

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TADEJA GEREČNIK

**MAGISTRSKA NALOGA**

MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM LABORATORIJSKA BIOMEDICINA

Ljubljana, 2018

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TADEJA GEREČNIK

**VPLIV TELESNE SESTAVE IN BIOKEMIJSKIH  
PARAMETROV NA FARMAKOKINETIKO RAMIPRILA PRI  
BOLNIKI S SRČNIM POPUŠČANJEM**

INFLUENCE OF BODY COMPOSITION AND BIOCHEMICAL  
PARAMETERS ON PHARMACOKINETICS OF RAMIPRIL IN  
HEART FAILURE PATIENTS

MAGISTRSKA NALOGA

MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM LABORATORIJSKA BIOMEDICINA

Ljubljana, 2018

## ZAHVALA

Za strokovno pomoč in svetovanje pri izdelavi magistrske naloge se zahvaljujem mentorici izr. prof. dr. Mojci Kerec Kos in somentorju izr. prof. dr. Iztoku Grabnarju. Zahvala gre tudi bratu Aljažu za pomoč pri pisanju naloge, fantu Aleksandru in družini za podporo ter prijateljem za spodbudo pri izdelavi naloge.

Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom izr. prof. dr. Mojce Kerec Kos in izr. prof. dr. Iztoka Grabnarja.

## Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom izr. prof. dr. Mojce Kerec Kos in izr. prof. dr. Iztoka Grabnarja.

Ljubljana, 2018

Tadeja Gerečnik

Predsednik komisije: prof. dr. Darko Černe

Član komisije: doc. dr. Urša Pečar Fonović

# VSEBINA

POVZETEK .....	IV
ABSTRACT .....	V
SEZNAM OKRAJŠAV .....	VI
1 UVOD.....	1
1.1 Spremembe v farmakokinetiki pri bolnikih s srčnim popuščanjem .....	2
1.2 Lastnosti ramiprila in ramiprilata .....	7
1.2.1 Opis.....	7
1.2.2 Indikacije .....	7
1.2.3 Mehanizem delovanja.....	8
1.2.4 Farmakokinetika .....	9
1.3 Pričakovane spremembe v farmakokinetiki ramiprila oz. ramiprilata pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem.....	10
2 NAMEN DELA .....	13
3 METODE .....	14
3.1 Klinična raziskava .....	14
3.1.1 Telesna sestava .....	14
3.1.2 Biokemijski, klinični in demografski parametri .....	17
3.1.3 Statistična analiza .....	21
3.2 Razvoj populacijskega farmakokinetičnega modela .....	22
3.2.1 Osnovni model.....	22
3.2.2 Testiranje vpliva telesne sestave.....	23
3.2.3 Testiranje vpliva biokemičnih, kliničnih in demografskih parametrov.....	23
3.2.4 Vrednotenje modela.....	24
4 REZULTATI IN RAZPRAVA .....	25
4. 1 Ujemanje telesne mase brez maščob z DEXA in BIA .....	28
4.2 Vpliv telesne sestave na farmakokinetiko ramiprila.....	31

4.3. Končni farmakokinetični model .....	33
5 SKLEP .....	39
6 LITERATURA .....	41

## POVZETEK

Za zdravljenje srčnega popuščanja se uporablja tudi inhibitor angiotenzin konvertaze ramipril, ki postane aktiven šele s pretvorbo v metabolit ramiprilat, ki ima šestkratno inhibitorno aktivnost ramiprila. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem se lahko zaradi bolezenskih sprememb ter spremenjene telesne sestave, ki pogosto spremlja obolenje, spremeni farmakokinetika ramiprila v telesu, kar vpliva na uspešnost zdravljenja.

V magistrski nalogi smo določili, katere sočasne spremenljivke (parametri telesne sestave, biokemijski, klinični in demografski parametri) vplivajo na populacijske farmakokinetične parametre ramiprila. Zaradi variabilnosti farmakokinetike ramiprila je zelo pomembno, da ugotovimo, kakšen vpliv imajo nanjo omenjene sočasne spremenljivke. V raziskavo smo vključili 23 bolnikov, ki se ambulantno zdravijo na Univerzitetni Kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik in so na kronični terapiji z ramiprilom. Sočasne spremenljivke smo vrednotili na predhodno razvitem populacijskem farmakokinetičnem modelu ramiprila. Pri delu smo uporabljali nelinearno modeliranje mešanih učinkov.

Zaznali smo značilen vpliv dnevnega odmerka in starosti na očistek ramiprila ter vpliv dnevnega odmerka in hitrosti glomerulne filtracije na očistek ramiprilata. Navedene vplive sočasnih spremenljivk smo vključili v končni model z vplivom telesne mase brez maščob. Za tipičnega starostnika v naši raziskavi (povprečna telesna masa brez maščob 56,1 kg, starost 75 let in dnevni odmerek 7,5 mg) je bila s končnim modelom ocenjena konstanta hitrosti absorpcije  $1,77 \text{ h}^{-1}$ , volumen centralnega prostora ramiprila 44,2 L, volumen stranskega prostora ramiprila 442 L, volumen centralnega prostora ramiprilata 90,5 L, distribucijski očistek ramiprila 73,0 L/h, očistek ramiprila 192 L/h in očistek ramiprilata 11,4 L/h. Interindividualna variabilnost za očistek ramiprila je znašala 15,6 %, za ramiprilat pa 28,5 %. Končni model je imel nižjo vrednost objektivne funkcije v primerjavi z osnovnim modelom. Končni model smo vrednotili z metodo »bootstrap« in VPC. Prikazali smo točnost in natančnost ocen parametrov ter ustreznost končnega modela.

**Ključne besede:** ramipril, kronično srčno popuščanje, populacijska farmakokinetika, telesna sestava, interindividualna variabilnost

## ABSTRACT

Angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril is used for treatment of chronic heart failure. It is converted to the metabolite ramiprilat that has six times higher inhibitory activity compared to ramipril. The pharmacokinetics of ramipril can be changed due to changes in body composition, which affect treatment success.

We investigated the effect of different variables (parameters of body composition, biochemical parameters, clinical and demographic parameters) on population pharmacokinetic parameters of ramipril, which is very important due to variability of ramipril pharmacokinetics. In the study we included 23 patients who were on regular therapy with ramipril and were treated in outpatient setting at University Clinic of Pulmonary and Allergic Diseases Golnik. The influence of variables was estimated on previously developed population pharmacokinetic model of ramipril. For modelling we were using Non-linear Mixed Effects Modelling.

We determined significant effect of daily dose and age on clearance of ramipril and effect of daily dose and glomerular filtration rate on clearance of ramiprilat. These parameters were included in the final pharmacokinetic model with the influence of fat free mass. For typical elderly in our research (with fat free mass 56,1 kg, age 75 years and daily dose 7,5 mg), we estimated absorption rate constant  $1,77 \text{ h}^{-1}$ , volume of central compartment of ramipril 44,2 L, volume of peripheral compartment of ramipril 442 L, volume of central compartment of ramiprilat 90,5 L, volume of distribution of ramipril 73,0 L/h, clearance of ramipril 192 L/h and clearance of ramiprilat 11,4 L/h. Final model had lower objective function value in comparison to basic model. Interindividual variability of ramipril and ramiprilat clearance was 15.6 % and 28.5 %, respectively. Final model was evaluated with bootstrap and VPC that showed that estimated values and median values of parameters match so the evaluations are accurate and the model is adequate.

**Key words:** ramipril, chronic heart failure, population pharmacokinetics, body composition, interindividual variability

## SEZNAM OKRAJŠAV

ACE	angiotenzin konvertaza (angl. Angiotensin Converting Enzyme)
Alb	serumski albumin
AST	aspartat aminotransferaza
BIA	bioelektrična impedančna analiza (angl. Bioelectrical Impedance Analysis)
BIA <sub>w</sub>	delež vode v telesu, določen z BIA
BLR <sub>cel</sub>	celokupni bilirubin
BRL <sub>dir</sub>	direktni bilirubin
BSA	telesna površina (angl. Body Surface Area)
Cl	očistek ramiprila
Cl <sub>m</sub>	očistek ramiprilata
DD	dnevni odmerek ramiprila
DEXA	dvožarkovna rentgenska absorpciometrija (angl. Dual-Energy X-Ray Absorptiometry)
FFM	telesna masa brez maščob (angl. Fat Free Mass)
FFM <sub>DEXA</sub>	telesna masa brez maščob, izmerjena z DEXA
FFM <sub>BIA</sub>	telesna masa brez maščob, izračunana iz BIA <sub>w</sub>
F	biološka uporabnost
FFMI	indeks telesne mase brez maščob (angl. Fat Free Mass Index)
GFR	hitrost glomerulne filtracije (angl. Glomerular Filtration Rate)
IIV	interindividualna variabilnost (angl. Interindividual Variability)
IOV	variabilnost med obiskoma (angl. Interoccasional Variability)
k <sub>a</sub>	konstanta hitrosti absorpcije
LVEF	iztisna funkcija levega prekata (angl. Left Ventricular Ejection Fraction)
MDRD4	ocena hitrosti glomerulne filtracije, izračunana po enačbi MDRD4
MPE	srednja napaka napovedi (angl. Mean Prediction Error)
NFM	telesna masa z normalnim deležem maščob (angl. Normal Fat Mass)
NONMEM	Programska oprema za nelinearno modeliranje mešanih učinkov (angl. Non-linear Mixed Effects Modelling)
OFV	vrednost objektivne funkcije (angl. Objective Function Value)
RMSE	koren povprečnega kvadrata napake (angl. Root Mean Square Error)



RSE	relativna standardna napaka (angl. Relative Standard Error)
SMI	indeks skeletne mišične mase (angl. Skeletal Muscle Mass Index)
V <sub>2</sub>	volumen centralnega prostora ramiprila
V <sub>3</sub>	volumen stranskega prostora ramiprila
V <sub>4</sub>	volumen porazdelitve ramiprilata
VPC	metoda vizualnega vrednotenja populacijskih farmakokinetičnih modelov (angl. Visual Predictive Check)
Q	distribucijski očistek
WT	telesna masa

# 1 UVOD

Srčno popuščanje predstavlja vodilni vzrok smrti v razvitih državah. Klinično je definirano kot patofiziološko stanje, ko srce zaradi poškodbe ne more več črpati dovolj krvi do tkiv med mirovanjem ali normalnimi dnevnimi aktivnostmi. Je progresivna motnja, ki povzroči disfunkcijo levega ventrikla in srčno dekompenzacijo (1, 2). Diagnoza je lahko težavna zaradi nespecifičnih simptomov, sploh v začetnih stopnjah bolezni. Kot posledica nezadostne oskrbe tkiv s kisikom in zadrževanja tekočine v telesu se pojavijo simptomi kot so težko dihanje ob naporu in v ležečem položaju, poslabšanje že oteženega dihanja ponoči, zmanjšana telesna zmogljivost, otekanje gležnjev in utrujenost, znaki pa so prekomerno polnjene vratne vene, obojestranski bazalni poki nad pljuči, pospešeno dihanje, povečan srčni utrip, vtisljive otekline nog, hladni udi, povečana jetra. Večina znakov je posledica zadrževanja natrija in vode v organizmu. Za diagnozo je potrebna izvedba ultrazvočne preiskave srca, rentgen prsnega koša, elektrokardiogram in merjenje serumske koncentracije B-natriuretičnega peptida (2, 3, 4).

K razvoju srčnega popuščanja lahko veliko prispevajo kronične aritmije, miokardna bolezen, dolgo trajajoča hipertenzija ter genetska predispozicija (1, 2). V razvitih državah zasledimo srčno popuščanje pri 1-2 % splošne populacije, pri starejših od 70 let pa je delež večji od 10 %, saj prevalenca narašča s starostjo. Do leta 2040 strokovnjaki napovedujejo več kot 20 % delež starostnikov s srčnim popuščanjem (1, 2, 4). Pri 50 % bolnikov pride do smrti znotraj 5 let po diagnozi, vendar pa se lahko z ustrezno terapijo delež zmanjša. Po aktualnih smernicah za diagnozo in zdravljenje akutnega in kroničnega srčnega popuščanja iz leta 2012 lahko srčno popuščanje zdravimo z zaviralci angiotenzinske konvertaze, antagonisti angiotenzinskih receptorjev, antagonisti beta-adrenergičnih receptorjev ter diuretiki. Ameriško združenje New York Heart Association deli srčno popuščanje v 4 razrede, ki so predstavljeni v preglednici I (1, 2).

Preglednica I: Delitev srčnega popuščanja po New York Heart Association (1)

RAZRED	OPIS
I	Blaga oblika, fizična aktivnost neomejena
II	Blaga oblika, z manjšo fizično omejitvijo (utrujenost, hitro utripanje srca, oteženo dihanje pri normalni aktivnosti), med mirovanjem ni simptomov
III	Zmerna oblika, večja omejitvev pri fizični aktivnosti (utrujenost, hitro utripanje srca, oteženo dihanje pri blagi normalni aktivnosti)
IV	Težka oblika, nezmožnost izvajanja telesne aktivnosti brez neudobja, simptomi med mirovanjem

Ločimo akutno in kronično srčno popuščanje. Pri akutnem popuščanju tkiva med mirovanjem ne dobijo dovolj hranilnih snovi kljub aktivaciji kompenzatornih mehanizmov, pri kroničnem pa cirkulacija krvi ne zadosti potrebam tkiva med naporom (3).

### 1.1 Spremembe v farmakokinetiki pri bolnikih s srčnim popuščanjem

Srčno popuščanje zmanjša minutni volumen srca, kar vodi v manjšo prekrvavljenost in hipoksijo organov. Poleg tega pride do aktivacije simpatika, provnetnega citokinskega sistema in povečanega izločanja vazopresina iz hipofize (5). Posledično pride do sprememb v farmakokinetičnih parametrih, kot so biološka uporabnost, volumen porazdelitve, očistek.

Biološka uporabnost predstavlja delež aplicirane učinkovine, ki doseže sistemski krvni obtok. Na biološko uporabnost vpliva nepopolna absorpcija učinkovine iz prebavnega trakta ter predsistemski metabolizem. Slednji lahko poleg metabolizma učinkovine z jetrnimi encimi citokromi obsega tudi metabolizem v lumnu ali steni črevesa ali drugih organih. Pri tem se lahko razgradi del učinkovine, še preden pride v sistemski krvni obtok. Na biološko uporabnost lahko vpliva tudi črpanje učinkovine iz stene črevesa nazaj v lumen, saj se s tem zmanjša absorpcija. K skupni (absolutni) vrednosti biološke uporabnosti prispevajo deleži učinkovine, ki preidejo skozi prebavni trakt, jetra in pljuča (enačba 1) (6, 7).

$$F = F_g \times F_h \times F_l$$

Enačba 1

*F<sub>g</sub>... delež učinkovine, ki preide prebavni trakt, F<sub>h</sub>...delež učinkovine, ki preide jetra, F<sub>l</sub>...delež učinkovine, ki preide pljuča*

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem je lahko absorpcija učinkovin v prebavnem traktu zmanjšana zaradi kronično slabše prekrvavljenosti, hipoksije ter strukturnih sprememb sluznice prebavil. Zadnje študije so pokazale, da je pri bolnikih s srčnim popuščanjem prisotna debelejša črevesna sluznica in sicer zaradi veliko večje vsebnosti kolagena. Transport učinkovin iz intestinalnega lumna v epiteljske celice lahko poteka transcelično in paracelično. Transcelični prehod je najpogostejši način absorpcije peroralno apliciranih učinkovin, ki so lipofilne. Učinkovine, ki so pretežno hidrofilne, pa prehajajo paracelično. Ali je intestinalna absorpcija neke zdravilne učinkovine pri bolnikih s srčnim popuščanjem spremenjena, lahko ugotovimo z aplikacijo radioaktivno označene učinkovine (5). K omejeni absorpciji učinkovin v prebavnem traktu pri srčnem popuščanju lahko prispevajo tudi zmanjšan krvni pretok skozi splahnhične organe, edem črevesne stene, spremembe v izločanju in pH vrednosti želodčnega soka ter gibljivosti prebavnega trakta (6, 7, 8, 9).

Volumen porazdelitve je zelo pomemben parameter, ki pove, kako se učinkovina po absorpciji v sistemski krvni obtok porazdeli po organizmu. Je hipotetični volumen, ki povezuje plazemsko koncentracijo učinkovine z njeno količino v telesu (enačba 2) (10). Lahko je zelo velik, kadar je večina učinkovine vezana v tkivu ali zelo majhen, ko se večina nahaja v krvi (6). Na volumen porazdelitve pomembno vplivata srčni iztis in regionalni krvni pretok. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem aktivacija simpatičnega živčnega sistema zmanjša krvni pretok skozi jetra, ledvice in periferijo, medtem ko je pretok krvi skozi srce in možgane vzdrževan z avtoregulacijo. Posledično se zmanjša delež učinkovine v predelih z zmanjšanim pretokom krvi, kar pomeni manjši volumen porazdelitve. Povišana je tudi serumska koncentracija učinkovine, ki se v normalnih pogojih hitro porazdeli v periferna tkiva. Kombinacija visokih serumskih koncentracij učinkovine ter zaradi avtoregulacije relativno velike prekrvavljenosti srca in možgan pomeni, da se v omenjenih organih nahaja povečana koncentracija učinkovine, kar pomeni večjo dovzetnost za terapevtske kot tudi toksične učinke učinkovine na teh mestih (8, 9).

$$V_d = \frac{A_b}{C_p}$$

Enačba 2

*V<sub>d</sub>...volumen porazdelitve, A<sub>b</sub>...količina učinkovine v telesu, C<sub>p</sub>...plazemska koncentracija učinkovine*

Klinično pomembne spremembe v vezavi na plazemske proteine lahko povzročijo značilne spremembe v koncentraciji proste učinkovine, ki je farmakološko aktivna. Hujše oblike kroničnega kongestivnega srčnega popuščanja v prisotnosti normalne vrednosti serumskih

proteinov ne vplivajo pomembno na vezavo učinkovin na plazemske proteine. Toda zaradi prehajanja proteinov v intersticijsko tekočino in okvarjene sinteze proteinov v jetrih se lahko pojavi hipoalbuminemija. Srčno popuščanje je lahko povezano s sindromom sistemskega vnetnega odgovora, le-to pa s hipoalbuminemijo in drugimi spremembami proteinov (npr. povišan alfa-1 kisli glikoprotein) (8). Omenjene spremembe še dodatno poslabšajo srčno popuščanje ter vplivajo na funkcijo različnih organov, kar se izraža tudi v spremenjeni farmakokinetiki zdravil (5).

Očistek je farmakokinetični parameter, ki določa odmerek, ki je potreben za vzdrževanje ustrezne terapevtske plazemske koncentracije učinkovine v stacionarnem stanju. Definiran je kot volumen krvi, ki se popolnoma očisti učinkovine v določenem časovnem obdobju. Pri peroralni aplikaciji ga lahko izračunamo z enačbo 3 (6, 7).

$$Cl = \frac{D \times F}{AUC} \quad \text{Enačba 3}$$

*Cl...očistek, D...odmerek, AUC...površina pod plazemsko krivuljo; F...biološka uporabnost*

Ker se učinkovine večinoma izločajo preko ledvic in jeter, je celokupni očistek vsota ledvičnega in jetrnega očistka, lahko pa so prisotne še druge poti izločanja (enačba 4) (10). Pri novo razviti bolezni ali akutnem poslabšanju srčnega popuščanja sta spremenjena ledvični in jetrni očistek zaradi zmanjšane pretoka krvi skozi omenjena organa (5).

$$Cl = Cl_r + Cl_h + Cl_{\text{drugi}} \quad \text{Enačba 4}$$

*Cl...celokupni očistek, Cl<sub>r</sub>...ledvični očistek, Cl<sub>h</sub>...jetrni očistek, Cl<sub>drugi</sub>...druge vrste očistka*

Izločanje preko ledvic s pasivno glomerulno filtracijo in aktivno tubulno sekrecijo je pomembna pot izločanja večine učinkovin in njihovih metabolitov. Ko se učinkovina izloči v urin z omenjenima procesoma, se lahko vrne v krvni obtok s pasivno tubulno reabsorpcijo (6). Na ledvični očistek vpliva ledvični krvni pretok, delež proste oz. nevezane učinkovine v krvi, hitrost glomerulne filtracije (GFR), hitrost tubulne sekrecije in hitrost tubulne reabsorpcije (6, 10).

Srčno popuščanje ima lahko velik vpliv na omenjene procese. Normalno ledvice dobijo 20 % celotnega minutnega volumna srca. Pri blagi do zmerni obliki srčnega popuščanja se zmanjša pretok krvi skozi ledvica zaradi povečane ledvične žilne rezistence, vendar se GFR zaradi avtoregulacije ohrani. Na splošno lahko pade ledvični krvni pretok za 30-40 %

brez očitne okvare ledvične funkcije. Okvara se zazna z napredovanjem bolezni, ko se dodatno zmanjšuje minutni volumen srca ter se krvni pretok preusmeri stran od ledvic. Posledično se pojavi vazokonstrikcija aferentnih arteriol in zmanjša se GFR. Okvari se tubulna funkcija ter membranski transport, kar zmanjša dostavo kisika do nefronov. Zaradi manjše GFR se zmanjša ledvični očistek učinkovine. Manjša prekrvavljenost zmanjša dostavo učinkovine v ledvica in posledično se zmanjša ledvično izločanje učinkovine (8).

Srčno popuščanje lahko vodi tudi do okvare jeter, kar se kaže v spremembi jetrnega očistka (8). Hipoksija in povišani proznetni citokini povzročijo spremembe v izražanju prenašalcev in encimov, ki sodelujejo v presnovi učinkovin. Aktivacija simpatika zmanjša prekrvavitev splahnčnih organov (jetra, prebavni trakt, ledvice) (5, 6). Približno polovica bolnikov s srčnim popuščanjem ima normalno oz. ohranjeno frakcijo izločanja (5).

Na očistek zdravila vpliva prekrvavljenost posameznega organa in njegova sposobnost, da metabolizira oz. izloči učinkovino, kar se določi z ekstrakcijskim razmerjem. Ekstrakcijsko razmerje je delež učinkovine, ki se izloči skozi organ. Za njegovo določitev je potrebno izmeriti koncentracije učinkovine, ki vstopi v organ in iz njega izstopi (enačba 5). Ekstrakcijsko razmerje je 1 v primeru, da se celotna količina učinkovine, ki vstopi v organ, tudi izloči (6, 10).

$$ER = \frac{(C_{vstopna} - C_{izstopna})}{C_{vstopna}} \quad \text{Enačba 5}$$

*ER...ekstrakcijsko razmerje,  $C_{vstopna}$ ...koncentracije učinkovine, ki vstopi v organ,  $C_{izstopna}$ ...koncentracija učinkovine, ki izstopi iz organa*

Očistek lahko zapišemo z ekstrakcijskim razmerjem z enačbo 6 (6). Intrinzični očistek predstavlja sposobnost posameznega organa za izločanje učinkovine, neodvisno od ostalih dejavnikov, kot je npr. pretok krvi. Jetrni intrinzični očistek je tako odvisen od afinitete učinkovine do jetrnih encimov, ki metabolizirajo učinkovino, ter količine encimov (6).

$$Cl = Q \times ER = Q \times \frac{(f_u \times Cl_{int})}{(Q + f_u \times Cl_{int})} \quad \text{Enačba 6}$$

*Q...krvni pretok skozi organ,  $Cl_{int}$ ...intrinzični očistek,  $f_u$ ...delež proste učinkovine*

Očistek učinkovine z visokim ekstrakcijskim razmerjem (nad 0,7) je v veliki meri odvisen od krvnega pretoka skozi jetra (enačba 7), zato je zelo izpostavljen spremembam le-tega zaradi srčnega popuščanja (6).

$$Cl_h = Q_h \quad \text{Enačba 7}$$

Kadar je ekstrakcijsko razmerje učinkovine med 0,3 in 0,7, je očistek učinkovine odvisen od krvnega pretoka, intrinzičnega očistka ter deleža proste učinkovine v krvi (enačba 8). (10).

$$Cl_h = Q_h \times \frac{(f_u \times Cl_{h,int})}{(Q_h + f_u \times Cl_{h,int})} \quad \text{Enačba 8}$$

Pri učinkovinah z majhnim ekstrakcijskim razmerjem (pod 0,3) je očistek odvisen le od deleža proste učinkovine v krvi in intrinzičnega očistka (enačba 9). Manj kot bo proste učinkovine, manjši bo jetrni očistek, ker se presnavlja samo prosta učinkovina. V teh primerih se očistek skoraj ne odziva na srčno popuščanje (6).

$$Cl_h = f_u \times Cl_{h,int} \quad \text{Enačba 9}$$

Spremembe v očistku zdravilne učinkovine in volumnu porazdelitve, do katerih pride zaradi srčnega popuščanja, vplivajo tudi na razpolovni čas zdravilne učinkovine. To je čas, v katerem se serumska koncentracija učinkovine zmanjša za polovico. Razpolovni čas je zelo pomemben, saj določa, kako hitro se učinkovina izloča iz organizma in kako hitro v primeru večkratne aplikacije doseže stacionarno stanje. Da se telo popolnoma očisti učinkovine, je potrebnih približno 5 razpolovnih dob (6). Razpolovni čas se izračuna po enačbi 10 (10).

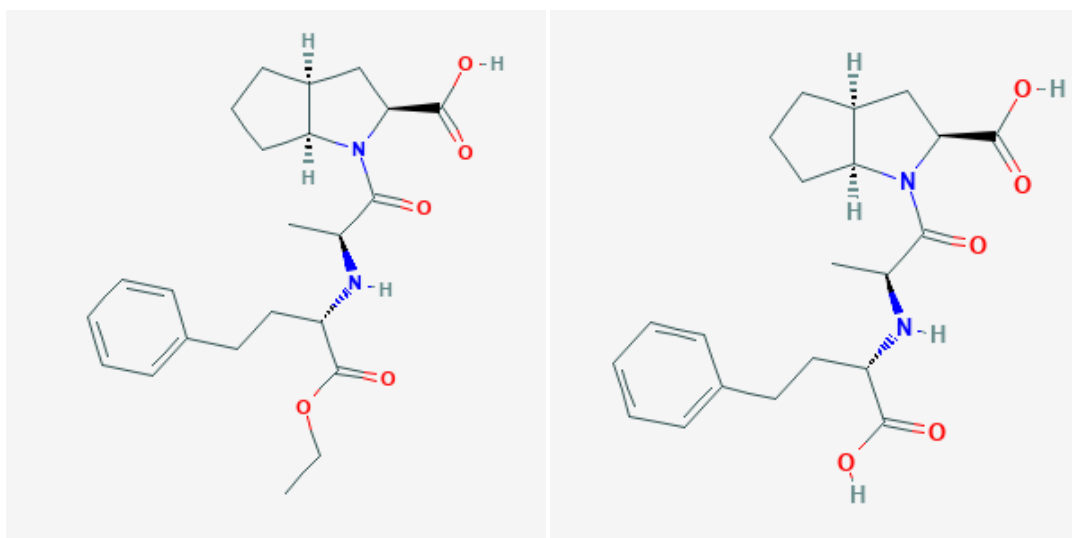
$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_e} = \frac{(\ln 2 \times V_d)}{Cl} \quad \text{Enačba 10}$$

*t<sub>1/2</sub>...razpolovni čas učinkovine, k<sub>e</sub>...hitrostna konstanta izločanja*

## 1.2 Lastnosti ramiprila in ramiprilata

### 1.2.1 Opis

Ramipril s kemijsko formulo  $C_{23}H_{32}N_2O_5$  je derivat 2-aza-biciklo (3.3.0)-oktan-3-karboksilne kisline. Njegova molekulska masa je 416,5 g/mol. Gre za belo, kristalinično snov, ki je topna v polarnih organskih topilih in pufrih. Njegova temperatura tališča je 105-112 °C. S cepitvijo estrske skupine predzdravilo hidrolizira oz. se pretvori v aktiven metabolit ramiprilat, ki je zaviralec encima angiotenzin konvertaze (ACE) ter ima daljšo razpolovno dobo v primerjavi z ramiprilom, kar omogoča enkrat dnevno odmerjanje. Ramipril se nahaja v obliki 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg ter 10 mg tablet za peroralno uporabo (11). Na sliki 3 sta predstavljeni strukturni formuli ramiprila (spojina 1) in ramiprilata (spojina 2).



Spojina 1: Ramipril

Spojina 2: Ramiprilat

Slika 3: Strukturni formuli ramiprila in ramiprilata (12, 13)

### 1.2.2 Indikacije

Glavni namen uporabe ramiprila je zmanjšanje tveganja za miokardni infarkt, kap ali smrt zaradi kardiovaskularnih vzrokov. Namenjen je bolnikom nad 55 let, pri katerih obstaja tveganje za razvoj večjega kardiovaskularnega dogodka zaradi zgodovine koronarne bolezni, kapi, periferne vaskularne bolezni ali diabetesa, ki ga spremlja vsaj en faktor

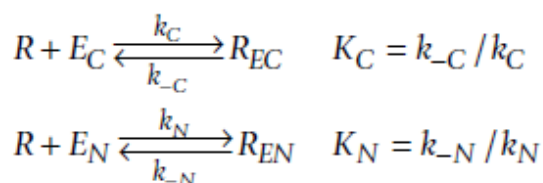


tveganja (hipertenzija, povišan celotni holesterol, znižan lipoprotein z visoko gostoto, kajenje, zabeležena mikroalbuminurija) (11).

### 1.2.3 Mehanizem delovanja

Ramipril in ramiprilat sta zaviralca ACE druge generacije. ACE je peptidil dipeptidaza, ki katalizira pretvorbo angiotenzina I v angiotenzin II, ki povzroči vazokonstrikcijo ter stimulira izločanja aldosterona iz skorje nadledvične žleze. Inhibicija ACE vodi do zmanjšane količine angiotenzina II v plazmi, posledično se zmanjšata vazopresorna aktivnost in izločanje aldosterona (14). Zaradi zmanjšanja koncentracije aldosterona se lahko poveča serumski kalij. Poveča se tudi aktivnost renina v plazmi. Ramipril zavira tkivno in cirkulirajočo ACE (11). V študijah so ugotovili, da pomembno zmanjša tlak v pljučnih arterijah in poveča srčni iztis (9). Zaradi zaviranja ACE se začne kopičiti tudi bradikinin, le-ta pa je vzrok nekaterih neželenih učinkov zaviralcev ACE, vendar ima prav tako terapevtski učinek na srčno popuščanje (11). Koristna učinka bradikinina na srčno mišico sta regresija ventrikularne hipertrofije in zaščitna funkcija ishemične srčne mišice. Angiotenzin II nastaja tudi po drugih poteh neodvisno od ACE, kar pojasni prisotnost aldosterona v plazmi tudi pri uporabi zaviralcev ACE (15).

ACE ima dve homologni zunajcelični vezavni mesti, N in C konec. Vezavi ramiprilata na N in C konec bi naj bili neodvisni, imata pa obe mesti veliko afiniteto za vezavo zaviralcev ACE, posledica česar je nelinearna kinetika. Pri nelinearni kinetiki koncentracija ramiprilata ne narašča sorazmerno z odmerkom zaviralca ACE. Pri nizkih odmerkih je namreč večina zaviralca vezanega na ACE, pri visokih odmerkih pa ga je večina prostega. Kinetiko vsakega vezavnega mesta posebej opišemo kot enostopenjski proces z dvema ravnotežnima disociacijskima konstantama  $K_N$  in  $K_C$  za N in C terminalno ACE vezavno mesto (enačba 11) (16).



Enačba 11

*R...inhibitor, E...encim, C, N...terminalna konca ACE, R<sub>EC</sub>, R<sub>EN</sub>... kompleks inhibitor-encim, k<sub>n</sub>, k<sub>c</sub>...hitrostni konstanti asociacije, k<sub>-n</sub>, k<sub>-c</sub>...hitrostni konstanti disociacije, K<sub>C</sub>, K<sub>N</sub>...ravnotežni konstanti disociacije*

Antihipertenzivna učinkovitost ramiprila je bila dokazana v več študijah. Študije so pokazale, da se je na zdravljenje z 2,5 ali 5 mg dnevnim odmerkom uspešno odzvalo 85 % bolnikov z blago do zmerno hipertenzijo, primerjalne študije pa so potrdile, da je učinkovitost ramiprila enaka učinkovitosti drugih zaviralcev ACE. Z napredovanjem hipertenzije od blage oz. zmerne do hude oblike se je odgovor na zdravljenje manjšal, vendar je bil podoben pri obeh spolih, prav tako ni bilo večjih razlik med mladimi in starejšimi bolniki (nad 65 let). Dokazali so tudi, da pri bolnikih s srčnim popuščanjem po akutnem miokardnem infarktu 5 ali 10 mg odmerok zniža smrtnost za 27 % ter pojav sekundarnih zapletov (npr. napredovanje v težjo obliko srčnega popuščanja, srčno kap) za 19 %. Učinek zdravljenja je bil pri bolnikih, mlajših od 65 let, manj izražen v primerjavi s starejšimi (14).

#### **1.2.4 Farmakokinetika**

Več kot 55 % odmerka peroralnega apliciranega ramiprila se absorbira, na kar hrana nima vpliva. Najvišja plazemska koncentracija ramiprila je dosežena po 1 uri, ramiprilata po 3 urah (17, 18). Ramipril je v 73 % vezan na plazemske proteine, pri ramiprilatu je ta vrednost 56 %. Ramipril se skoraj v celoti v zelo kratkem času presnovi do ramiprilata, ki ima šestkratno ACE zaviralno aktivnost ramiprila. Poleg ramiprilata nastanejo še diketopiperazin ester, diketopiperazinska kislina in glukuronidi ramiprila in ramiprilata, ki so neaktivni. Ramipril in njegovi metaboliti se v 60 % izločijo z urinom, ostalo se izloči z blatom. V blatu se lahko nahajajo metaboliti, izločeni z žolčem, ter neabsorbirana učinkovina. Manj kot 2 % ramiprila v urinu je nespremenjenega zaradi obsežnega metabolizma prvega prehoda (11,18). Absolutna biološka uporabnost ramiprila je med 50-60 %, ramiprilata pa 44 % (5, 17).

V študiji so ugotovili, da večja kot je bila plazemska koncentracija ramiprilata, večji je bil ledvični očistek, kar so pojasnili z odvisnostjo očistka od koncentracije ramiprilata. Z nasičenostjo vseh vezavnih mest na ACE z ramiprilatom se poveča možnost za njegovo vezavo na proteine. Presežek ramiprilata, ki se ne more vezati ne na ACE niti na proteine, pa se izloči preko ledvic. Vzrok za spremenljiv ledvični očistek je lahko tudi nasitljiva ledvična tubulna reabsorpcija (17).

Z odmerkom naraščajo krvne koncentracije ramiprila in ramiprilata, a ne povsem linearno. 24 urna površina pod krivuljo plazemskih koncentracij (AUC) ramiprilata je sorazmerna odmerku v območju odmerkov 2,5-20 mg (11). Ko doseže vrh, upada plazemska koncentracija ramiprilata v treh različnih fazah: začetni hiter padec, navidezna eliminacijska faza in podaljšana eliminacijska faza. Dve eliminacijski fazi sta posledica vezave ramiprilata na ACE in počasne disociacije z encima. Začetni hiter padec z razpolovno dobo 1,1-4,5 ure predstavlja porazdelitev učinkovine v velik stranski prostor in vezavo na plazemsko in tkivno ACE. Navidezna eliminacijska faza ponazarja očistek prostega ramiprilata z razpolovno dobo 9-18 ur. Podaljšana eliminacijska faza ima razpolovni čas veliko daljši (110 ur) in je odraz kinetike vezave/disociacije kompleksa ramiprilat/ACE, pri čemer je disociacija počasna. Kljub zelo dolgi podaljšani eliminacijski fazi ni pričakovana klinično pomembna akumulacija ramiprilata pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo po večkratni aplikaciji odmerkov. Pri enkrat dnevnem odmerjanju ramiprila se vzpostavi ravnotežna koncentracija ramiprilata po četrtem odmerku (11, 18).

Pri tistih bolnikih, ki imajo okvarjeno ledvično funkcijo, je izločanje ramiprila, ramiprilata in drugih metabolitov z urinom manjše. Bolniki, ki imajo očistek kreatinina manj kot 40 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, imajo maksimalne koncentracije ramiprilata podvojene. Pri večkratnem odmerjanju je pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo v primerjavi z bolniki, ki te funkcije nimajo okvarjene in prejemajo podobne odmerke, AUC 3-4 krat večji (11). Pri okvarjeni jetrni funkciji je metabolizem ramiprila do ramiprilata upočasnen zaradi zmanjšane aktivnosti jetrnih esteraz, koncentracije ramiprila v plazmi so do trikrat višje. Ker so najvišje koncentracije ramiprilata pri bolnikih z okvarjeno jetrno funkcijo podobne kot pri zdravih z normalno funkcijo jeter, se učinek na aktivnost plazemske ACE ne spremeni. Plazemske koncentracije ramiprilata so povišane pri starejših, zato je pri tej populaciji potrebno prilagajanje odmerkov (11).

### **1.3 Pričakovane spremembe v farmakokinetiki ramiprila oz. ramiprilata pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem**

Učinkovine lahko razvrstimo v enega izmed štirih razredov biofarmacevtskega klasifikacijskega sistema. Ta napoveduje peroralno absorpcijo učinkovin na podlagi njihove topnosti v vodi in intestinalne permeabilnosti. Učinkovina je dobro topna, kadar je največji odmerek učinkovine topen v manj kot 250 ml vodnega medija s pH 1,0-7,5 pri

37°C. Dobra permeabilnost je značilna za učinkovine, ki se absorbirajo v obsegu 90 % ali več, temelječ na masni bilanci ali v primerjavi z intravenskim referenčnim odmerkom. Ramipril se uvršča v 1. razred, kar pomeni dobro vodotopnost in hitro ter popolno absorpcijo po peroralni aplikaciji (5). Pri bolnikih s srčnim popuščanjem lahko pričakujemo spremenjeno farmakokinetiko ramiprila oz. ramiprilata:

- zmanjšana prekrvavitev splahnčnih organov, npr. prebavnega trakta, in že omenjene spremembe v strukturi sluznice prebavil lahko zmanjšajo absorpcijo zdravilnih učinkovin, vendar pa je zaradi uvrstitve ramiprila v razred 1 biofarmacevtskega klasifikacijskega sistema motena absorpcija manj verjetna (5),
- pri srčnem popuščanju se zmanjša minutni volumen srca in oslabi se krvni pretok. Manjša prekrvavjenost ledvic in jeter, ki sta glavna organa metabolizma in izločanja ramiprila oz. ramiprilata, bi lahko vodila v zmanjšan ledvični in jetrni očistek, kar pomeni, da bi se učinkovina v večji meri zadrževala v telesu (5),
- AUC po peroralnem odmerku je definirana z enačbo 12 (5). Če se zmanjša očistek, se bo učinkovina dlje časa zadrževala v organizmu, zato bo tudi AUC večja.

$$AUC_{po} = F \times \frac{D}{Cl}$$

*Enačba 12*

- Spremembe v prebavnem traktu pri bolnikih s srčnim popuščanjem (debelejša črevesna sluznica) lahko ovirajo absorpcijo učinkovine skozi prebavni trakt, kar privede do zmanjšane absolutne biološke uporabnosti (5).

Študija na bolnikih s srčnim popuščanjem razreda II in III je pokazala, da je pri uporabi 5 mg ramiprila enkrat dnevno v 14 dneh prišlo do delnega kopičenja ramiprila, saj je bila maksimalna plazemska koncentracija po 14 dneh večja kot po prvem odmerku. Pri ramiprilatu ni prišlo do kopičenja učinkovine, saj se je ledvični očistek ramiprilata med zdravljenjem povečal. To je bila najverjetneje posledica izboljšane ledvične funkcije, kar je bilo razvidno iz povečanega očistka kreatinina. Zaradi povečanega izločanja ramiprilata se je količina ramiprila in metabolitov v urinu značilno povečala. Zaključek študije je bil, da pri uporabi 5 mg ramiprila enkrat dnevno ne pride do nepričakovanega kopičenja

učinkovine pri bolnikih s srčnim popuščanjem in je takšna terapija primerna za dolgotrajno zdravljenje (9).

Študije na bolnikih s srčnim popuščanjem razreda III in IV so pokazale, da so po enkratni aplikaciji 5 mg ramiprila plazemske koncentracije ramiprila in ramiprilata pri bolnikih višje in dlje časa merljive v primerjavi z zdravimi prostovoljci. V plazmi je bil ramiprilat pri bolnikih merljiv že po 1 uri, kar je kazalo na hiter metabolizem. Celotni delež ramiprila in metabolitov v urinu je po 96 urah predstavljal 39 % odmerka in je bil primerljiv med bolniki in zdravimi. Pri bolnikih ni bilo značilnih sprememb v jetrni funkciji. Plazemska koncentracija ramiprilata 10 ng/ml je popolnoma zavrla ACE, medtem ko je bila pri 1 ng/ml dosežena 50 % inhibicija. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem razreda III in IV niso bili potrebni višji odmerki ramiprila za popolno zavrtje ACE. Pri bolnikih z okvarjeno levično funkcijo je smiselno začeti terapijo z manjšimi odmerki ramiprila (19).

## 2 NAMEN DELA

V magistrski nalogi se bomo osredotočili na bolnike s kroničnim srčnim popuščanjem, ki se redno zdravijo z ramiprilom. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem se namreč lahko zaradi bolezenskih sprememb spremeni farmakokinetika ramiprila. Bolniki s srčnim popuščanjem so navadno starostniki, ki jih zaradi bolezni spremlja še kaheksija, ki lahko močno spremeni njihovo telesno sestavo. Spremenjena telesna sestava pa ima lahko klinično pomemben vpliv na farmakokinetiko ramiprila in s tem na učinkovitost in varnost zdravljenja.

V magistrski nalogi bomo določili, ali katere od sočasnih spremenljivk, to so parametri telesne sestave, biokemijski parametri, klinični parametri in demografski parametri, vplivajo na farmakokinetične parametre ramiprila. Na predhodno razvitem populacijskem farmakokinetičnem modelu ramiprila bomo vrednotili vplive različnih parametrov telesne sestave, dnevnega odmerka ramiprila, parametrov ledvične in jetrne funkcije ter demografskih podatkov bolnika. Pri delu bomo uporabljali nelinearno modeliranje mešanih učinkov.

## **3 METODE**

### **3.1 Klinična raziskava**

Podatke za razvoj farmakokinetičnega modela ramiprila smo pridobili v klinični raziskavi, ki je bila izvedena v sodelovanju Fakultete za farmacijo in Univerzitetne Klinike za pljučne bolezni in alergijo Golnik (20). Raziskavo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (št.114/10/11), prav tako je bila prijavljena na spletni strani ClinicalTrials.gov (NCT01829880). V klinično raziskavo, ki je bila izvedena na Univerzitetni Kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik, so bili vključeni bolniki s kroničnim srčnim popuščanjem, ki so vsaj 4 dni pred prvim obiskom prejeli enak dnevni odmerek ramiprila in zato imeli praviloma stacionarne plazemske koncentracije ramiprila in ramiprilata. Izključitveni kriterij je bila znana bolezen jeter ter akutno poslabšanje srčnega popuščanja, ki bi povzročilo spremembo terapije ali hospitalizacijo vsaj štiri tedne pred obiskom (20, 21).

Bolniki so se zglasili na obisku dvakrat v razmiku približno 6 mesecev in sicer zjutraj na tešče pred jutranjim odmerkom ramiprila (21).

Na vsakem obisku se je izvedlo:

- odvzem krvi za določitev plazemske koncentracije ramiprila in ramiprilata s tekočinsko kromatografijo, sklopljeno s tandemsko masno spektrometrijo, ki je že bila razvita in validirana (21,22), ter biokemijskih parametrov (serumska aspartat aminotransferaza, celokupni in direktni bilirubin, serumski albumin, ocena hitrosti glomerulne filtracije z enačbo MDRD-4, izmerjeni v laboratoriju Klinike Golnik) na tešče pred jutranjim odmerkom zdravila ter eno, dve, tri, štiri in pet ur po odmerku,
- določanje telesne sestave (telesna masa, telesna masa brez maščob, indeks telesne mase brez maščob, indeks skeletne mišične mase, kaheksija),
- določanje demografskih parametrov (starost, spol),
- določanje kliničnih parametrov (dnevni odmerek, iztisna funkcija levega prekata) (21).

#### **3.1.1 Telesna sestava**

Pod celokupno telesno maso spada maščobna masa in telesna masa brez maščob (FFM). FFM predstavljajo mišice, kosti, vitalni organi in izvencelična tekočina. K temu pa ne

prištevamo lipidov v celičnih membranah, cerebrospinalne tekočine in kostnega mozga (23).

Parametri telesne sestave, ki smo jih določali, so:

- kaheksija,
- indeks telesne mase brez maščob (FFMI),
- indeks skeletne mišične mase (SMI).

Kaheksija je kompleksen metabolni sindrom, ki se povezuje z mnogimi obolenji. Zanj je značilna izguba mišičnega tkiva z ali brez izgube maščobne mase. Klinično se kaheksija izraža z izgubo telesne teže pri odraslih in zaostankom rasti pri otrocih z izključitvijo endokrinih motenj (24). S kaheksijo so povezana kronična obolenja (kronično srčno popuščanje, kronična obstruktivna pljučna bolezen, kronična ledvična bolezen, kronična vnetja, sepsa, rak), ki povzročijo anoreksijo, vnetje, rezistenco na inzulin, hipogonadizem ter anemijo, kar vodi do izgube maščob in mišic, to pa do izgube teže in propada mišične mase (25). Spremeni se metabolizem maščob, ogljikovih hidratov in proteinov. Mehanizem nastanka kaheksije ni natančno pojasnjen. Zaradi povečane razgradnje mišičnih proteinov se poveča koncentracija dušika. Posledično se poveča sinteza proteinov, saj je na voljo veliko aminokislin, ki so se sprostile pri razgradnji mišičnih proteinov (24, 26).

Spremljanje pojava kaheksije pri bolnikih s srčnim popuščanjem je pomembno zaradi morebitnih sprememb v farmakokinetiki ramiprila, ki bi povzročile spremenjen učinek ramiprila na zdravljenje. Kaheksija in spremembe v telesni sestavi lahko namreč pomembno vplivajo na procese absorpcije, porazdelitve, metabolizma in izločanja učinkovin. Zaradi okvare črevesne stene pride do sprememb v strukturi in delovanju črevesne stene. Porazdelitev je spremenjena zaradi zmanjšane deleža maščobnega in mišičnega tkiva, nastanka hipoalbuminemije in povišane koncentracije alfa-1-kisllega glikoproteina. Spremeni se izražanje metabolnih encimov in prenašalcev učinkovine, kar vpliva na razgradnjo učinkovine. Izločanje je oteženo zaradi okvarjene ledvične funkcije (26).

Za postavitev diagnoze kaheksije smo uporabili osnovni kriterij, to je izguba 5 % ali več telesne mase v zadnjih 12 mesecih ali manj ali indeks telesne mase  $<20 \text{ kg/m}^2$  v prisotnosti bolezni, ter izpolnjevanje dveh oz. treh od naslednjih petih kriterijev:

- zmanjšana mišična moč,



- vrtočlaviča,
- anoreksija (vnos kalorij manjši od 20 kcal/kg telesne teže ali zmanjšan apetit),
- zmanjšan indeks proste maščobne mase,
- spremenjeni biokemični parametri (povišana vnetna markerja C-reaktivni protein > 5,0 mg/L in interleukin-6 > 4,0 pg/mL, anemija- hemoglobin < 120 g/L, Alb < 32 g/L) (24).

FFM smo merili neposredno z dvožarkovno rentgensko absorpciometrijo (DEXA) in posredno z bioelektrično impedančno analizo (BIA) z določitvijo vode v telesu.

DEXA je referenčna metoda za oceno FFM. Predvideva, da telo tvorijo tri komponente, katere lahko rentgenski žarki razlikujejo. To so mišična masa, maščobna masa in mineralna kostna masa. Pri tej tehniki se skozi telo spusti dvoje nizkoenergijskih rentgenskih žarkov, ki potujejo skozi različno gostoto maščobe in mišic in izstopijo iz tkiva pod različnimi koti. Z metodo DEXA (Hologic Explorer, QDR Series, Hologic Inc., Waltham, MA, ZDA) je bila določena telesna maščoba v kilogramih in odstotkih celotne telesne mase, pustata telesna masa v kilogramih in odstotkih ter kostna masa v kilogramih (20, 23).

Metoda BIA je neinvazivna in takoj poda rezultate. Merjenje impedance temelji na tem, da mišično tkivo zaradi vsebnosti vode in elektrolitov prevaja električni tok, medtem ko maščobno tkivo zaradi odsotnosti vode toka ne prevaja. Meritev z BIA (Bodystat 1500 analyzer, Bodystat Ltd, Isle of Man, Velika Britanija) je bila izvedena na tešče, vendar samo pri bolnikih brez srčnega vzpodbujevalnika. Pred samo izvedbo so morali bolniki vsaj 10 minut ležati v vodoravnem položaju. Dobljeni so bili podatki o vodi v litrih in odstotkih, telesni maščobi v kilogramih in odstotkih celotne telesne mase ter suhi in suhi telesni masi v kilogramih in odstotkih (20).

Ker smo z metodo BIA določali delež vode v telesu ( $BIA_w$ ), smo po enačbi 13 (27) za posameznega bolnika lahko izračunali, kolikšen je FFM, preračunan iz podatkov BIA ( $FFM_{BIA}$ ). Pri tem je upoštevan konstanten delež vode v FFM in sicer pri moških 72 %, pri ženskah 73 %. BIA podaja FFM kot razmerje med deležem vode v telesu in konstantnim deležem vode v FFM (23). V enačbi 13 je vrednost za moški spol 0, za ženski 1.

$$FFM_{BIA} = \frac{BIA_w}{(1-spol) \times 0,72 + spol \times 0,73} \quad \text{Enačba 13}$$

Za določitev vpliva telesne sestave smo izračunali tudi indeks telesne mase brez maščob ( $FFMI$ ) po enačbi 14 ter indeks skeletne mišične mase ( $SMI$ ) po enačbi 15 (21). Za izračun

FFMI smo uporabili FFM, ki smo jo izmerili z metodo DEXA ( $FFM_{DEXA}$ ). Za izračun SMI je bilo najprej potrebno določiti apendikularno skeletno mišično maso, ki smo jo dobili s seštevkom nemaščobnega dela rok in nog (21).

$$FFMI \left(\frac{kg}{m^2}\right) = \frac{FFM_{DEXA}}{višina^2} \quad \text{Enačba 14}$$

$$SMI \left(\frac{kg}{m^2}\right) = \frac{\text{apendikularna skeletna mišična masa}}{višina^2} \quad \text{Enačba 15}$$

Telesno maso lahko poleg FFM in dejanske telesne mase (WT) podamo še z NFM, ki pove maso osebe, če ima normalen delež maščob. Izračuna se po enačbi 16 (27).  $F_{fat}$  predstavlja dodaten parameter, ki ga določamo.

$$NFM(kg) = FFM + F_{fat} \times (WT - FFM) \quad \text{Enačba 16}$$

### 3.1.2 Biokemijski, klinični in demografski parametri

V spodnji preglednici II so prikazani biokemijski, klinični in demografski parametri, ki smo jih določali.

Preglednica II: Določani parametri

<u>Biokemijski parametri</u>	<u>Klinični parametri</u>	<u>Demografski parametri</u>
serumska aspartat aminotransferaza (AST)	dnevni odmerek (DD)	starost
celokupni in direktni bilirubin ( $BLR_{cel}$ , $BLR_{dir}$ )	iztisna funkcija levega prekata (LVEF)	spol
serumski albumin (Alb)		
ocenjena hitrost glomerulne filtracije z enačbo MDRD-4 (MDRD4)		

Aspartat transaminaza (AST) spada v skupino aminotransferaznih encimov, ki katalizirajo pretvorbo aminokislin v 2-okso-kislino s prenosom amino skupine. Vlogo koencima imata piridoksal-5-fosfat in piridoksamin-5-fosfat. Glavni viri AST so jetra, skeletne mišice, srce, ledvica in eritrociti. Encim je normalno prisoten v plazmi, žolču, likvorju in slini. V urinu se nahaja samo v primeru ledvične poškodbe. Povišane vrednosti zasledimo v primeru

jetrnih poškodb še pred pojavom kliničnih znakov in simptomov obolenja. Vrh lahko zaznamo med 7 in 12 dnevom po nastanku bolezni, po tretjem do petem tednu pa se začnejo vrednosti vračati v normalo. Močno povišano aktivnost encima zasledimo pri toksičnem hepatitisu, infekcijski mononukleozi v povezavi z jetri, zmerno povišano pri izvenhepatični holestazi (28).

Merjenje transaminazne aktivnosti temelji na sklopitvi transaminaznih reakcij s specifičnimi dehidrogenazami. Produkt oksokislone se meri indirektno z encimsko redukcijo do hidrosikislin, pri tem se spremeni koncentracija NADH, ki se izmeri spektrofotometrično pri 340 nm. Pri reakciji, specifični za AST, se nastali oksaloacetat reducira do malata pod vplivom malat dehidrogenaze. Substrat, reduciran NADH, ter malat dehidrogenaza, morata biti prisotna v zadostnih količinah, posledično je reakcija odvisna samo od količine AST. NADH se oksidira do  $\text{NAD}^+$  (28). Referenčni interval za ženske je do 0,52  $\mu\text{kat/L}$ , za moške do 0,58  $\mu\text{kat/L}$  (29).

Bilirubin je rumenkasto obarvan pigment, ki nastane pri razgradnji hema. Večina hema (85 %) izhaja iz propadlih ostarelih rdečih krvnih celic, ki propadejo v celicah retikuloendotelne sistema (jetra, vranica, kostni mozeg). Preostanek izvira iz prekursorjev rdečih krvnih celic, ki propadejo v kostnem mozgu, kar se imenuje neefektivna eritropoeza, ter razgradnje ostalih proteinov, ki imajo v svoji zgradbi hem, npr. mioglobin, citokromi, peroksidaze. BLR se lahko nahaja v izomerni obliki cis in trans. Ob izpostavitvi svetlobi se pretvori iz izomere trans v cis, ki je boljše topna v vodi. Ta lastnost ima klinični pomen, saj se izkorišča pri novorojenčkih z zlatenico, kjer se z izpostavitvijo modri svetlobi zmanjša plazemska koncentracija nekonjugiranega (indirektnega) ali prostega BLR (28).

Poznane so štiri serumske frakcije bilirubina: nekonjugiran bilirubin (alfa), monokonjugiran bilirubin (beta), dikonjugiran bilirubin (gama) ter frakcija, ki se ireverzibilno veže na protein (delta) (28).

Po nastanku bilirubina iz hema se le-ta veže na albumin v krvi in potuje do jeter. Preko membrane hepatocitov se prenese v jetrne celice, kjer se veže na ligandin oz. protein Y, citosolni protein iz družine glutation-S-transferaz, ki sestavlja okoli 5 % jetrnega citosola. V hepatocitih poteče konjugacija bilirubina z glukuronsko kislino z encimom UDP-glukuroniltransferaza do mono- in diglukuronida, ki se izločita v žolč z aktivnim transportom. S konjugacijo nastane konjugiran oz. direktni bilirubin, ki je boljše topen v

vodi. Da se lahko glukuronidi absorbirajo v črevesju, mora poteči hidroliza z beta-glukuronidazo, ki se nahaja v jetrih, črevesnih epiteljskih celicah in črevesnih bakterijah. Črevesne bakterije pretvorijo bilirubin v urobilinogen, sterkobilinogen in mezobilinogen. 20 % nastalega urobilinogena se reabsorbira iz črevesja (enterohepatična cirkulacija). Večino reabsorbiranega urobilingena privzamejo jetra, ki ga nato izločijo v žolč, majhen delež pa se vrne v krvni obtok in izloči z urinom. Vse tri oblike produkta črevesnih bakterij se oksidirajo v črevesju v žolčne pigmente sterkobilin, mezobilin in urobilin, ki dajejo barvo blatu (28).

Referenčna vrednost za BLR<sub>cel</sub> pri odraslih je 3-22  $\mu\text{mol/L}$ , za konjugiran BLR 0-5  $\mu\text{mol/L}$ . Za novorojenčke je referenčni interval za BLR<sub>cel</sub> 1,7-180  $\mu\text{mol/L}$ , za konjugiran BLR 0-10  $\mu\text{mol/L}$  (28).

Serumski albumin (Alb) je globularni protein z molekulsko maso 66,3 kD. V plazmi se pojavlja v najvišji koncentraciji v primerjavi z ostalimi proteini, predstavlja namreč polovico mase plazemskih proteinov. 60 % celotnega telesnega Alb se nahaja v zunajceličnih tekočinah (cerebrospinalna tekočina, intestinalna tekočina, amnijska tekočina, urin). V vodi je topen zaradi visokega neto negativnega naboja pri fiziološkem pH (28).

Sinteza Alb primarno poteka v jetrnih parenhimskih celicah. Nadzorovana je s koloidno osmotskim tlakom in zunanjim vnosom proteinov. Vnetni citokini sintezo zmanjšajo. Alb se s pinocitozo prenese v tkiva, kjer se razgradi, nastale proste aminokisliline pa se porabijo pri sintezi celičnih proteinov. Razpolovna doba Alb je 15-19 dni (28).

Njegova najpomembnejša funkcija je vzdrževanje koloidnoosmotskega tlaka znotraj in izven ožilja, poleg tega pa je tudi pomemben prenašalec različnih snovi (proste maščobne kisline, fosfolipidi, aminokisliline, kovinski ioni, bilirubin, hormoni, zdravilne učinkovine). Referenčni interval za Alb pri odraslih je 35-52 g/L (28).

Zmanjšana ali povečana koncentracija Alb sta lahko klinično pomembni. Do zmanjšane koncentracije albumina v krvi pride v primeru zmanjšane sinteze v jetrih, povečanega metabolizma, izgub pri dehidraciji, večjih opeklin in drugih poškodb ter nefrotskega sindroma, na kar se jetra odzovejo s povečano sintezo Alb. Alb je negativni reaktant akutne faze, kar pomeni, da se pri akutnem vnetju njegova sinteza zmanjša zaradi odziva jeter (28).

Dnevni odmerek (DD) je odmerek, ki ga dobi bolnik v enem dnevu. Priporočeni začetni odmerek ramiprila je 2,5 mg dnevno. Če pa pride do močne aktivacije sistema renin-angiotenzin-aldosteron in krvni tlak prekomerno pade, se pa priporoča 1,25 mg začetni odmerek. Posebna previdnost pri odmerjanju je potrebna pri bolnikih, ki se zdravijo z diuretiki in antihipertenzivi, srčnih bolnikih, boleznih ledvic, sladkorni bolezni in vsaj enim kardiovaskularnim tveganjem, saj je treba odmerek prilagoditi glede na krvni tlak. Ciljni krvni tlak se mora doseči postopoma, zato se odmerek postopoma podvoji v presledkih 2-4 tednov. Najvišji dovoljeni DD je 10 mg (30).

Iztisna funkcija levega prekata (LVEF) nam pove, koliko krvi se prečrpa skozi levi prekat med vsako kontrakcijo srčne mišice. Izražena je v odstotkih in normalno znaša med 55 in 70 %. Pod 40 % iztisne funkcije že potrjuje diagnozo srčnega popuščanja, delež pod 35 % pa kaže na možnost pojava nenadnega zastoja srca. Iztisno funkcijo levega prekata lahko določimo na več načinov: z ehokardiografijo, srčno kateterizacijo, magnetno resonanco srca, računalniško tomografijo. Narašča delež bolnikov s srčnim popuščanjem, ki imajo normalno iztisno funkcijo, to so predvsem starejše ženske s hipertenzijo (25, 31).

Glomerulna filtracija je proces, s katerim ledvica filtrirajo kri in s tem izločajo odpadne snovi in tekočine. Z GFR napovemo funkcijo ledvic, odkrivamo ledvično bolezen in spremljamo njeno napredovanje. Pri napovedi stopnje ledvične odpovedi je treba upoštevati tudi laboratorijske kazalce ledvične okvare (proteinurija, hematurija). GFR pri zdravih ledvicah je  $>90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , nato se postopno manjša pri bolezenski okvari (druga stopnja pod 90, tretja pod 60, četrta pod 30 ter končna stopnja ledvične odpovedi pod  $15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ). GFR vpliva tudi na odmerek zdravilnih učinkovin, ki se izločajo pretežno preko ledvic (32).

Idealna snov za določitev GFR je tista, ki se izloča samo z glomerulno filtracijo, se ne presnavlja ter ne nastaja v ledvicah in se ne izloča ter ne reabsorbira v ledvičnih tubulih. Najpogosteje se za oceno GFR uporablja koncentracija serumskega kreatinina in očistek kreatinina, vendar zaradi večjih vplivov (tvorba kreatinina, izločanje izven ledvic) nista najbolj natančna. Zaradi širokega razpona vrednosti kreatinina lahko GFR pade na polovico normalne vrednosti, preden koncentracija kreatinina preseže zgornjo mejo normale. Očistek radioizotopnega označevalca (npr.  $^{51}\text{CrEDTA}$ ) predstavlja standardno referenčno metodo za določanje, vendar ima veliko slabosti (cena, škodljivo zdravju) (32).

GFR smo izračunali z enačbo MDRD-4 (enačba 17). Po omenjeni enačbi se GFR računa za osebe, starejše od 18 let. Izračunano vrednost GFR smo nato pomnožili s telesno površino posameznega bolnika (BSA), ki smo jo izračunali po enačbi 18 (33) (Mosteller enačba), ter dobili GFR za vsakega bolnika, izraženo v mL/min.

$$\text{GFR (mL/min/1,73 m}^2) = 186 \times (\text{S}_{\text{Cr}}/88,4)^{-1.154} \times (\text{starost})^{-0.203} \times (0,742 \text{ za ženski spol}) \times (1,212 \text{ za črno raso})$$

$\text{S}_{\text{Cr}}$ ...serumska koncentracija kreatinina v  $\mu\text{mol/L}$  Enačba 17

$$\text{BSA(m}^2) = \frac{\sqrt{\text{višina (cm)} \times \text{teža (kg)}}}{\sqrt{3600}}$$
 Enačba 18

### 3.1.3 Statistična analiza

Za vsak obisk smo izračunali povprečne vrednosti izmerjenih parametrov, razpon njihovih vrednosti in koeficiente variabilnosti, pri čemer smo upoštevali število bolnikov na posameznem obisku. S programom IBM SPSS Statistics 22 smo za primerjavo vrednosti parametrov izvedli parni t-test. Zanimalo nas je, ali so se med obiskoma, med katerima je minilo približno 6 mesecev, vrednosti parametrov, ki smo jih določali, značilno spremenile.

Zaradi uporabe dveh različnih metod za določitev FFM smo ugotavljali njuno primerljivost. Po enačbi 19 smo izračunali srednjo napako napovedi (MPE), ki je merilo točnosti napovedi  $\text{FFM}_{\text{BIA}}$ . Povprečno relativno napako, ki smo jo naredili pri izračunu FFM iz meritev BIA, smo izračunali po enačbi 20. Po enačbi 21 smo izračunali koren povprečnega kvadrata napake (RMSE) kot merilo natančnosti napovedi.

$$\text{MPE (kg)} = \frac{\sum(\text{FFM}_{\text{BIA}} - \text{FFM}_{\text{DEXA}})}{N}$$
 Enačba 19

$$\text{povprečna relativna napaka} = \frac{\text{MPE}}{\text{FFM}_{\text{DEXA}}}$$
 Enačba 20

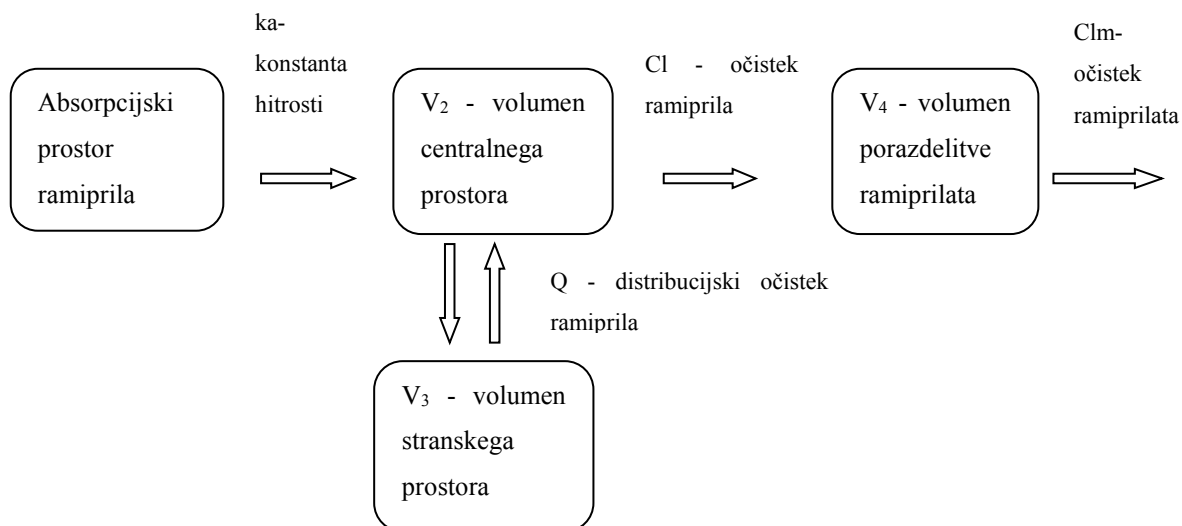
$$\text{RMSE (kg)} = \sqrt{\frac{\sum(\text{FFM}_{\text{BIA}} - \text{FFM}_{\text{DEXA}})^2}{N}}$$
 Enačba 21

Za vizualni prikaz ujemanja vrednosti  $FFM_{DEXA}$  in  $FFM_{BIA}$  smo prikazali regresijsko premico in diagrame.

## 3.2 Razvoj populacijskega farmakokinetičnega modela

### 3.2.1 Osnovni model

Pri delu smo uporabljali program za nelinearno modeliranje mešanih učinkov (NONMEM), s pomočjo katerega je bil že predhodno razvit populacijski farmakokinetični model ramiprila pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem. NONMEM ocenjuje stalne in naključne učinke. Parametri stalnih učinkov so povprečne vrednosti porazdelitve parametrov v neki populaciji, medtem, ko so naključni učinki parametri, ki se med posamezniki in znotraj posameznika naključno razlikujejo in obsegajo tudi interindividualno (IIV) in rezidualno variabilnost (21). Farmakokinetični parametri osnovnega modela, ki smo jih povzeli, so očistek ramiprila ( $Cl$ ), volumen centralnega prostora ramiprila ( $V_2$ ), volumen stranskega prostora ramiprila ( $V_3$ ), distribucijski očistek ramiprila ( $Q$ ), konstanta hitrosti absorpcije ramiprila ( $k_a$ ), volumen porazdelitve ramiprilata ( $V_4$ ) in očistek ramiprilata ( $Cl_m$ ), pri čemer smo predpostavili, da se ves ramipril pretvori v ramiprilat. Shemo modela prikazuje slika 2 (20, 21).



Slika 2 : Shema uporabljenega farmakokinetičnega modela za ramipril (20)

### 3.2.2 Testiranje vpliva telesne sestave

Vpliv telesne sestave na farmakokinetiko ramiprila smo testirali tako, da smo v osnovni model vključevali 3 spremenljivke FFM, NFM in WT. Ocenjevanje je potekalo na podlagi primerjanja vrednosti objektivne funkcije (OFV) modelov. Manjša kot je bila vrednost OFV, primernejši je bil model. Izbrali smo najprimernejšo spremenljivko in jo vključili v farmakokinetični model.

### 3.2.3 Testiranje vpliva biokemičnih, kliničnih in demografskih parametrov

Vpliv sočasnih spremenljivk na farmakokinetične parametre smo ocenjevali z metodo SCM (Stepwise Covariate Model building). Metoda SCM ima dva koraka. V prvem koraku smo postopoma vključevali sočasne spremenljivke v model. Da je vpliv spremenljivke na parameter statistično značilen, se mora OFV zmanjšati za vsaj 3,84 (toliko znaša kritična vrednost porazdelitve  $\chi^2$  pri 1 stopinji prostosti in stopnji tveganja  $\alpha = 0,05$ ). Najprej smo v model vključili spremenljivko, ki je pokazala najboljše izboljšanje osnovnega modela, če je bil njen vpliv značilen. V ta model smo nato postopoma vključevali ostale spremenljivke, dokler nobena spremenljivka ni imela statistično značilnega vpliva. Ta model je bil izhodišče za izvajanje drugega koraka SCM, v katerem smo iz modela postopoma izločali sočasne spremenljivke. Stopnjo tveganja smo znižali na  $\alpha = 0,01$ , da smo zaradi multiplega testiranja zmanjšali verjetnost za napako 1. vrste. V primeru, da je izločitev spremenljivke pokazala statistično značilno povečanje OFV, smo jo obdržali v modelu. Končni model je vključeval sočasne spremenljivke, ki so statistično značilno vplivale na farmakokinetične parametre modela (21).

V model z vplivom telesne sestave smo vključevali ostale zvezne sočasne spremenljivke na 2 načina: potenčni in linearni. Na kateri način smo jih vključevali, je bilo odvisno od vrste spremenljivke (21, 34).

Zvezne sočasne spremenljivke so kvantitativne in lahko zajemajo več vrednosti. Primer takšne spremenljivke, ki smo jo ocenjevali, je telesna masa. Primer parametra je očistek. Predpostavili smo linearen odnos med sočasno spremenljivko in parametrom. Linearni model prikazuje enačba 22.  $TV_{Cl}$  je tipična vrednost parametra (očistka) v populaciji,  $\theta_{Cl}$  predstavlja oceno očistka pri bolniku, pri katerem je telesna masa (WT) enaka mediani,



$\theta_{WT}$  je faktor, za katerega se spremeni vrednost parametra ob odstopanju telesne mase od mediane telesne mase za 1 kg.

$$TV_{Cl} = \theta_{Cl} \cdot (1 + \theta_{WT} \cdot (WT - \text{mediana}(WT))) \quad \text{Enačba 22}$$

Zvezne sočasne spremenljivke smo vključevali v farmakokinetični model tudi s potenčnim modelom, ki ga predstavlja enačba 23.

$$TV_{Cl} = \theta_{Cl} \cdot \left(\frac{WT}{\text{mediana } WT}\right)^{\theta_{WT}} \quad \text{Enačba 23}$$

Kategorične oz. atributivne sočasne spremenljivke so kvalitativne in lahko zajemajo samo dve vrednosti, 0 in 1. Takšna spremenljivka je spol (SX). Moški spol ima vrednost 0, ženski spol ima vrednost 1. Model predstavlja enačba 24.

$$TV_{Cl} = \theta_{Cl} \cdot (1 + \theta_{SX} \cdot SX) \quad \text{Enačba 24}$$

### 3.2.4 Vrednotenje modela

Ko smo imeli končni farmakokinetični model z vključenim vplivom FFM in sočasnimi spremenljivkami, ki so statistično vplivale na farmakokinetične parametre, smo preverjali, kako dobro model opisuje podatke populacije. Model smo vrednotili z metodo ponovljenega vzorčenja (bootstrap) in metodo vizualnega vrednotenja populacijskih farmakokinetičnih modelov VPC (Visual Predictive Check).

Z metodo ponovljenega vzorčenja smo ocenjevali natančnost parametrov modela. Metoda iz preiskovane populacije naključno vzorči posameznike in tako ustvari različne nove vzorce enakih velikosti kot je bil začetni vzorec. Nato s programom NONMEM znova ocenimo parametre. Neparametrični intervali zaupanja ocen parametrov, ki jih na ta način dobimo, imajo drugačne vrednosti kot tisti, ki smo jih dobili z analizo modela (21, 34).

Metoda VPC nam poda grafično oceno o tem, ali simulirani podatki v odvisnosti od neke neodvisne spremenljivke kažejo enak trend in variabilnost kot izmerjeni podatki (21, 34).

## 4 REZULTATI IN RAZPRAVA

V raziskavo je bilo v prvem delu vključenih 23 bolnikov s kroničnim srčnim popuščanjem (8 žensk, 15 moških), 65 % delež so predstavljali moški. Povprečna starost bolnika je bila 74,9 let. Drugega obiska, ki je sledil v povprečju po približno 6 mesecih, se je udeležilo le 19 bolnikov. V Preglednicah III in IV so predstavljene izmerjene sočasne spremenljivke na prvem oz. drugem obisku.

Preglednica III: Sočasne spremenljivke, izmerjene pri bolnikih v času njihovega prvega obiska. Podana je aritmetična sredina (razpon) vrednosti sočasnih spremenljivk in koeficient variabilnosti med osebami v odstotkih (N=23)

<b>PARAMETER</b>	<b>ARITMETIČNA SREDINA (RAZPON)</b>	<b>KOEFICIENT VARIABILNOSTI (%)</b>
Starost (leta)	74,9 (55 - 87)	12,4
Telesna masa (kg)	82,1 (41-116)	24,07
Telesna masa brez maščob (kg)	54,1 (32,4-76,2)	19,2
Indeks skeletne mišične mase (kg/m <sup>2</sup> )	6,78 (4,49-10,04)	18,8
Indeks telesne mase brez maščob (kg/m <sup>2</sup> )	18,9 (14,7-25,5)	14,1
Iztisna funkcija levega prekata	44,6 (30-74)	26,4
MDRD4 (mL/min)	62,1 (24,7 - 115,5)	34,5
Odmerek (mg)	6,90 (1,25-15)	52,3
Serumska aspartat transaminaza (μkat/L)	0,42 (0,24 - 0,78)	28,5
Direktni bilirubin (μmol/L)	10,6 (2,5 - 29,1)	76,4
Celokupni bilirubin (μmol/L)	8,78 (3,2 - 21,7)	57,1
Serumski albumin (g/L)	45,1 (39,6 - 51,2)	6,14

Preglednica IV: Sočasne spremenljivke, izmerjene pri bolnikih v času njihovega drugega obiska, aritmetična sredina (razpon) vrednosti sočasnih spremenljivk in koeficient variabilnosti med osebami v odstotkih (N=19)

<b>PARAMETER</b>	<b>ARITMETIČNA SREDINA (RAZPON)</b>	<b>KOEFICIENT VARIABILNOSTI (%)</b>
Starost (leta)	74,8 (56-86)	12,9
Telesna masa (kg)	85,6 (44-107)	24,1
Telesna masa brez maščob (kg)	56,6 (36,9-76)	19,8
Indeks skeletne mišične mase (kg/m <sup>2</sup> )	7,45 (5,47-10,57)	20,3
Indeks telesne mase brez maščob (kg/m <sup>2</sup> )	19,7 (14,8-25,4)	0,15
Iztisna funkcija levega prekata	48,4 (30-70)	23,9
MDRD4 (mL/min)	59,4 (21,4-121,9)	46,5
Odmerek (mg)	6,78 (1,25-10)	47,4
Serumska aspartat transaminaza (μkat/L)	0,44 (0,25-0,9)	35,3
Direktni bilirubin (μmol/L)	13,8 (3,2-11,2)	39
Celokupni bilirubin (μmol/L)	5,44 (7-30,4)	47,7
Serumski albumin (g/L)	44,1 (40,4-48,7)	70,6

Po prvem obisku sta 2 pogoja od 5 pogojev za kaheksijo izpolnjevala dva bolnika, 3 pogoje od 5 pogojev sta prav tako izpolnjevala dva bolnika. Po drugem obisku sta 3 pogoje za kaheksijo izpolnjevala dva bolnika, 2 pogoja pa štirje.

V Preglednici V je predstavljena primerjava povprečnih vrednosti posameznih parametrov na prvem in drugem obisku. V primerjavo so bili vključeni le tisti bolniki, ki so bili na obeh obiskih. Pri večini parametrov ni prišlo do značilnih razlik. Izstopa razlika v povprečnih vrednostih FFM ( $p=0,032$ ), FFMI ( $p=0,014$ ), BLR<sub>dir</sub> ( $p=0,014$ ) in BLR<sub>cel</sub> ( $p=0,005$ ) ter MDRD4 ( $p=0,014$ ). Iz tega je razvidno, da je prišlo do sprememb med obiskoma. Vrednost MDRD4 se je zmanjšala. Vzrok za to bi lahko bila zmanjšana funkcija ledvic. Zmanjšana je tudi vrednost BLR<sub>cel</sub>, medtem ko se je vrednost BLR<sub>dir</sub> povečala. FFM in posledično tudi FFMI sta rahlo povišana.

Preglednica V: Primerjava parametrov na obeh obiskih ter rezultati parnega t-testa

	Prvi obisk	Drugi obisk	p-vrednost
Telesna masa (kg)	82,1	85,6	0,832
Telesna masa brez maščob (kg)	54,1	56,6	<b>0,032</b>
Indeks skeletne mišične mase (kg/m <sup>2</sup> )	6,78	7,45	0,055
Indeks telesne mase brez maščob (kg/m <sup>2</sup> )	18,9	19,7	<b>0,014</b>
Iztisna funkcija levega prekata (%)	44,6	48,4	0,071
MDRD4 (mL/min)	62,1	59,4	<b>0,014</b>
Odmerek (mg)	6,90	6,78	0,848
Serumska aspartat transaminaza (μkat/L)	0,42	0,44	0,238
Direktni bilirubin (μmol/L)	10,6	13,8	<b>0,014</b>
Celokupni bilirubin (μmol/L)	8,78	5,44	<b>0,005</b>
Serumski albumin (g/L)	45,1	44,1	0,139

Preglednica VI predstavlja parametre osnovnega farmakokinetičnega modela ramiprila. Podana je geometrična srednja vrednost za vsak parameter ter relativna standardna napaka, ki opisuje natančnost ocen parametrov. Zaradi pomanjkanja meritev je bilo interindividualno variabilnost (variabilnost med posameznimi bolniki) mogoče oceniti samo za Cl, V<sub>2</sub>, V<sub>4</sub> in Cl<sub>m</sub>, variabilnost med obiskoma pa za parametre Cl, V<sub>4</sub> in Cl<sub>m</sub>. Podani sta tudi rezidualni variabilnosti za ramipril in ramiprilat.

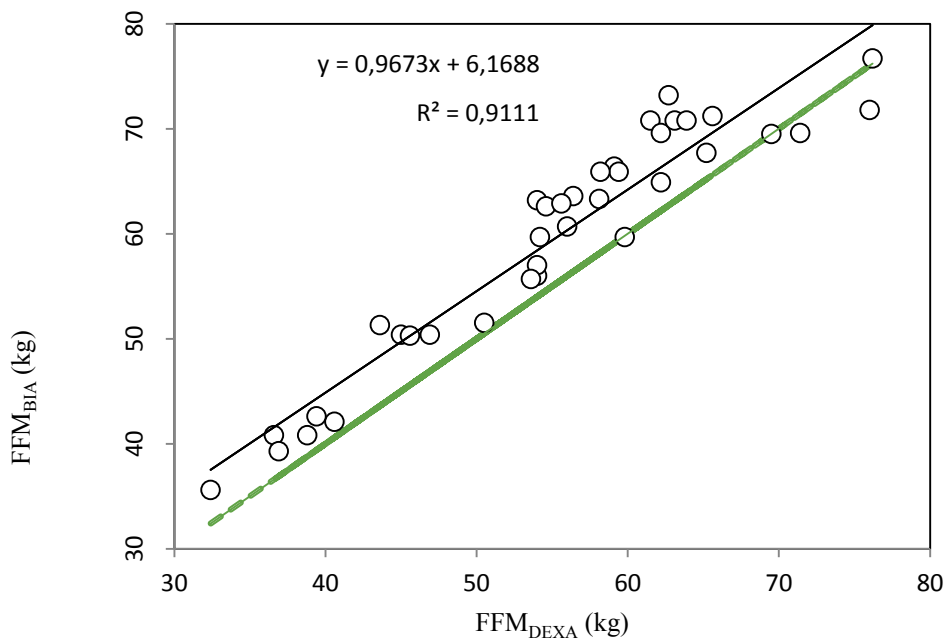
Preglednica VI: Ocenjeni parametri osnovnega farmakokinetičnega modela ramiprila

Parameter	Ocena (geometrična srednja vrednost)	RSE (%)
K <sub>a</sub> (h <sup>-1</sup> )	1,72	8,35
Cl (L/h)	176	10,4
V <sub>2</sub> (L)	38,6	20,1
V <sub>3</sub> (L)	426	17,8
Q (L/h)	68,8	11,6
V <sub>4</sub> (L)	86,3	14,1
Cl <sub>m</sub> (L/h)	10,1	8,20
Interindividualna variabilnost		
IIV <sub>Cl</sub> (%)	26,3	54,5

IIV_V <sub>2</sub> (%)	137	39,7
IIV_V <sub>4</sub> (%)	64,9	53,8
IIV_Cl <sub>m</sub> (%)	39,6	35,4
Variabilnost med obiskoma		
IOV_Cl (%)	31,2	22,3
IOV_V <sub>4</sub> (%)	41,8	126
IOV_Cl <sub>m</sub> (%)	13,1	37,9
Rezidualna variabilnost		
W <sub>p</sub> (%)	38,6	11,5
W <sub>pm</sub> (%)	15,1	15,7

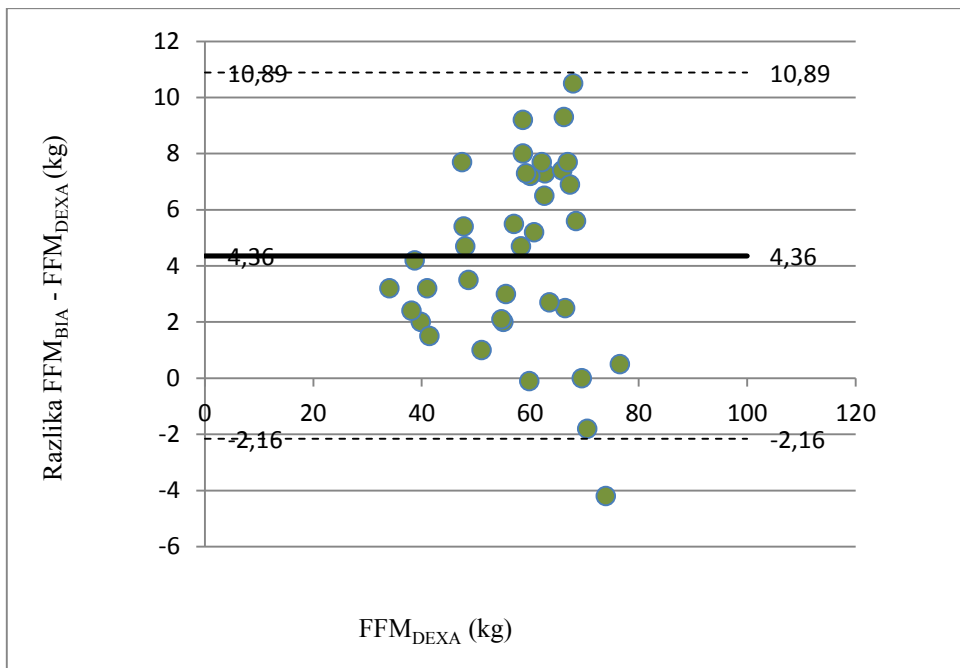
#### 4. 1 Ujemanje telesne mase brez maščob z DEXA in BIA

FFM smo vrednotili z metodo DEXA in BIA. FFM<sub>BIA</sub> smo preračunali iz meritve deleža vode v telesu z metodo BIA, zato smo morali ugotoviti, ali dajeta metodi primerljive rezultate. Za vsako izmerjeno vrednost FFM<sub>DEXA</sub> smo izračunali pripadajočo vrednost FFM<sub>BIA</sub> ter ju primerjali. Slika 3 prikazuje ujemanje metod. Črna črta prikazuje regresijsko premico izmerjenih in izračunanih vrednosti FFM, katere predstavljajo črni prazni krogi, zelena črta je pa premica  $y=x$ , ki predstavlja popolnoma ujemajoče vrednosti FFM. Točnost metode BIA prikazuje odstopanje točk od zelene premice, natančnost metode BIA pa prikazuje odstopanje točk od črne premice. Vrednosti FFM<sub>BIA</sub> in FFM<sub>DEXA</sub> so primerljive, vendar pa BIA daje sistematično višje vrednosti. Primerjava izmerjenih vrednosti FFM<sub>DEXA</sub> in izračunanih vrednosti FFM<sub>BIA</sub> je prikazana v Prilogi I.

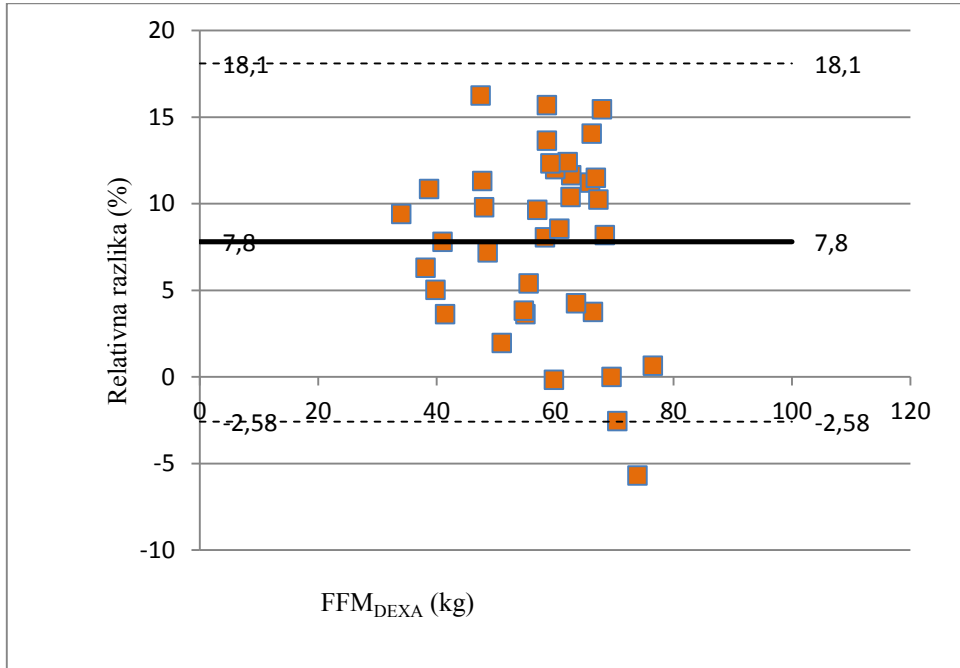


Slika 3: Primerjava FFM, izmerjene z metodo DEXA ( $FFM_{DEXA}$ ) in FFM, izračunane iz  $BIA_w$  ( $FFM_{BIA}$ )

Slika 4 prikazuje povprečje  $FFM_{DEXA}$  na x-osi, na y-osi pa razliko  $FFM_{BIA}$  in  $FFM_{DEXA}$ . Prekinjeni črti predstavljata zgornjo (10,89 kg) in spodnjo (-2,16 kg) mejo 95 % intervala ujemanja. Polna odebeljena črta prikazuje povprečni odklon od izhodišča (4,36 kg), kar predstavlja točnost metode. Iz grafa je razvidno, da se z naraščanjem povprečja  $FFM_{DEXA}$  povečuje variabilnost razlik  $FFM_{BIA}$  in  $FFM_{DEXA}$ . Torej je napaka pri nižjih vrednostih povprečja  $FFM_{DEXA}$  majhna, pri visokih vrednostih pa večja (napaka je aditivna), zato je na sliki 5 prikazan še dodaten graf, kjer je na x-osi povprečje  $FFM_{DEXA}$ , na y-osi pa relativna razlika vrednosti FFM (izračunano po enačbi  $(FFM_{BIA} - FFM_{DEXA}) / (\text{povprečje } FFM_{BIA} \text{ in } FFM_{DEXA}) \times 100\%$ ). V povprečju se vrednost  $FFM_{BIA}$  razlikuje od  $FFM_{DEXA}$  za 8 %, zgornja in spodnja meja 95 % intervala ujemanja je 18,1 % ter -2,58%. 8 % napaka je proporcionalna.



Slika 4: Povprečje  $FFM_{DEXA}$  ter razlika  $FFM_{DEXA}$  in  $FFM_{BIA}$



Slika 5: Povprečje  $FFM_{DEXA}$  ter relativna razlika v deležih

Za ugotovitev natančnosti in točnosti napovedi  $FFM_{BIA}$  smo izračunali MPE, RMSE ter razmerje med MPE in  $FFM_{DEXA}$ , kar je prikazano v preglednici VII. MPE znaša 4,4 kg. To pomeni, da je v povprečju vsaka vrednost  $FFM_{BIA}$  za 4,4 kg višja od  $FFM_{DEXA}$ . Izračunana

vrednost 4,4 kg je prikazana tudi na sliki 4 (povprečni odklon od izhodišča). Povprečna relativna napaka izračuna  $FFM_{BIA}$  znaša 8 %. To pomeni, da bi morali od  $FFM_{BIA}$  odšteti 8 %, da bi dobili pravo vrednost FFM. RMSE predstavlja varianco razlike in znaša 5,5 kg. Manjša kot je vrednost RMSE, natančnejša je napoved. Na podlagi vsega izračunanega smo sprejeli, da se vrednosti  $FFM_{BIA}$  od  $FFM_{DEXA}$  malenkost razlikujejo. Napaka, ki jo naredimo, ni tolikšna, zato lahko metodi med seboj zamenjamo.

Preglednica VII: Vrednosti MPE, RMSE, povprečne  $FFM_{DEXA}$  in razmerja med MPE in  $FFM_{DEXA}$

MPE (kg)	RMSE (kg)	$FFM_{DEXA}$ (kg)	MPE/ $FFM_{DEXA}$ (%)
4,4	5,5	55,2	8

## 4.2 Vpliv telesne sestave na farmakokinetiko ramiprila

Pri vrednotenju vpliva telesne sestave na  $Cl$  in  $Cl_m$  vsako OFV vrednost posameznega modela primerjamo z OFV vrednostjo osnovnega modela. Manjša kot je vrednost OFV, boljše model ocenjuje naše podatke. Ker imata modela z vplivom WT in FFM enako število parametrov, je boljši tisti z nižjo vrednostjo OFV. Za oba parametra je to model s  $FFM^{0,75}$ . Model z NFM ima v primerjavi z modeloma z WT in FFM en parameter več, zato mora biti pri tem modelu OFV nižja od OFV pri modelu z WT ali FFM za vsaj 3,84, da lahko rečemo, da je ta model značilno boljši. Ker razlika med modelom z  $FFM^{0,75}$  in  $NFM^{0,75}$  ni večja od 3,84, lahko rečemo, da podatke za  $Cl$  in  $Cl_m$  najbolje ocenjuje model z vplivom  $FFM^{0,75}$ . Rezultati vpliva telesne sestave na  $Cl$  in  $Cl_m$  so prikazani v preglednici VIII.



Preglednica VIII: Rezultati vpliva telesne sestave na Cl in Cl<sub>m</sub>

OFV <sub>osnovni model</sub> = 786,709		
Model	OFV (Cl)	OFV (Cl <sub>m</sub> )
WT <sup>1</sup>	785,986	792,9664
WT <sup>0,75</sup>	783,6445	789,5344
FFM <sup>1</sup>	782,8374	787,8475
<b>FFM<sup>0,75</sup></b>	<b>782,3126</b>	<b>786,0292</b>
NFM <sup>1</sup>	782,5252	787,8535
NFM <sup>0,75</sup>	781,8971	786,0341

Pri vrednotenju vpliva telesne sestave na V<sub>2</sub> in V<sub>4</sub> smo iz izmerjenih vrednosti OFV ugotovili, da variabilnost parametra V<sub>2</sub> in V<sub>4</sub> najbolje opiše model z vplivom FFM<sup>1</sup>. Rezultate vpliva telesne sestave na V<sub>2</sub> in V<sub>4</sub> predstavlja preglednica IX.

Preglednica IX: Rezultati vpliva telesne sestave na V<sub>2</sub> in V<sub>4</sub>

OFV <sub>osnovni model</sub> = 786,709		
Model	OFV (V <sub>2</sub> )	OFV (V <sub>4</sub> )
WT <sup>1</sup>	788,8352	786,3468
<b>FFM<sup>1</sup></b>	<b>787,5303</b>	<b>784,8126</b>
NFM <sup>1</sup>	787,5335	784,8159

Vpliv telesne sestave smo v model vključili tako, da smo za vrednotenje Cl in Cl<sub>m</sub> v model vključili vpliv FFM<sup>0,75</sup>, za vrednotenje V<sub>2</sub> in V<sub>4</sub> pa vpliv FFM<sup>1</sup>.

V Preglednici X so prikazane ocene parametrov in njihove relativne napake za model z vplivom FFM, ki ima vrednost OFV = 775,66.

Preglednica X: Vrednosti parametrov za celokupni model z vplivom FFM

Parameter	Ocena (geometrična srednja vrednost)	RSE (%)
Ka (h <sup>-1</sup> )	1,74	7,47
Cl (L/h)	188	10,7
V <sub>2</sub> (L)	49,9	38,9
V <sub>3</sub> (L)	464	18,9
Q (L/h)	77,2	15,2
V <sub>4</sub> (L)	90,3	15,4
Cl <sub>m</sub> (L/h)	10,5	8,74
Interindividualna variabilnost		
IIV_Cl (%)	24,2	17,7
IIV_V <sub>2</sub> (%)	111	73,3
IIV_V <sub>4</sub> (%)	59,1	41,2
IIV_Cl <sub>m</sub> (%)	39,2	21,5
Variabilnost med obiskoma		
IOV_Cl (%)	30,1	13,5
IOV_V <sub>4</sub> (%)	44,7	47,7
IOV_Cl <sub>m</sub> (%)	12,7	8,4
Rezidualna variabilnost		
W <sub>p</sub> (%)	68,3	22,2
W <sub>pm</sub> (%)	40,4	15,9

### 4.3. Končni farmakokinetični model

Med testiranjem sočasnih spremenljivk smo zaznali vpliv dnevnega odmerka ramiprila na očistek ramiprila in ramiprilata, starosti na očistek ramiprila in hitrosti glomerulne filtracije na očistek ramiprilata. Omenjene sočasne spremenljivke smo vključevali in izključevali iz modela z vključenim vplivom FFM in na podlagi OFV izbrali najprimernejši model. Spremenljivko DD smo vključevali potenčno, starost in GFR pa linearno. Ker smo ocenjevali navidezni očistek ramiprila in ramiprilata po peroralnem odmerjanju (Cl/F), so omenjeni vplivi lahko posledica neposrednega vpliva na očistek (Cl) ali posrednega vpliva na biološko uporabnost (F). V naslednjem koraku smo zato testirali tudi vpliv DD na F (Preglednica XI). Predpostavili smo, da se s povečevanjem DD povečuje Cl ali pa

zmanjšuje F. Vpliv F bi moral biti enak na oba očistka (ramipril in ramiprilat). Cl bi se lahko zaradi povečevanja DD le zmanjšal, povečevanje Cl s povečevanjem DD biološko ni smiselno. Kljub temu smo ugotovili, da je statistično verjetnejši vpliv na Cl. To lahko razložimo z nasičenjem vezave ramiprila in ramiprilata na ACE. V primeru, da bi bila topnost ramiprila slaba, bi se s povečevanjem DD zmanjšala F zaradi zmanjšane absorpcije, vendar pa je ramipril uvrščen v skupino dobro topnih zdravilnih učinkovin (16). V preglednici XI je predstavljeno, kako se spreminjajo OFV vrednosti za posamezni model glede na vključene ali izključene sočasne spremenljivke.

Preglednica XI: Vrednosti OFV za posamezne modele glede na sočasne spremenljivke; p-vrednosti so navedene samo pri značilnih spremembah.

Model	Spremenljivke	OFV	Izključevanje spremenljivk		Vključevanje spremenljivk	
			$\Delta$ OFV	p	$\Delta$ OFV	p
Končni	Cl-DD, Cl <sub>m</sub> -DD, Cl-starost, Cl <sub>m</sub> -MDRD4	740,508			19,572	<0,001
F1	F-DD, Cl-starost, Cl <sub>m</sub> -MDRD4	753,914			6,166	0,013
1	Cl <sub>m</sub> -DD, Cl-starost, Cl <sub>m</sub> -MDRD4	744,906	4,398	0,036	15,174	<0,001
2	Cl-DD, Cl-starost, Cl <sub>m</sub> -MDRD4	755,688	15,180	<0,001	4,392	0,036
3	Cl-starost, Cl <sub>m</sub> -MDRD4	760,080				
4	Cl-DD, Cl <sub>m</sub> -DD, Cl-starost	757,268	16,760	<0,001		
5	Cl-DD, Cl <sub>m</sub> -DD, Cl <sub>m</sub> -MDRD4	747,941	7,433	0,006		

Modelom smo najprej dodajali posamezne vplive sočasnih spremenljivk in opazovali spreminjanje OFV. Vse vrednosti OFV smo primerjali z OFV modela 3 z vključenim vplivom starosti in MDRD4. Pri stopnji tveganja  $p < 0,05$  je znižanje OFV značilno, ko v model vključimo vpliv DD na Cl, DD na  $Cl_m$  in DD na F. OFV se bolj zniža, ko dodamo vpliv DD na  $Cl_m$  kot pa takrat, ko dodamo vpliv DD na F, zato sklepamo, da je verjetnejši vpliv DD na očistek in s tem je model Končni boljši od modela F1. Ta sklep podpira tudi literatura, ki pravi, da gre pri povečevanju dnevnega odmerka za mehanizem nasičenja vezavnih mest z ramiprilatom na tarčnem encimu angiotenzin konvertaza. Posledično se zaradi zasedenosti vseh vezavnih mest poveča očistek (17). V končni model smo vključili vpliv DD na Cl in na  $Cl_m$ , ker se tako ramipril kot njegov metabolit ramiprilat vežeta na encim.

Nato smo končni model preverili še na način, da smo iz modela odstranjevali posamezne vplive sočasnih spremenljivk. Stopnjo tveganja smo znižali na  $p < 0,01$ , da smo zaradi multiplega testiranja zmanjšali verjetnost za napako 1.vrste. Vse vrednosti OFV smo primerjali z OFV modela Končni. Ugotovili smo značilen vpliv vseh spremenljivk ( $p$  vrednost modelov 2,4,5 je pod 0,01) razen vpliva DD na Cl. V teh primerih se OFV z izključitvijo vpliva sočasne spremenljivke iz modela poveča za več kot 6,63, kar ustreza  $p < 0,01$ . Pri modelu 1, kjer smo izključili vpliv DD na Cl, je porast OFV le za 4.398, kar ustreza vrednosti  $p$  0.03598. Kljub temu smo ta vpliv ohranili v modelu, saj smo sklepali, da je mehanizem tega vpliva enak kot pri vplivu DD na  $Cl_m$  (nasičenje vezave na ACE).

V Preglednici XII so podane ocene parametrov za končni populacijski model farmakokinetike z vplivom FFM in z vključenimi sočasnimi spremenljivkami, ki so dale statistično značilen vpliv (vpliv DD na Cl in  $Cl_m$ ), ter mediana in 95 % interval zaupanja, ki smo ju določili za vsak parameter z metodo ponovljenega vzorčenja ali metodo bootstrap, s čimer smo ugotavljali, ali so ocene parametrov točne in natančne. Iz preglednice je razvidno, da se ocene parametrov ujemajo z mediano, njihova napoved je natančna.

Preglednica XII: Ocene parametrov in natančnost njihove napovedi za končni model z vključenimi sočasnimi spremenljivkami

OFV = 740,51		Bootstrap		
Parameter	Ocena	Mediana	95 %	CI
Cl (L/h)	192	194	156	235
Sočasne spremenljivke:				
Starost (leta)	-1,36	-1,46	-2,65	-0,381
Dnevni odmerek (mg)	0,194	0,204	0,038	0,397
Cl <sub>m</sub> (L/h)	11,4	11,5	9,91	13,1
Sočasne spremenljivke:				
Dnevni odmerek (mg)	0,273	0,280	0,147	0,378
MDRD4	0,00946	0,00988	0,006	0,013
K <sub>a</sub> (h <sup>-1</sup> )	1,77	1,80	1,57	2,30
V <sub>2</sub> (L)	44,2	52,3	6,49	119
V <sub>3</sub> (L)	442	442	303	686
V <sub>4</sub> (L)	90,5	91,0	70,2	122
Q (L/h)	73,0	74,6	50,2	99,5
Interindividualna variabilnost				
IIV <sub>Cl</sub> (%)	15,6	14,5	3,15	24,1
IIV <sub>Cl<sub>m</sub></sub> (%)	28,5	25,9	17,4	35,1
IIV <sub>V<sub>2</sub></sub> (%)	143	119	41,3	1265
IIV <sub>V<sub>4</sub></sub> (%)	59,2	52,0	19,1	91,7
Intraindividualna variabilnost				
IOV <sub>Cl</sub> (%)	28,01	27,1	20,9	32,6
IOV <sub>Cl<sub>m</sub></sub> (%)	8,40	8,12	3,72	11,4
IOV <sub>V<sub>4</sub></sub> (%)	46,2	45,6	9,89	97,2
Rezidualna variabilnost				
W <sub>p</sub> (%)	68,3	67,2	59,4	76,4
W <sub>pM</sub> (%)	39,9	39,0	32,9	45,4

V nadaljevanju so prikazane enačbe (25-30) za izračunan parametra za vsakega posameznika, ki temeljijo na končnem populacijskem modelu farmakokinetike z vplivom FFM in z vključenimi sočasnimi spremenljivkami. 56,1 kg predstavlja povprečno telesno maso brez maščob, 75 let je povprečna starost, 7,5 mg pa povprečni dnevni odmerek ramiprila v preiskovani populaciji.  $K_a$  je konstantna vrednost pri vseh posameznikih.

$$V_2(L) = 44,2 \times \frac{FFM (kg)}{56,1 kg} \quad \text{Enačba 25}$$

$$V_3(L) = 442 \times \frac{FFM (kg)}{56,1 kg} \quad \text{Enačba 26}$$

$$V_4(L) = 90,5 \times \frac{FFM (kg)}{56,1 kg} \quad \text{Enačba 27}$$

$$Cl \left( \frac{L}{h} \right) = 192 \times \left( \frac{FFM (kg)}{56,1 kg} \right)^{0,75} \times \left( \frac{DD (mg)}{7,5 mg} \right)^{0,194} \times \left( \frac{\text{starost (leta)}}{75 \text{ let}} \right)^{-1,36} \quad \text{Enačba 28}$$

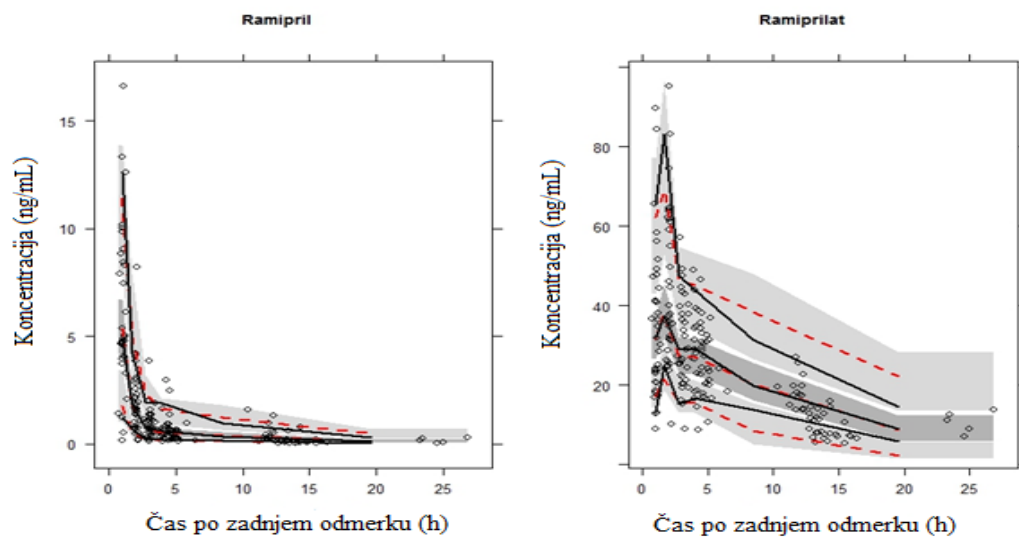
$$Cl_m \left( \frac{L}{h} \right) = 11,4 \times \left( \frac{FFM (kg)}{56,1 kg} \right)^{0,75} \times \left( \frac{DD (mg)}{7,5 mg} \right)^{0,273} \times \left( 1 + 0,00946 \times \left( MDRD4 \frac{mL}{min} - 60 \frac{mL}{min} \right) \right) \quad \text{Enačba 29}$$

$$Q \left( \frac{L}{h} \right) = 73,0 \times \left( \frac{FFM (kg)}{56,1 kg} \right)^{0,75} \quad \text{Enačba 30}$$

Kot je razvidno iz enačbe 28, se s starostjo očistek ramiprila zmanjšuje. Npr. pri starosti 75 let znaša očistek ramiprila 192 L/h, pri starosti 85 let pa 161,9 L/h. S povečevanjem odmerka očistek ramiprila in ramiprilata potenčno narašča. Pri odmerku 7,5 mg je očistek ramiprila 192 L/h, pri 10 mg 203 L/h. Očistek ramiprilata pri 7,5 mg odmerku je 11,4 L/h, medtem ko je pri 10 mg odmerku 12,3 L/h. Če se zmanjša hitrost glomerulne filtracije za 10 mL/min, se zmanjša tudi očistek ramiprilata in sicer je pri 60 mL/min 11,4 L/h, pri 50 mL/min pa 10,3 L/h.

Slika 6 prikazuje, ali končni model ustrezno napoveduje podatke. Srednja črna črta predstavlja mediano, stranski črni črti 5. in 95. centil, vse pa povezujejo individualne izmerjene vrednosti koncentracije ramiprila ter ramiprilata. Rdeče črte predstavljajo

populacijske napovedane vrednosti. Siva območja so 95 % intervali zaupanja. Bolj kot se črne črte ujemajo z rdečimi in se nahajajo v sivem območju, ustrežnejši je model. Pri ramiprilu opazimo dobro ujemanje, medtem ko so pri ramiprilatu manjša odstopanja. VPC metoda kaže, da je končni model ustrezen.



Slika 6: Grafični prikaz ustreznosti modela z metodo VPC za ramipril (levo) in ramiprilat (desno).

## 5 SKLEP

Pri ocenjevanju vpliva telesne sestave na očistek in volumen porazdelitve ramiprila in ramiprilata smo ugotovili, da variabilnosti očistkov in volumnov najbolje opisuje telesna masa brez maščob, zato smo ta vpliv vključili v model.

Pri testiranju sočasnih spremenljivk in ugotavljanju njihovega vpliva na farmakokinetične parametre modela smo ugotovili, da se z večanjem dnevnega odmerka ramiprila značilno povečata očistka ramiprila in ramiprilata. Povečan očistek obeh spojin lahko pojasnimo z ugotovitvami v literaturi, da se pri povečanju dnevnega odmerka lahko nasitijo vezavna mesta na encimu angiotenzin konvertaza. Zaznali smo tudi značilen vpliv starosti na očistek ramiprila in vpliv hitrosti glomerulne filtracije na očistek ramiprilata. Z večanjem starosti se očistek ramiprila manjša in z zmanjšanjem hitrosti glomerulne filtracije se zmanjša tudi očistek ramiprilata. Pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem torej ledvična funkcija pomembno vpliva na farmakokinetiko ramiprila in ramiprilata. Pri zmanjšani ledvični funkciji je potrebno odmerek ramiprila zmanjšati, saj se ramipril in ramiprilat skoraj v celoti izločata z urinom (11). Ostale testirane spremenljivke niso značilno vplivale na farmakokinetične parametre ramiprila oz. ramiprilata.

Osnovni farmakokinetični model ramiprila in ramiprilata je tako vključeval vpliv telesne mase brez maščob, končnemu modelu pa smo dodali še vpliv dnevnega odmerka na očistek ramiprila in ramiprilata, vpliv starosti na očistek ramiprila ter vpliv hitrosti glomerulne filtracije na očistek ramiprilata. OFV končnega modela (OFV=740,51) se je statistično značilno zmanjšala glede na OFV modela brez vpliva telesne mase brez maščob in vključenih sočasnih spremenljivk (OFV=786,71). Na podlagi tega lahko potrdimo, da smo izbrali ustrezen model, ki dobro opisuje farmakokinetiko ramiprila in ramiprilata pri izbrani populaciji.

Ocene farmakokinetičnih parametrov končnega modela za starostnika s povprečno telesno maso brez maščob 56,1 kg, starostjo 75 let in dnevnim odmerkom 7,5 mg so bile: konstanta hitrosti absorpcije  $1,77 \text{ h}^{-1}$ , volumen centralnega prostora ramiprila 44,2 L, volumen stranskega prostora ramiprila 442 L, volumen porazdelitve ramiprilata 90,5 L, distribucijski očistek ramiprila 73,0 L/h, očistek ramiprila 192 L/h, očistek ramiprilata 11,4 L/h. V primerjavi z osnovnim modelom se je  $\text{IIV}_{\text{Cl}}$  zmanjšala za 8,6 % in je znašala 15,6 %,  $\text{IIV}_{\text{V}_4}$  za 0,1 % in je znašala 59,2 % in  $\text{IIV}_{\text{Clm}}$  za 10,7 % in je znašala 28,5 %.



Z metodo bootstrap in metodo VPC smo ugotavljali ustreznost končnega modela. Metoda bootstrap je pokazala primerljivost ocen z mediano in razmeroma majhne vrednosti 95 % intervalov zaupanja, iz česar lahko zaključimo, da so ocene parametrov točne in natančne. Grafični prikaz z metodo VPC je pokazal, da je končni model ustrezen, večja odstopanja so opazna pri ramiprilatu, medtem ko je grafični prikaz modela za ramipril pokazal boljše ujemanje.

## 6 LITERATURA

1. Ogawa R, M Stachnik J, Echizen H: Clinical Pharmacokinetics of Drugs in Patients with Heart Failure: An Update (Part 1, Drugs Administered Intravenously). Clin Pharmacokinet 2013; 52: 169-185.
2. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Eur Heart J 2012; 33: 1787-1847.
3. Trobec K: Kronično srčno popuščanje- vidik farmacevta. Farm Vestn 2013; 64: 11-17.
4. Vrtovec B, Poglajen G: Sodobni načini zdravljenja srčnega popuščanja. Zdrav Vestn 2011; 80: 302-15.
5. Ogawa R, M Stachnik J, Echizen H: Clinical Pharmacokinetics of Drugs in Patients with Heart Failure: An Update (Part 2, Drugs Administered Orally). Clin Pharmacokinet 2014; 53:1083–1114.
6. Bauer LA: Applied clinical pharmacokinetics, 1.izdaja, The McGraw-Hill Professional, 2001; 7-21, 67-68.
7. Welling PG: Pharmacokinetics: Processes, Mathematics and Applications, 2.izdaja, American Chemical Society, Washington, 1997: 63-73, 178-185.
- 8.<http://www.slideshare.net/bhatti106/applications-of-pharmacokinetics-parameters-in-disease-states-13210831> , dostopno april 2015.
9. Heintz B, Verho M, Brockmeier D, et al: Multiple-Dose Pharmacokinetics of Ramipril in Patients with Chronic Congestive Heart Failure. Journal of Cardiovascular Pharmacology 1993; 22 Suppl 9: S36-42.
10. Rosenbaum SE: Basic Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: An Integrated Textbook and Computer Simulations, 1.izdaja, Wiley, Kanada, 2011: 60-67, 91-101, 111, 381-82.
- 11.[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/022021s008lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022021s008lbl.pdf) , dostopno april 2015.
- 12.<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/ramipril#section=Top> , dostopno junij 2017.
13. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ramiprilat#section=Top> , dostopno junij 2017.

14. Frampton JE, Peters DH: Ramipril. An updated review of its therapeutic use in essential hypertension and heart failure. *Drugs* 1995; 49: 440-66.
15. Brunner-La Rocca HP, Vaddadi G, Esler MD: Recent Insight Into Therapy of Congestive Heart Failure: Focus on ACE Inhibition and Angiotensin-II Antagonism. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1163–73.
16. Levitt DG, Schoemaker RC: Human physiologically based pharmacokinetic model for ACE inhibitors: ramipril and ramiprilat. *BMC Clinical Pharmacology* 2006; 6:1.
17. Van Griensven JMT, Schoemaker RC, Cohen AF, et al: Pharmacokinetics, pharmacodynamics and bioavailability of the ACE inhibitor ramipril. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 47: 513-518.
18. Allegrini A, Nuzzo L, Zucchelli M, et al: Bioequivalence Study of two tablet Formulations of Ramipril in Healthy Volunteers. *Arzneimittelforschung* 2009; 59: 392-6.
19. Gerckens U, Grube E, Mengden T et al: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Ramipril in Patients with Congestive Heart Failure (NYHA III-IV). *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1989; 13: S49-S51.
20. Čvan Trobec K: Vpliv sprememb v telesni sestavi in kaheksije na farmakokinetiko bisoprolola in ramiprila in na oceno ledvilne funkcije pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem, Doktorska disertacija. Ljubljana, 2014.
21. Čargo T: Populacijska analiza farmakokinetike ramiprila pri starostnikih s kroničnim srčnim popuščanjem, Diplomaska naloga. Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2014.
22. Bračič M: Razvoj in validacija LC-MS/MS metode za določanje ramiprila in ramiprilata v plazemskih vzorcih, Diplomaska naloga. Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2013.
23. Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, Ward LC, Byrne NM, Green B: Quantification of Lean Bodyweight. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44 (10): 1051-1065.
24. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: a new definition. *CLinical nutrition Edinburgh Scotland* 2008; 27 (6): 793-9.
25. <http://my.clevelandclinic.org/services/heart/disorders/heart-failure-what-is/ejectionfraction> , dostopno: julij 2016
26. Trobec K, Kerec Kos M, von Haehling S, Springer J, Anker SD, et al :Pharmacokinetics of Drugs in Cachectic Patients: A Systematic Review. *PLoS ONE* 2013; 8(11): e79603.
27. Cortínez LI, Anderson BJ et al: Dexmedetomidine pharmacokinetics in the obese. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71: 1501-1508.

28. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE: Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics, 5. izdaja, Elsevier Saunders, St. Louis (Missouri), 2012;527-30, 573-76, 679-684, 694-97, 1016-25.
29. Skitek M: Najpogostejše laboratorijske preiskave in njihove orientacijske referenčne vrednosti v klinični praksi
30. [www.cbz.si](http://www.cbz.si) , dostopno: julij 2016
31. Little CW: Heart failure with a normal left ventricular ejection fraction: diastolic heart failure. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2008; 119: 93-102.
32. Hojs R, Bevc S et al: Ocena glomerulne filtracije- primerjava serumskega kreatinina, serumskega cistatina c in enačb za izračun očistka kreatinina. *Zdrav Vestn* 2006; 75: 255-62.
33. <https://reference.medscape.com/calculator/bsa-dosing> , dostopno: oktober 2017
34. Sopotnik F, Populacijska farmakokinetično-farmakodinamična analiza za ocenjevanje primernosti odmerjanja vankomicina pri kritično bolnih- diplomska naloga, Ljubljana 2012.

**Priloga I:** Primerjava izmerjenih vrednosti telesne mase brez maščob z DEXA in izračunanih vrednosti telesne mase brez maščob iz meritev z BIA

	FFM <sub>DEXA</sub>	BIAFFM
1.	32,4	35,6
2.	62,7	73,2
3.	61,5	70,8
4.	45	50,4
5.	45,6	50,3
6.	46,9	50,4
7.	59,1	66,4
8.	65,6	71,2
9.	59,4	65,9
10.	62,2	69,6
11.	56	60,7
12.	54	63,2
13.	59,8	59,7
14.	58,1	63,3
15.	43,6	51,3
16.	54	56
17.	54	57
18.	54,6	62,6
19.	56,4	63,6
20.	58,2	65,9
21.	36,6	40,8
22.	38,8	40,8
23.	63,1	70,8
24.	65,2	67,7
25.	40,6	42,1
26.	39,4	42,6
27.	69,5	69,5
28.	71,4	69,6
29.	76,2	76,7
30.	76	71,8
31.	62,2	64,9
32.	63,9	70,8

33.	36,9	39,3
34.	50,5	51,5
35.	53,6	55,7
36.	55,6	62,9
37.	54,2	59,7