

Kardiovaskularni efekti inovativne formulacije enalapрила – oralne disperzibilne mini tablete kod dece sa srčanom insuficijencijom, uzrokovane urođenim srčanim manama.

- UVOD

Srčana insuficijencija predstavlja značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta u pedijatrijskoj populaciji (1). Za razliku od adultne populacije gde je najčešće posledica koronarne bolesti (50-70%), u pedijatrijskoj populaciji najčešći uzrok srčane insuficijencije predstavljaju urođene srčane mane, i to kod više od 50% pacijenata, sa predominacijom u prvoj godini života (1,2).

Prema evropskim i američkim smernicama za lečenje srčane insuficijencije kod odraslih, inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE-I) su lekovi prvog izbora. Efikasnost ovih

lekova u terapiji srčane insuficijencije kod odrasle populacije je dokazana u brojnim kliničkim ispitivanjima. S druge strane, efikasnost ACE-I u lečenju srčane insuficijencije kod dece je kontradiktorna i bazira se na svega nekoliko istraživanja sa uglavnom spornim dizajnom i malim brojem ispitanika u populaciji novorođenčadi i odojčadi (1). Zbog nedostatka adekvatnih istraživanja, terapijske strategije u lečenju srčane insuficijencije u pedijatrijskoj populaciji u velikoj meri se zasnivaju na ekstrapolaciji podataka dobijenih u istraživanjima sprovedenim na odrasloj populaciji (1,2). Prema preporukama ekspertske grupe Evropske agencije za lekove (EMA) enalapril je lek prvog izbora u terapiji hronične srčane insuficijencije kod dece (3). EMA je odobrila upotrebu enalapрила kod dece čija je telesna masa iznad 20 kg, što odgovara uzrastu od 6 godina starosti (3). Novorođenoj deci, odojčadima i deci ostalih uzrasta čija telesna masa je ispod 20 kg, enalapril se propisuje van upotrebne licence (*off label*), najčešće u farmaceutskom obliku titurata koji nema licencu za upotrebu (4).

Enalapril je prolek, a njegovi farmakološki efekti su posredovani njegovim aktivnim metabolitom, enalaprilatom. Glavni efekat enalaprilata je inhibicija angiotenzin konvertujućeg enzima, ključnog u sistemu renin angiotenzin aldosteron (RAAS), što dovodi do smanjenja nivoa angiotenzina II i aldosterona. Kao posledica ova dva mehanizma, dolazi do periferne vazodilatacije i smanjenja krvnog pritiska (5). Konverzija u aktivne metabolite se dešava u jetri, posredstvom enzima jetre

koji svoju potpunu funkciju dostižu postepeno nakon rođenja. Novorođenčad i mlađa odojčad uglavnom karakteriše nezrela izoforma citohroma P450 i enzima faze II sa neskladnom razvojnom ekspresijom. Ove razvojne promene mogu uticati na farmakokinetiku leka u vidu smanjenog klirensa leka u plazmi i povećanja poluvremena eliminacije (6).

Istraživanja o doziranju, efikasnosti i bezbednosti upotrebe enalapрила u lečenju srčane insuficijencije u pedijatrijskoj populaciji su ograničena na svega četrnaest publikacija od čega su samo dve randomizirane, placebo kontrolisane studije (7). Međutim, istraživanje *Hsu* i saradnika uprkos dobrom dizajnu studije koji je obuhvatio veliki broj ispitanika koji su randomizovani na enalapril i placebo odnosio se samo na patologiju univentrikularnog srca. Istraživanjem su obuhvaćena deca uzrasta do 45 dana, telesne mase 3.4 ± 0.6 kg, koja su primala enalapril u dozi 0.4 mg/kg/dan. Terapija enalaprilom nije uticala na poboljšanje srčane funkcije niti težine srčane insuficijencije u odnosu na decu koja su primala placebo. Specifične hemodinamske karakteristike pacijenata sa jednodomorskim srcem, ograničavaju primenljivost rezultata ovog istraživanja na pacijente sa srčanom insuficijencijom kao posledicom urođenih srčanih mana sa levo desnim šantom i dvodomorskim srcem (8).

Efikasnost enalapрила u lečenju srčane insuficijencije kod dece pokazana je u prospektivnim, kohortnim studijama (7). Kod 24 pacijenata uzrasta od 0.3 do 16 godina sa aortnom i mitralnom regurgitacijom, nakon terapije enalaprilom u dozi od 0.15 do 0.4 mg/kg/dan ehokardiografski je verifikovano smanjenje volumenskog opterećenja leve komore, a nakon dužeg perioda i smanjenje debljine zadnjeg zida leve komore i ukupne mase miokarda (9). U istraživanju koje su sproveli *Leversha* i saradnici, kod 63 pacijenata uzrasta od 9 dana do 17 godina, nakon primene enalapрила u dozi od 0.04 do 0.94 mg/kg/dan, pokazano je poboljšanje kliničkih parametara i smanjenje simptoma srčane insuficijencije (10). Kod ispitivanih osam pacijenata uzrasta do 10 meseci, sa dijagnozom izolovanog ventrikularnog septalnog defekta, nakon primene enalapрила u dozi od 0.16 mg/kg/dan, pokazani su pozitivni klinički efekti, uključujući bolje napredovanje u telesnoj masi i bolje prihvatanje obroka (11). Sa druge strane, *Lloyd* i saradnici su u istraživanju kod deset pacijenata uzrasta do 12 meseci, nakon primenjene terapije enalaprilom u dozi od 0.08 mg/kg/dan pokazali da nije bilo pozitivnog kliničkog odgovora (12). Neželjeni efekti terapije enalaprilom primećeni su i kod dece. Kod 12% pacijenata pretežno mlađeg uzrasta odojčadi sa dijagnozom

značajnog levo-desnog šanta, registrovana je bubrežna insuficijencija, zbog čega je prekinuta terapija enalaprilom (9). Analizom do sada objavljenih istraživanja jasno se vidi velika varijabilnost u primenjenim doznim režimima enalapрила za isti uzrast, telesnu masu i patologiju, a što je pokazano i u evropskoj studiji u kojoj je istraživан režim doziranja enalapрила među lekarima u 27 evropskih zemalja (13). Doze kao i dozni režimi su značajno varirali među ispitanicima, a postojale su i razlike i u primenjenoj formulaciji propisanog leka. S toga, imajući u vidu dosadašnja saznanja definisanje režima doziranja zasnovano na dokazima iz kliničke evaluacije enalapрила kod dece najmlađeg uzrasta predstavlja imperativ bezbedne i efikasne farmakoterapije srčane insuficijencije.

Trenutno, enalapril je dostupan u obliku tableta i dozi dizajniranoj za adultnu populaciju, dok i dalje ne postoje farmaceutski oblici prilagođeni najmlađem uzrastu, kao ni stabilne formulacije leka. U svakodnevnoj praksi, tablete enalapрила dizajnirane za odrasle pacijente se dele ili modifikuju, tako što se od njih usitnjavanjem i dodatkom konstituenta prave praškovi ili rastvori (4).

Zbog toga su potrebni čvrsti oralni pedijatrijski farmaceutski oblici prilagođeni pedijatrijskom uzrastu. S tim u vezi Evropska komisija raspisala je poziv za razvoj i evaluaciju inovativnih formulacija za decu (HEALTH: 2013.4.2.-1) u okviru FP7 projekta. Jedan od pet odobrenih naučnih projekata je razvoj i evaluacija inovativne oralne disperzibilne mini tablete (ODMT) enalapрила za lečenje srčane insuficijencije (Project acronym: LENA, Project full title: "Labeling of Enalapril from Neonates up to Adolescents" under grant agreement no: 602295. Oralna disperzibilna minitableta (ODMT) je tableta male veličine (prečnika 2 mm) koja se u dodiru sa pljuvačkom dezintegriše i resorbuje, u vremenskom intervalu od deset sekundi. ODMT ne sadrži pomoćne lekovite supstance koje mogu biti štetne za decu najmlađeg uzrasta. ODMT u sebi sadrži doze enalapрила koje su prilagođene uzrastu pacijenata (14).

- CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Titriranjem doze ODMT enalapрила postići optimalni terapijski efekat u lečenju srčane insuficijencije kod novorođenčadi, odojčadi i dece uzrasta do 6 godina:
 - a) Odrediti optimalnu dozu enalapрила u odnosu na uzrast i telesnu masu pacijenata.
 - b) Utvrditi razlike u doziranju dece koje su lečene ODMT enalaprilom u odnosu na prevedene sa titurata enalapрила i kaptopрила.
2. Procena terapijskog efekta primenjenih doza ODMT enalapрила praćenjem hemodinamskih parametara (krvni pritisak i srčana frekvenca).
3. Procena kliničke efikasnosti primenjenih doza ODMT enalapрила (*Ross score*, EHO, EKG).
4. Procena neurohumoralne aktivnosti (NT proBNP) primenjenih doza ODMT enalapрила.
5. Poređenje hemodinamskih, neurohumoralnih i kliničkih efekata primenjenih doza ODMT enalapрила kod pacijenata koji su prethodno lečeni tituratima ACE-I: enalapрила i kaptopрила.

- RADNA HIPOTEZA

1. Primenjene doze oralne disperzibilne mintablete enalapрила kod dece sa srčanom insuficijencijom različitog uzrasta utiču na hemodinamske, neurohumoralne i kliničke parametre u skladu sa njegovim farmakodinamski poznatim efektima na sistem renin angiotenzin aldosteron pokazanim u studijama na adultnoj populaciji.
2. Optimalni klinički i hemodinamski efekti ODMT enalapрила u lečenju novorođenčadi i odojčadi sa srčanom insuficijencijom postižu se manjim dozama u odnosu na terapiju tituratima.

- MATERIJALIMETODE

Istraživanje u okviru koga je i predložena tema doktorske disertacije, realizovano je primenom naučnih metoda i postupaka primerenih cilju rada uz poštovanje principa Dobre kliničke i laboratorijske prakse (*ICH-GCP* i *GLP*). Istraživanje je odobreno u okviru naučnog projekta,

odobrenog od Evropske komisije: EU's 7th Framework Programme under grant agreementn °602295 – „Labelling of enalapril from neonates up to adolescents” – u daljem tekstu LENA projekat.

Istraživanje je odobreno od strane Evropske Agencije za lekove (EMA) i pedijatrijskog odbora (*Paediatric committee - PDCO*); plan istraživanja: *Paediatric Investigational Plan* (PIP), broja EMA 001706. Bajčetić i saradnici objavili su detalje protokola istraživanja 2019. godine (15).

Istraživanje je obuhvatilo ispitanike dva studijska centra: Univerzitetske dečje klinike “Tiršova” i Instituta za negu majke i deteta “Dr Vukan Čupić”. Sprovođenje ispitivanja odobreno je od strane lokalnih etičkih odbora pomenutih ustanova kao (pozitivno mišljenje Univerzitetske dečje klinike “Tiršova” dobijeno 12. oktobra 2015. godine, broj odluke 26/308; pozitivno mišljenje Instituta za negu majke i deteta “Dr Vukan Čupić” dobijeno 05. aprila 2017. godine, broj odluke 8/9) i Agencije za lekove i medicinska sredstva (ALIMS).

Kliničko ispitivanje je dizajnirano kao multicentrično ispitivanje faze II/III. Ispitivanje je uključilo 2 grupe pacijenta: prevedeni na lečenje ODMT enalapрила sa standardnih farmaceutskih formulacija ACE-I (enalapрила i kaptopрила), i one koji prvi put primaju ACE-I, enalapril u farmaceutskoj formulaciji ODMT. Istaživanje će obuhvatiti 50 ispitanika, od kojih 37 moraju biti uzrasta do 12 meseci, prema zahtevu PDCO i PIPa. Ispitanici će biti tretirani maksimalnim dozama enalapрила koju adekvatno tolerišu. Na slici 1. su prikazane predložene početne i maksimalne doze ODMT enalapрила koje će se koristiti prema protokolu ispitivanja (sl.1.0):

Age	Dose	Type of dose	Enalapril daily dose	Enalapril daily dose [ODMTs]	Enalapril morning dose [mg]
			Enalapril evening dose		
1 day to below 6 months (WP 09)	1st	Titration	10% of 1 ODMT 0.25	0,025	10% of 1 ODMT 0.25 mg
1 month to below 6 months (WP 08)	2nd	Titration	50% of 1 ODMT 0.25	0,125	50% of 1 ODMT 0.25 mg
(ca. 2.5 to 7 kg)	3rd	Titration	1 ODMT 0.25 mg	0,25	1 ODMT 0.25 mg
	4th	Titration	2 ODMT 0.25 mg	0,5	1 ODMT 0.25 mg
	5th	Target	4 ODMT 0.25 mg	1	2 ODMT 0.25 mg
		Maximum	2 ODMT 1 mg	2	1 ODMT 1 mg
6 months to below 3 years (ca. 8 to 15 kg)	1st	Titration	1 ODMT 0.25 mg	0,25	1 ODMT 0.25 mg
	2nd	Titration	2 ODMT 0.25 mg	0,5	1 ODMT 0.25 mg
	3rd	Titration	4 ODMT 0.25 mg	1	2 ODMT 0.25 mg
	4th	Target	2 ODMT 1 mg	2	1 ODMT 1 mg
		Maximum	4 ODMT 1 mg	4	2 ODMT 1 mg
3 to below 8 years (ca. 16 to 25 kg)	1st	Titration	2 ODMT 0.25 mg	0,5	1 ODMT 0.25 mg
	2nd	Titration	4 ODMT 0.25 mg	1	2 ODMT 0.25 mg
	3rd	Titration	2 ODMT 1 mg	2	1 ODMT 1 mg
	4th	Target	4 ODMT 1 mg	4	2 ODMT 1 mg
		Maximum	8 ODMT 1 mg	8	4 ODMT 1 mg

Slika1.0 LENA predložen režim doziranja prema uzrastu/telesnoj masi (15)

Režim doziranja određen je korišćenjem metoda simulacije, odnosno fiziološki zasnovane farmakokinetičke simulacije sa ciljem da se postigne slična izloženost leku u različitim pedijatrijskim uzrasnim grupama kao kod odraslih. Razvijen je režim doziranja kod koga se pacijentima daje terapija u preciznim doznim formulacijama: 0.25 mg ili 1 mg ODMT, u zavisnosti od uzrasta i telesne mase, za koje je predviđena slična izloženost enalaprilu i enaprilatu kao kod odraslih tokom primene početne doze od 2.5 mg i doze održavanja od 20 mg .

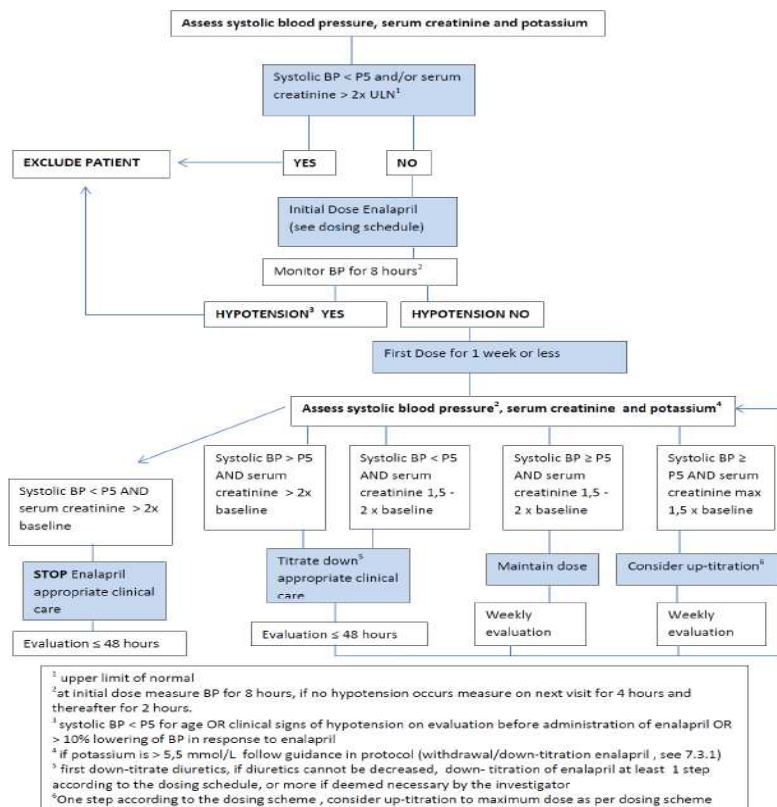
Poznato je da početne doze zasnovane na modelu, za novorođenčad i odojčad koji koriste ODMT od 0.25 mg mogu dovesti do nešto veće izloženosti leku od početne doze za odrasle (2.5 mg), iako su bile niže od doze pri kojoj je prijavljena bubrežna insuficijencija u studiji slučaja iz literature (0.1 mg/kg) .

Iz bezbedonosnih razloga je stoga kliničaru pružena mogućnost optimalne individualizacije doze leka i primena režima doziranja nižim dozama kod vulnerabilnih grupa (deca niže telesne mase za uzrast) u vidu 10% ili 50% rastvora 0.25 mg ODMT do uzrasta od 6 meseci, iako se prema predviđenoj ekspoziciji, ovaj režim doziranja primenjuje za decu uzrasta do 3 meseca.

Doza se titrira sve dok se ne postigne predviđena ciljna doza leka.

Titriranje doze leka: Pre svakog prelaska na novi nivo doze leka, sprovodi se evaluacija bezbedonosnih parametara: krvnog pritiska, nivoa kreatinina i kalijuma u serumu. U zavisnosti od ovih parametara, donosi se odluka o povećanju ili smanjenju doze, nastavku postojeće doze ili obustavljanju terapije po proceduri prikazanoj u shemi. U slučaju smanjenja doze ili obustavljanja terapije, reevaluacija se vrši nakon 48 sati, dok je uobičajena reevaluacija predviđena na nedeljnom nivou. Titracija do maksimalne doze se postiže najkasnije u prvih pet nedelja terapije.

Shematski prikaz titriranja doze leka (sl 2.0):



Slika 2.0 LENA shematski prikaz titriranja doze leka (15)

Pre uključenja u istraživanje procenjuje se podobnost ispitanika prema protokolom definisanim kriterijumima za uključenje i isključenje iz istraživanja.

Uključujući kriterijumi: (1) pacijenti starosne dobi od rođenja do uzrasta od 6 godina; (2) pacijenti muškog i ženskog pola; (3) telesna masa pacijenta veća od 2,5 kg; (4) prisutna dijagnoza srčane slabosti usled urođenih srčanih mana koja zahteva terapiju lekovima koji će dovesti do smanjenja pritiska opterećenja; (5) ispitanici ne moraju prethodno biti na terapiji ACE-I; (6) ispitanici mogu već biti na terapiji ACE-I uz pristanak za primenu enalapril ODMT; (7) pacijent i/ili roditelj/pravni zastupnik koji je voljan da da pismenu informisanu saglasnost u skladu sa zakonima zemlje u kojoj se sprovodi ispitivanje.

Isključujući kriterijumi: (1) neonatusi rođeni pre 37. nedelje gestacijskog perioda; (2) težak i/ili krajnji stadijum srčane slabosti kojine podrazumeva uvođenje ili nastavak ACE-I; (3) prenizak

krvni pritisak; (4) nekorigovana primarna opstruktivna bolest valvula, dilatativna, restriktivna ili hipertrofična kardiomiopatija; (5) nekorigovana teška periferna stenoza velikih arterija uključujući tešku koarktaciju aorte; (6) teško oštećenje bubrega, u slučaju da je vrednost serum kreatinina $>2\times$ od gornje granice normale (ULN) prema metodologiji testiranja u bolnici; (7) istorija angioedema; (8) poznata preosetljivost na ACE-I; (9) pridružena terapija sledećim lekovima: dvostruka ACE-I terapija, inhibitorima renina, angiotenzin II antagonistima, NSAIL osim acetilsalicilne kiseline primenjene u sklopu antitrombotske terapije; (10) prethodno učešće u kliničkim ispitivanjima drugih ispitivanih supstanci, osim ako se može pokazati odsustvo interferencije sa trenutnim ispitivanjem.

Celokupno ispitivanje traje 12 meseci: podeljeno kao *Work Package* 09 (WP09) studija u trajanju od 2 meseca (56 dana/2 meseca); kao i studija praćenja u trajanju od 10 meseci. Svi ispitanici koji su bili na ODMT terapiji enalaprilom tokom 2 meseca i čiji je zdravstveni status to i dalje zahtevao nastavili su sa primenom ODMT enalapрила i tokom narednih 10 meseci (uz informisani pristanak roditelja/pravnih zastupnika o nastavku ispitivanja). Pacijenti koji su tokom dva meseca prekinuli tretman enalaprilom ili čiji zdravstveni status nije zahtevao produžetak terapije posle tog perioda, a najkraće su 3 dana primali enalapril ODMT, takođe su bili upitani da učestvuju u studiji praćenja, narednih 10 meseci.

Dizajn WP09 studije obuhvata sledeće posete: skrining poseta (u trajanju do 21 dan), poseta prve primene leka (koja se može kombinovati sa skrining posetom kod pacijenata koji prethodno nisu bili na terapiji ACE-I ili čija početna doza je 50% veća od 0,25 mg ODMT enalapрила), titraciona poseta/e (prema potrebi - ukupno maksimalno četiri), poseta potvrde doze (koja može biti kombinovana sa prvom kontrolnom posetom), tri kontrolne posete (svake dve nedelje), završna poseta (dan 56 ili poslednja poseta u sklopu ranog prekida studije).

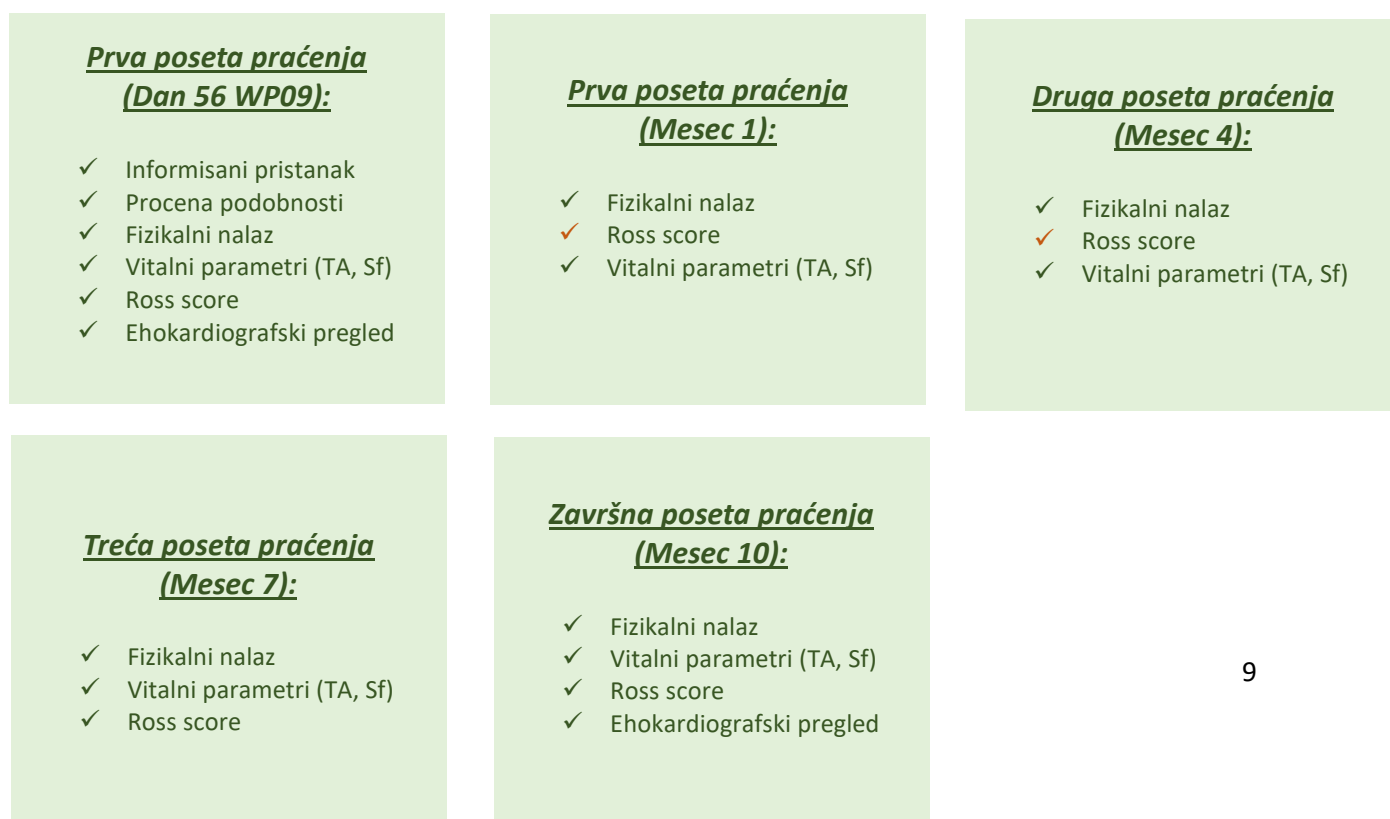
Dizajn istraživanja praćenja obuhvata sledeće posete: prva poseta praćenja, koja je ujedno bila i završna poseta WP09 studije (uz informisani pristanak roditelja/pravnih zastupnika za učešće u studiji praćenja), druga poseta praćenja posle jednog meseca, treća poseta praćenja nakon četiri meseca, četvrta poseta praćenja nakon sedam meseci i završna poseta praćenja nakon deset meseci.

WP09 istraživanje – procedure (sl.3.0):



Slika 3.0 WP09 – raspored procedura

CVIstraživanje praćenja – procedure (sl.4.0):



Slika 4.0 – Istraživanje praćenja - raspored procedura

Na skrining viziti i vizitama tokom primene ODMT prikupljaju se sledeći podaci: Istorija bolesti, fizikalni pregled, skor srčane insuficijencije-modifikovani Ross score, telesna masa, telesna visina, vitalni znaci (srčana frekvenca, krvni pritisak), uzorkovanje NTproBNP-a, kreatinina, kalijuma iz seruma, ehokardiografski nalaz, EKG.

Za procenu stepena težine srčane insuficijencije, koristi se modifikovana *Ross score* klasifikacija (16). Modifikovana Rossova klasifikacija obuhvata više kliničkih parametara koji uključuju procenu: dužine hranjenja, tipa disanja, respiratorne i srčane frekvence, hematomegalije, prisustva znojenja, periferne perfuzije. Skor je prilagođen različitim uzrastnim grupama pacijenata. Težina srčane slabosti prema *Ross* skoru je klasifikovana na: 1. odsustvo srčane slabosti (skor 0-2), 2. blaga srčana slabost (skor 3-6), 3. umerena srčana slabost (skor 7-9), 4. teška srčana slabost (skor 10-12).

NT-pro-BNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide) smatra se biomarkerom srčane slabosti kako kod odraslih tako i kod pedijatrijskih pacijenata obzirom da se sekretuje i stvara u srcu u odgovoru na volumno opterećenje (17). Tokom ispitivanja, uzorak seruma za analizu NT-pro-BNP-a uzimao se na skrining viziti i na završnoj poseti.

Ehokardiografski pregled se sprovodi na skrining viziti i viziti tokom završne posete. Pregled se sprovodi u skladu sa smernicama Američkog udruženja kardiologa, prema Ehokardiografskim standardima (*Guidelines and Standards for the Performance of a Pediatric Echocardiogram*) (18). Definisana su standardna merenja, sa beleženjem zapisa, koja moraju biti učinjena prilikom svakog ehokardiografskog pregleda. Za merenja se koriste: 2D, M-mode, Doppler tehnika.

Ehokardiografsko snimanje uključuje:

-Parasternalni dugoosovinski pregled leve komore, leve pretkomore i aorte (PSLAX)

-Četvorošupljinski presek (AP4Ch)

-Kratkoosovinski presek (PSSAX)

Standardna ehokardiografska merenja uključuju:

- Prikaz 3 uzastopna srčana ciklusa u sinusnom ritmu, sa analizom prosečne vrednosti tri srčana ciklusa
- Sistolna i dijastolna dimezija leve komore i frakciono skraćenje (PSLAX)
- Transvalvularna brzina protoka kroz aortu (AP4Ch)
- Pulmonalna brzina protoka (PSSAX)
- Brzina protoka kroz mitralnu valvulu (MV E/A); Brzina u mlazu mitralne regurgitacije (AP4Ch)
- Brzina protoka kroz trikuspidnu valvulu (MV E/A); Brzina u mlazu trikuspidne regurgitacije (AP4Ch)

Vrednosti ehokardiografskih parametara se izražavaju kroz *z-score* u odnosu na telesnu površinu (19).

Merenje krvnog pritiska:

Krvni pritisak i puls se meri u sedećem ili ležećem položaju, 5 minuta nakon odmora. Prilikom merenja koristi se isti instrument (kalibrisan). Merenje se sprovodi uvek na istoj ruci, upotrebom adekvatne veličine manžetne. Krvni pritisak se meri na svakih 30 minuta u periodu od 8 sati tokom Vizite za prvu primenu leka, tokom 4 sata na prvoj titracionoj viziti i tokom 2 sata na drugim titracionim vizitama.

Definisane su vrednosti krvnog pritiska ispod kojih se ne vrši titriranje doze ili davanje terapije

-deca uzrasta 1 mesec do 10 godina: 70 mmHg + 2 x godine života

-deca uzrasta 10 godina i starija: 90 mmHg.

Za osnovnu obradu podataka koristiće se odgovarajuće statističke analize u cilju deskripcije rezultata i definisanja postojanja statistički značajnih razlika ($p < 0.05$). Podaci će biti kvantitativno opisani uz pomoć srednje vrednosti $\pm$ SD (standardna devijacija). Statistička analiza će biti izvedena u statističkom programu SPSS ver. 20. U radu će se koristiti univarijaciona analiza varijanse sa jednim ponovljenim faktorom, univarijaciona analiza varijanse sa jednim neponovljenim faktorom kao i dvofaktorijska univarijaciona analiza varijanse sa jednim neponovljenim i jednim ponovljenim faktorom. Rezultati će biti predstavljeni odgovarajućim tabelarnim i grafičkim prikazima. Za teorijsko-analitički deo rada koristiće se strana i domaća, naučna i stručna literatura.

- PROCENA KANDIDATA O POTENCIJALNOM NAUČNOM DOPRINOSU

-Rezultati sprovedenog istraživanja pružiće uvid u optimalno doziranje inovativne ODMT enalaprilu u lečenju novorođenčadi i odojčadi i dece do 6 godine života. Optimalno doziranje bazirano je na osnovu hemodinamskih, neurohumoralnih parametara i kliničke evaluacije (Ross score, NTproBNP), u okviru normalnih parametara bubrežne funkcije.

- REFERENCE

1. Bajcetic M, Uzelac TV, Jovanovic I. Heart failure pharmacotherapy: differences between adult and paediatric patients. *Curr Med Chem*. 2014;21(27):3108-20.
2. Amdani, S.; Conway, J.; George, K.; Martinez, H.R.; Asante-Korang, A.; Goldberg, C.S.; Davies, R.R.; Miyamoto, S.D.; Hsu, D.T.; American Heart Association Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young; et al. Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in Children and Adolescents with Congenital Heart Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2024, 150, e33–e50.
3. EMA Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) Summary Information of Referral Opinion Pursuant to Article 30 of Council Directive 2001/83/EC for Renitec and Associated Names (See Annex I), London. 4 December 2003. Available online: <https://www.ema.europa.eu/documents/referral/summary-information-referral-opinion-pursuant->

[article-30-council-directive-2001/83/ec-renitec-associated-names-see-annex-i-international-non-proprietary-name-inn-enalapril-background_en.pdf](#) (accessed on 10 June 2024).

4. Magalhães, J.; Rodrigues, A.T.; Roque, F.; Figueiras, A.; Falcão, A.; Herdeiro, M.T. Use of off-label and unlicensed drugs in hospitalised paediatric patients: A systematic review. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2015, 71, 1–13.
5. Arafat T, Awad R, Hamad M, Azzam R, Al-Nasan A, Jehanli A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics profiles of enalapril maleate in healthy volunteers following determination of enalapril and enalaprilat by two specific enzyme immunoassays. *J Clin Pharm Ther.* 2005;30(4):319-28.
6. Bajčetić M. Specifičnosti farmakokinetike i farmakodinamike u dečjem uzrastu. U: *Pedijatrijska anesteziologija*, urednik Simić DM. Udruženje dečijih anesteziologa i intenzivista. Akademska misao, Beograd 2020:17-26.
7. Smeets NJL, Schreuder MF, Dalinghaus M, Male C, Lagler FB, Walsh J, et al. Pharmacology of enalapril in children: a review. *Drug Discov Today.* 2020;S1359-6446(20)30336-6.
8. Hsu DT, Zak V, Mahony L, Sleeper LA, Atz AM, Levine JC et al. Pediatric Heart Network Investigators. Enalapril in infants with single ventricle: results of a multicenter randomized trial. *Circulation.* 2010;122(4):333-40.
9. Mori Y, Nakazawa M, Tomimatsu H, Momma K. Long-term effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor in volume overloaded heart during growth: a controlled pilot study. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(1):270-5.
10. Leversha AM, Wilson NJ, Clarkson PM, Calder AL, Ramage MC, Neutze JM. Efficacy and dosage of enalapril in congenital and acquired heart disease. *Arch Dis Child.* 1994;70(1):35-9.
11. Sluysmans T, Styns-Cailteux M, Tremouroux-Wattiez M, de Lame PA, Lintermans J, Rubay J, et al. Intravenous enalaprilat and oral enalapril in congestive heart failure secondary to ventricular septal defect in infancy. *Am J Cardiol.* 1992;70(9):959-62.
12. Lloyd TR, Mahoney LT, Knoedel D, Marvin WJ Jr, Robillard JE, Lauer RM. Orally administered enalapril for infants with congestive heart failure: a dose-finding study. *J Pediatr.* 1989;114(4 Pt 1):650-4.

13. Castro Díez C, Khalil F, Schwender H, Dalinghaus M, Jovanovic I, Makowski N, Male C, Bajcetic M, et al. Pharmacotherapeutic management of paediatric heart failure and ACE-I use patterns: a European survey. *BMJ Paediatr Open*. 2019;3(1):e000365.
14. Stoltenberg I, Breitzkreutz J. Orally disintegrating mini-tablets (ODMTs)--a novel solid oral dosage form for paediatric use. *Eur J Pharm Biopharm*. 2011;78(3):462-9.
15. Bajcetic M, de Wildt SN, Dalinghaus M, Breitzkreutz J, Klingmann I, Lagler FB, et al. Orodispersible minitables of enalapril for use in children with heart failure (LENA): Rationale and protocol for a multicentre pharmacokinetic bridging study and follow-up safety study. *Contemp Clin Trials Commun*. 2019;15:100393.
16. Ross RD. The Ross classification for heart failure in children after 25 years: a review and an age-stratified revision. *Pediatr Cardiol*. 2012;33(8):1295-300.
17. Lin CW, Zeng XL, Jiang SH, Wu T, Wang JP, Zhang JF, et al. Role of the NT-proBNP level in the diagnosis of pediatric heart failure and investigation of novel combined diagnostic criteria. *Exp Ther Med*. 2013;6(4):995-999.
18. Lai WW, Geva T, Shirali GS, Frommelt PC, Humes RA, Brook MM, et al. Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography; Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. Guidelines and standards for performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(12):1413-30.
19. Computation of Centiles and Z-Scores for Height-for-Age, Weight-for-Age and Bmi-for-Age, WHO. Available online: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/child-growth/growth-reference-5-19-years/computation.pdf?sfvrsn=c2ff6a95_4 (accessed on 10 June 2024).