiune arterială pulmonară aflaţi în clasa funcţională II sau III OMS şi la pacienţii adulţi cu hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică

Diagnostic

Pacienţii diagnosticaţi cu hipertensiune arterială pulmonară conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Cardiologie în 2015, ceea ce presupune efectuarea unor investigaţii paraclinice obligatorii, necesare indicaţiei 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 şi rezistenţe vasculare pulmonare;
5. explorare funcţională respiratorie (recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DL_{CO});
6. tomografie computerizată torace cu substanţă de contrast cu cupe fine pentru selecţia pacienţilor cu HTP Cronică Postembolică şi a posibilei indicaţii de trombendarterectomie;
7. test de mers 6 minute;
8. SaO2 în repaus şi la efort;
9. Acolo unde există posibilitatea, se recomandă efectuarea de testare cardiopulmonară de efort şi testare BNP/NTproBNP;
10. Investigaţii necesare stabilirii etiologiei hipertensiunii pulmonare, cuprinzând probe imunologice, de evaluare a coagulabilităţii, serologii virale etc.

Criterii de includere:

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

Criterii de excludere:

- Pacienţii cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoţesc de hipertensiune venoasă pulmonară (Grup II Nice 2013)
- Pacienţii cu boli pulmonare cronice severe, însoţite de insuficienţă respiratorie cronică (Grup III Nice 2013)
- Contraindicaţii la Riociguat
- Alergie sau intoleranţă la Riociguat
- Pacienţi cu tensiunea arterială sistolică < 96 mmHg la începerea tratamentului

Tratament:

Doze şi monitorizarea tratamentului

1. Iniţierea tratamentului cu Riociguat

- Tratamentul cu Riociguat se iniţiază în doze de 1 mg x 3 pe zi, ulterior cu creştere progresivă lentă, cu 0,5 mg x 3/zi la fiecare două săptămâni, cu monitorizarea atentă a tensiunii arteriale sistemice, TAS $\geq$ 95 mmHg şi absenţa semnelor sau simptomele compatibile cu hipotensiunea arterială.
- Doza terapeutică ţintă 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 iniţiere 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 întreţinere cu Riociguat

- Doza de întreţinere 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 iniţiere, până la doza maxim tolerată.

Oprirea tratamentului cu Riociguat

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

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

Contraindicaţii

- ciroza hepatică Child Pugh C;
- insuficienţă 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 contracepţie cu index Pearl < 1.
- hipersensibilitate la Rociguat;
- administrarea concomitentă cu nitraţi sau cu donori de oxid nitric (cum este nitratul de amil) în orice formă, inclusiv droguri recreaţionale

Prescriptori

Prescrierea medicaţiei, precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii din unităţile sanitare care derulează Programul naţional de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.”