

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

1. Indicații terapeutice

Natrii Phenylbutyrate este indicat ca adjuvant în tratamentul cronic al tulburărilor ciclului ureic, incluzând: deficiența 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 și 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, adolescenți și adulți.

Doza zilnică trebuie ajustată pentru fiecare pacient, în funcție de toleranța pacientului la proteine și 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 în evidența a mutației specifice fiecărei deficiente).

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

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 adulții și la copiii capabili să înghită comprimate. Natrii Phenylbutyrate granule este indicat pentru sugarii, copiii care nu sunt capabili să înghită comprimate și pentru pacienții cu disfagie.

3. Monitorizare terapeutică: concentrațiile plasmatice de amoniac, arginină, aminoacizi esențiali (în special aminoacizi cu lanț ramificat), carnitină și proteine serice trebuie menținute în limite normale. Glutamina plasmatică trebuie menținută la niveluri mai mici de 1000 μmol/l.

Abordarea terapeutică nutrițională: tratamentul cu Natrii Phenylbutyrate trebuie asociat cu o dietă cu conținut redus de proteine și în unele cazuri, cu suplimente de aminoacizi esențiali și de carnitină.

La pacienții diagnosticați 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 pacienții diagnosticați cu deficit de ASS sau ASL.

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

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

În timpul tratamentului se vor urmări atent posibile:

- scăderi ale valorilor serice ale potasiului, albuminei, proteinelor totale și fosfatului.
- creșteri ale valorilor serice ale fosfatazei alcaline, transaminazelor, bilirubinei, acidului uric, clorului, fosfatului și sodiului.
- creștere ponderală.

4. Contraindicații

- Sarcina.
- Alăptarea.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

5. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Comprimatele de Natrii Phenylbutyrate nu trebuie utilizate la pacienții cu disfagie datorită riscului potențial de ulcerăție esofagiană în cazul în care comprimatele nu ajung destul de rapid în stomac.

Fiecare comprimat de Natrii Phenylbutyrate conține 62 mg (2,7 mmol) de sodiu, echivalenți cu 2,5 g (108 mmol) de sodiu la 20 g de fenilbutirat de sodiu, care reprezintă doza zilnică maximă. În consecință Natrii Phenylbutyrate S trebuie utilizat cu atenție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă sau insuficiență renală gravă, și în stările clinice în care apar retenție de sodiu și edeme.

Deoarece metabolismul și excreția fenilbutiratului de sodiu se desfășoară la nivelul ficatului și rinichilor, Natrii Phenylbutyrate trebuie utilizat cu grijă la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală.

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

Encefalopatia hiperamoniemică poate apărea la unii pacienți, chiar și în timpul terapiei.

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

6. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

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

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

7. Reacții adverse

Tulburări hematologice și limfatice

Frecvente: anemie, trombocitopenie, leucopenie, leucocitoză, trombocitemie

Mai puțin frecvente: anemie aplastică, echimoză

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: acidoză metabolică, alcaloză, inapetență

Tulburări psihice

Frecvente: depresie, irascibilitate

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: sincopă, cefalee

Tulburări cardiace

Frecvente: edem

Mai puțin frecvente: aritmie

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: dureri abdominale, vărsături, greață, constipație, disgeuzie

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

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: erupții cutanate, mirosul anormal al pielii

Tulburări renale și ale căilor urinare

Frecvente: acidoza tubulară renală

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Foarte frecvente: amenoree, menstruație 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 și pediatrie.