

UNIVERZITET U BEOGRADU

FARMACEUTSKI FAKULTET

Branka R. Brzaković

**FARMAKOKINETIČKA VARIJABILNOST  
LAMOTRIGINA KOD DECE I  
ADOLESCENATA NA KOMBINOVANOJ  
TERAPIJI ZA LEČENJE EPILEPSIJE**

doktorska disertacija

Beograd, 2016.

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF PHARMACY

Branka R. Brzaković

**LAMOTRIGINE PHARMACOKINETIC  
VARIABILITY IN CHILDREN AND  
ADOLESCENTS ON COMBINATION  
THERAPY FOR THE TREATMENT OF  
EPILEPSY**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2016

## ČLANOVI KOMISIJE:

dr sc. Branislava Miljković - redovni profesor,  
Univerzitet u Beogradu-Farmaceutski fakultet

.....

dr sc. Katarina Vučićević - docent,  
Univerzitet u Beogradu-Farmaceutski fakultet

.....

dr sc. Sandra Vezmar Kovačević – vanredni profesor,  
Univerzitet u Beogradu-Farmaceutski fakultet

.....

dr sc. Milica Prostran - redovni profesor,  
Univerzitet u Beogradu-Medicinski fakultet

.....

datum odbrane

# SADRŽAJ

Izjave zahvalnosti

Sažetak

Abstract

Spisak radova i saopštenja iz doktorske disertacije

## 1. UVOD

1.1. Epilepsija	1
1.2. Terapija epilepsije	2
1.3. Klinička farmakokinetika lamotrigina	6
1.3.1. Mehanizam dejstva, indikacije i neželjena dejstva lamotrigina	7
1.3.2. Farmakokinetičke karakteristike lamotrigina	10
1.3.3. Farmakokinetička varijabilnost lamotrigina	14
1.3.4. Interakcije lamotrigina	17
1.4. Standardno praćenje lamotrigina u terapiji	20
1.5. Primena populacionog pristupa u ispitivanju faktora farmakokinetičke varijabilnosti	23

## 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

25

## 3. METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA

26

### 3.1. Dizajn ispitivanja, pacijenti i protokol studije

26

    3.1.1. Dizajn

26

    3.1.2. Pacijenti

26

    3.1.3. Protokol ispitivanja

27

### 3.2. Metode

28

    3.2.1. Bioanalitička metoda za merenje koncentracija lamotrigina

28

    3.2.2. Farmakokinetička i statistička analiza podataka

29

## 4. REZULTATI ISPITIVANJA

36

### 4.1. Rezultati ispitivanja farmakokinetičke varijabilnosti lamotrigina

36

    4.1.1. Karakteristike ispitivane populacije pacijenata

36

4.1.2. Koncentracije i farmakokinetički parametri lamotrigina	38
4.1.3. Rezultati višestruke regresione analize	42
4.2. Rezultati građenja populacionog farmakokinetičkog modela lamotrigina	61
4.2.1. Karakteristike ispitivane populacije pacijenata	61
4.2.2. Rezultati nelinearnog modelovanja	66
4.2.2.1. Strukturni, statistički i kovarijantni modeli	66
4.2.2.2. Finalni populacioni model lamotrigina i njegova validacija	78
5. DISKUSIJA	84
5.1. Procena faktora farmakokinetičke varijabilnosti lamotrigina upotrebom višestruke regresione analize	85
5.2. Populacioni farmakokinetički model lamotrigina	90
5.3. Terapijsko praćenje lamotrigina i značaj populacione analize u ovom procesu	98
6. ZAKLJUČCI	100
LITERATURA	102
PRILOZI	122
Prilog 1: Skraćenice i akronimi	123
Prilog 2: Spisak tabela	125
Prilog 3: Spisak slika	128
Prilog 4: Biografija autora	129

Izjava o autorstvu

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorske disertacije

Izjava o korišćenju doktorske disertacije

## *Izjave zahvalnosti*

Eksperimentalni deo doktorske disertacije je urađen na Katedri za farmakokinetiku i kliničku farmaciju, Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu i u Institutu za mentalno zdravlje u Beogradu.

Želela bih da zahvalim svima koji su mi pomogli, podržavali me i usmeravali u toku izrade doktorske disertacije.

Svom mentoru, *prof. dr Branislavi Miljković*, koja je vodila ovo istraživanje, od srca zahvaljujem na ukazanom poverenju, strpljenju i velikoj podršci koju mi je pružila tokom dugogodišnjeg zajedničkog rada, kao i tokom pripreme disertacije. Njeni saveti i usmeravanja uvek su bili neiscrpan podsticaj u mom radu.

*Doc. dr Katarini Vučićević* upućujem zahvalnost zbog neprocenjive i neposredne pomoći i inspiracije u osvajanju znanja iz populacione farmakokinetičke analize.

*Prof. dr Sandri Vezmar Kovačević* najtoplije zahvaljujem na velikoj pomoći u obradi i tumačenju rezultata, kao i na korisnim sugestijama u fazi pisanja rada.

*Prof. dr Milici Prostran* zahvaljujem na članstvu u komisiji i ohrabrenju koje mi je u više prilika pružila.

Uz veliko poštovanje zahvaljujem *prof. dr Žarku Martinoviću*, na organizovanju i rukovođenju kliničkim delom istraživanja, i na dragocenim savetima koje sam od njega dobila u izradi disertacije.

Najtoplije zahvaljujem *mr ph spec. Ružici Veličković*, koja je bila neophodna motorna snaga u izvođenju kliničkog dela istraživanja i tako usmerila moj pogled ka kliničkoj farmaciji.

Na ovom mestu bih želela da izrazim zadovoljstvo zbog uspešne saradnje sa Institutom za mentalno zdravlje u Beogradu. *Akademiku prof dr Dušici Lečić-Toševski*, direktorki Instituta, dugujem posebnu zahvalnost jer je svojim razumevanjem i angažovanjem omogućila da se ovo istraživanje dovede do cilja.

Koristim ovu priliku da se zahvalim *prof. dr Mileni Pokrajac*, koja me je uvela u istraživanje i pružila mi priliku da se bavim farmakokinetikom.

Na saradnji i pomoći zahvaljujem i svim zaposlenima na Katedri za farmakokinetiku i kliničku farmaciju Farmaceutskog fakulteta u Beogradu.

Profesoru anatomije na Medicinskom fakultetu u Beogradu *dr Aleksandru Malikoviću* najtoplije zahvaljujem na prijateljskoj pomoći u realizovanju disertacije.

Dragim kolegicama i kolegama, kao i rukovodiocima Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije, upućujem zahvalnost na stručnoj i kolegijalnoj saradnji, a posebno kolegicama sa kojima delim svakodnevni posao na proceni farmakokinetičkih studija.

*Filipu Živkoviću* zahvaljujem na tehničkoj pomoći u pripremi rukopisa.

I na kraju, ali ne po značaju, svoju ljubav šaljem porodici i prijateljima, i kažem im hvala zbog strpljenja, podrške i razumevanja.

## ***Farmakokinetička varijabilnost lamotrigina kod dece i adolescenata na kombinovanoj terapiji za lečenje epilepsije***

### ***Sažetak***

*Uvod i cilj.* Lamotrigin (LTG) se kod dece i adolescenata često koristi kao adjuvantna terapija parcijalnih i generalizovanih napada, uključujući kloničko-toničke napade i napade udružene sa *Lennox-Gastaut*-ovim sindromom. Njegov potencijal za farmakokinetičke interakcije je manji od potencijala antiepileptičkih lekova starije generacije. Ipak, i karbamazepin (CBZ) i valproinska kiselina (VPA), svojom sposobnošću da indukuju, odnosno inhibiraju izoenzime uridin-difosfo-glukuronozil-transferaze (UGT), odgovorne za metabolizam LTG, mogu dovesti do klinički značajnih interakcija. Iako su mnogi faktori koji utiču na farmakokinetiku LTG identifikovani, neki od izvora farmakokinetičke varijabilnosti su i dalje nepoznati ili su podaci o njima nekoherentni. Cilj ovog istraživanja je bio identifikacija i kvantifikacija faktora farmakokinetičke varijabilnosti LTG u kombinovanoj terapiji.

*Materijali i metode.* Korišćeni su podaci dobijeni od 70 pacijenata, koji su bili na kombinovanoj terapiji sa CBZ i/ili VPA, tokom standardnog praćenja LTG u Institutu za mentalno zdravlje u Beogradu. Koncentracije LTG su izmerene validiranim metodom visoko efikasne tečne hromatografije. Podaci dobijeni od pacijenata, koji su ispunili kriterijume za uključivanje u studiju, uvršteni su u farmakokinetičku analizu. Analiza podataka izvršena je korišćenjem metoda višestruke regresione analize i nelinearnog modelovanja kombinovanih efekata inkorporiranog u softver *NONMEM*<sup>®</sup>.

*Rezultati i diskusija.* Uticaj faktora varijabilnosti na oralni klirens LTG prikazan je u vidu finalnog modela, koji sumira uticaj godina pacijenta i primenjene komedikacije. CBZ je prouzrokovao dozno-zavisni porast, a VPA dozno-zavisno smanjenje brzine metabolizma LTG, pri čemu je efekt CBZ bio izraženiji od efekta VPA. Sa porastom godina starosti pacijenta, smanjivao se klirens LTG, pa se očekuje da će deca metabolizovati LTG brže nego odrasli. Razvijen je i validiran populacioni model LTG koji daje kvantitativne uticaje faktora pacijenata i terapije na oralni klirens LTG u ispitivanoj populaciji. Deo varijabilnosti LTG može se opisati koterapijom sa CBZ i/ili VPA, kao i telesnom masom. Pacijent koji je na koterapiji CBZ + VPA, imaće smanjen klirens LTG u proseku za 69,5% u poređenju sa pacijentom koji je na koterapiji CBZ. Klirens LTG pacijenta koji je na koterapiji VPA biće u proseku smanjen za 87,6% u poređenju sa pacijentom koji je na koterapiji samo CBZ. Telesna masa utiče na klirens LTG u ispitivanoj populaciji kao kategorička varijabla sa dve kategorije: 25 kg i 60 kg.

*Zaključci.* Ispitivanje faktora varijabilnosti pokazalo je da uzrast pacijenta i primenjena doza CBZ i VPA značajno utiču na farmakokinetiku LTG. Primenjena doza CBZ imala je najveći uticaj na vrednosti farmakokinetičkih parametara LTG. Pomoću populacionog pristupa opisana je interindividualna varijabilnost u vrednostima oralnog klirensa LTG: koterapija sa CBZ i/ili VPA, kao i telesna masa pacijenta imaju signifikantan uticaj na ovaj parametar u ispitivanoj populaciji. Primena dobijenog populacionog modela za LTG omogućava izračunavanje individualnih vrednosti oralnog klirensa, farmakokinetičkog parametra koji predstavlja osnovu individualnih režima doziranja. Populacioni pristup zajedno sa standardnim praćenjem LTG u terapiji doprinosi postizanju efikasne i bezbedne primene leka u pacijenata sa epilepsijom.



***Ključne reči:*** farmakokinetička varijabilnost, populacioni model, standardno praćenje lekova u terapiji, lamotrigin, epilepsija.

***Naučna oblast:*** Farmacija

***Uža naučna oblast:*** Farmakokinetika i klinička farmacija

***UDK broj:*** 615.213:616.853-053.6-085(043.3)

## ***Lamotrigine Pharmacokinetic Variability in Children and Adolescents on Combination Therapy for the Treatment of Epilepsy***

### ***Abstract***

*Introduction and aim.* Lamotrigine (LTG) is often used as adjunctive treatment of partial and generalized seizures, including tonic-clonic seizures and seizures associated with *Lennox-Gastaut* syndrome in children and adolescents. LTG has lower potential for pharmacokinetic interactions than the older antiepileptic drugs. Yet it has been reported that both carbamazepine (CBZ), a potent inducer and valproic acid (VPA), an inhibitor of isoenzymes uridine diphospho-glucuronosyltransferase (UGT), involved in LTG metabolism, can lead to clinically important drug interactions. Although many factors that influence the pharmacokinetics of LTG are identified, some of them remain unknown or the data are incoherent. Therefore, the aim of this study was to identify and quantify the sources of pharmacokinetic variability of LTG applied for adjunctive treatment of epilepsy.

*Materials and methods.* Data from standard monitoring of 70 patients with epilepsy in Institute for Mental Health in Belgrade, concomitantly treated with CBZ and/or VPA, were gathered. LTG concentrations were measured by a validated high-performance liquid chromatography method. Pharmacokinetic analysis was performed with the results from the patients that fulfilled the inclusion/exclusion criteria. Methods of multiple regression analysis and nonlinear mixed effects modelling incorporated in software *NONMEM*<sup>®</sup> were used for the data analysis.

*Results and discussion.* The LTG variability factors were summed up in the final model, which describes the influence of age and comedication. CBZ was associated with a dose-dependent increase and VPA with dose-dependant decrease of LTG metabolism rate. The effect of CBZ was more pronounced. The LTG clearance decreased with age and younger patients are expected to metabolize LTG more rapidly. The LTG population model was developed and validated. It defines quantitative relationships in patients' and therapy characteristics and LTG apparent clearance. The part of LTG variability can be explained by body weight and CBZ and/or VPA co-therapy. If a patient was concomitantly treated with CBZ and VPA, the clearance decreased on average 69.5% relative to LTG and CBZ therapy. VPA was found to decrease the LTG clearance by 87.6% compared to co-therapy with only CBZ. Body mass influences LTG oral clearance in the population as a categorical covariate with two categories: 25 kg and 60 kg.

*Conclusions.* Age and comedication with CBZ and VPA had significant influence on LTG pharmacokinetics in the study of pharmacokinetic variability. CBZ dose had the greatest impact on LTG pharmacokinetic parameters. The population model included the effects of concomitant drugs and patients' weight in order to describe interindividual variability in LTG oral clearance. This model can be used for estimation of individual values of clearance, a pharmacokinetic parameter which is valuable for reliable individualisation of the LTG dosage regimen. Along with therapeutic drug monitoring, the population approach may contribute to the effective and safe epilepsy treatment.

**Key words:** pharmacokinetic variability, population model, therapeutic drug monitoring, lamotrigine, epilepsy.

**Scientific field:** Pharmacy

**Specific scientific field:** Pharmacokinetics and Clinical Pharmacy

**UDC number:** 615.213:616.853-053.6-085(043.3)

## ***Objavljeni i saopšteni rezultati***

### **Radovi u časopisima međunarodnog značaja:**

1. Brzaković BB, Vezmar Kovačević SD, Vučićević KM, Miljković BR, Martinović ŽJ, Pokrajac MV, Prostran MŠ. Impact of age, weight and concomitant treatment on lamotrigine pharmacokinetics. J Clin Pharm Ther 2012, 37: 693-697.

2. Brzaković B, Vučićević K, Vezmar Kovačević S, Miljković B, Prostran M, Martinović Ž, Pokrajac M. Pharmacokinetics of lamotrigine in paediatric and young adult epileptic patients – nonlinear mixed effects modelling approach. Eur J Clin Pharmacol 2014; 70(2): 179-185.

### **Radovi saopšteni na međunarodnim naučnim skupovima i štampani u izvodu:**

1. Pokrajac M, Brzaković B, Miljković B. A high-performance liquid chromatographic (HPLC) assay of lamotrigine for pharmacokinetic investigations and therapeutic drug monitoring. British Journal of Clinical Pharmacology 1999, 24.

2. Brzaković B, Pokrajac M, Martinović Ž, Veličković R, Miljković B. Lamotrigine plasma concentrations in children with epilepsy: the influence of comedication. 4th Xenobiotic metabolism and toxicity workshop. Abstracts, 2000:72.

3. Brzakovic B, Martinović Ž., Pokrajac M, Velickovic R, Miljkovic B, Jovic N, Knezevic- Pogancev M. Efficacy of lamotirigine in relation to plasma concentrations measured in children with epilepsy. Epilepsia 2000; 41(suppl Florence):175

4. Pokrajac M, Brzakovic B, Martinovic Z, Velickovic R, Miljkovic B, Varagic V. Disposition of lamotrigine and carbamazepine in children receiving polytherapy. *Drug Metabolism Reviews*. 2001;33(suppl 1):211.

5. Brzakovic B, Pokrajac M, Martinovic Z, Velickovic R, Miljkovic B, Varagic V. Factors influencing plasma concentration/dose ratios of lamotrigine in children with epilepsy. *Pharmacology & Toxicology, Abstract Book 5th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics 2001*: 93-94

# 1. Uvod

## 1.1. Epilepsija

Epilepsija se danas, kao i 1870. godine, definiše kao hronični moždani sindrom različite etiologije. Epilepsija je okarakterisana napadima praćenim povremenim, asinhronim visokofrekventnim pražnjenjem impulsa koje vrši grupa neurona u mozgu što dovodi po poremećaja svesti, patofiziološkog elektroencefalograma i motornih poremećaja u vidu toničko-kloničkih grčeva, trzaja i stereotipnih pokreta. Ovo pražnjenje neurona se javlja usled poremećaja ravnoteže između ekscitatornih i inhibitornih mehanizama u centralnom nervnom sistemu, usled koga dolazi do spontane depolarizacije ćelijske membrane (Gidal i Garnett, 2005). Epilepsija se javlja sa učestalošću 0,5–2% u svetskoj populaciji, što je čini čestim neurološkim poremećajem (McNamara, 1999).

Prema etiološkom faktoru, epilepsija se deli na idiopatsku ili genetičku, kod koje ne postoje vidljive organske promene mozga, i na simptomatsku odnosno strukturnu, kod koje je moguće identifikovati uzrok epileptičnih napada (Berg i sar., 2010). Uzroci epileptičnih napada uključuju tumor mozga, traumu, cerebralne vaskularne poremećaje kao što su krvavljenje ili infarkt, i infekcije mozga. Febrilne konvulzije i konvulzije prouzrokovane meningitisom ne smatraju se epilepsijom, iako se leče antiepileptičkim lekovima (AEL), osim ako ne pređu u hronične konvulzije. U osnovi napada može biti intoksikacija ili metabolički poremećaj, koji treba lečiti da bi konvulzije prestale. Hiponatrijemija, hipoglikemija, hipokalcijemija, izrazita alkalozna ili acidoza u organizmu mogu izazvati akutne konvulzije. Ipak, kod gotovo 60% pacijenata ne može se utvrditi uzrok epilepsije. Poznato je da gensko nasleđe ima ulogu u nastanku epilepsije i da je smrtnost pacijenata sa epilepsijom oko dva puta veća nego kod ljudi koji nemaju ovaj poremećaj (Engel, 1989).

Mnoga akutna stanja mogu se pogrešno proglasiti epileptičnim napadom: pseudokonvulzije odnosno psihogeni neepileptični napadi, sinkopa, migrena, cerebrovaskularna oboljenja, poremećaji pokreta i poremećaji spavanja. Klinički pregled, nalazi elektroencefalograma i magnetne rezonance su najvažniji u postavljanju dijagnoze (Shneker, 2003).

Epileptični napadi su raznovrsni i zavise od lokalizacije i širenja epileptiformne aktivnosti u mozgu koja se može registrovati elektroencefalografom. Uzimajući u obzir kliničke simptome i nalaze elektroencefalograma, Međunarodna liga za borbu protiv epilepsije je dala klasifikaciju epileptičnih napada i epileptičnih sindroma, na osnovu koje se i predlažu lekovi prvog izbora i alternativni lekovi za određenu vrstu napada. Klasifikacija sindroma takođe uključuje životno doba kada je došlo do prvog napada i prognozu bolesti (Commission on Classification and Terminology of the ILAE, 1989, Martinović, 2001). Ova klasifikacija je prikazana u Tabeli 1.1.

## **1.2. Terapija epilepsije**

Lečenje epilepsije je profilaktičkog karaktera i ima za cilj zaštitu pacijenta, sprečavanje pojava epileptičnih napada, a bez ispoljavanja neželjenih efekata lekova. Neuspeh terapije može imati ozbiljne posledice po pacijenta, a kontrola napada zahteva dugogodišnju upotrebu AEL, često i tokom čitavog života.

Terapija AEL je glavni način lečenja epilepsije kojom se postiže potpuna kontrola napada kod 70-80% pacijenata. Hirurško lečenje farmakorezistentne epilepsije, posebno kod pacijenata sa mezeitemporalnom epilepsijom koji ispunjavaju precizne kriterijume, ima još veću efikasnost. Od mnogih alternativnih načina lečenja epilepsije, kao što su homeopatska medicina, enzimska terapija, magnetizam, joga, aromoterapija i transcendentalna meditacija, jedino je joga pokazala izvesnu efikasnost u lečenju epilepsije, ali je u poređenju sa lekovima, njen pozitivni uticaj na smanjenje pojave epileptičnih napada skroman (Sonnen i sar., 1991), te se može koristiti samo kao dodatna terapija, uz AEL, što važi i za psihološke intervencije i ketogenu dijetu (Cross, 2015).

Terapija AEL zavisi od vrste epileptičnih napada i njihove učestalosti, od etiologije kao i od karakteristika pacijenta (godine, pol, druge bolesti, drugi lekovi, opšte stanje organizma, zanimanje, aktivnosti). Učestalost psihijatrijskih poremećaja je viša kod pacijenata sa epilepsijom u odnosu na opštu populaciju, a kod dece su češći poremećaji ponašanja i emocija, pa i ove činjenice igraju važnu ulogu pri izboru terapije (Martinović, 2000; Martinović i sar., 2001; Martinović, 2009).

Do početka devedesetih godina prošlog veka, fenobarbital, fenitoin, karbamazepin i valproinska kiselina su bili najviše i najčešće propisivani AEL. Fenobarbital je u upotrebi još od 1912. godine, fenitoin je prvi put uveden 1938. godine, a karbamazepin (CBZ) i valproinska kiselina (VPA) su razvijeni šezdesetih godina prošlog veka. Za fokalne (parcijalne) epileptične napade i epilepsiju koja je u vezi sa lokalizacijom, lek izbora bio je CBZ, za generalizovane tonično-klonične napade i apsance VPA a etosuksimid samo za apsansne napade. Ovi lekovi obično se označavaju kao klasični ili AEL prve generacije.

Tek od 1989. godine dolazi do pojave novih terapijskih mogućnosti, odnosno do uvođenja AEL druge generacije u terapiju. U periodu do 2004. godine odobreni su vigabatrin, okskarbazepin, lamotrigin (LTG), felbamat, pregabalin, gabapentin, tiagabin, topiramata, levetiracetam i zonisamid.

U pojavi novih AEL značajnu ulogu odigralo je saznanje da su u epileptične napade umešani i ekscitatorni i inhibitorni neurotransmiteri. Gama-aminobuterna kiselina (GABA) označena je kao glavni inhibitorni neurotransmiter u mozgu, na koju utiču ne samo fenobarbital i benzodiazepini, već i VPA (MacDonald i Meldrum, 1995). U svetlu ovih otkrića razvoj novih lekova za prevenciju epileptičnih napada imao je racionalnu osnovu. Tako su razvijeni gabapentin, strukturni analog neurotransmitera GABA (GABA ne prolazi kroz hematoencefalnu barijeru, dok gabapentin prolazi), odobren za lečenje parcijalnih epileptičnih napada, i vigabatrin, koji inhibira razgradnju GABA-e, inhibicijom enzima GABA-transaminaze (Rogawski i Porter, 1990; Stolarek i sar., 1994). LTG je razvijen kao inhibitor ekscitatorne aktivnosti, kao antifolat, zato što su postojala saznanja da fenitoin i fenobarbital ispoljavaju svoja farmakološka dejstva preko folatnog sistema. Kasnije je pokazano da LTG ima slabu antifolatnu aktivnost i da utiče ne samo na ekscitatorni neurotransmiter glutamat, već i na inhibitorni transmiter GABA (Löscher i Schmidt, 1994).



**Tabela 1.1. Klasifikacija epileptičkih napada i sindroma** (Commission on Classification and Terminology of the ILAE, 1989; Martinović, 2001)

<b>KLASA</b>	<b>PODKLASA</b>	<b>LEKOVI</b>
<b>Parcijalni napadi (počinju lokalno)</b>	1. Jednostavni (bez gubitka svesti): a) sa očuvanom motorikom b) sa somatosenzitivnim ili posebnim senzornim simptomima c) sa autonomnim simptomima d) sa psihološkim simptomima	<b>Prvi izbor</b> Karbamazepin Fenitoin Lamotrigin Okskarbazepin <b>Alternativni</b>
	2. Složeni (uz gubitak svesti): a) jednostavni parcijalni početak posle koga dolazi gubitak svesti b) gubitak svesti od početka	Valproinska kiselina Levetiracetam Topiramet Zonisamid
	3. Parcijalni koji vode u sekundarno generalizovane: a) jednostavni b) složeni c) jednostavni koji vode u složene parcijalne	Fenobarbital Pregabalin Felbamat
<b>ili</b> <b>Generalizovani napadi (konvulzivni ili nekonvulzivni)</b>	1. Apsanski (petit mal): a) samo narušenje svesti b) sa blagim kloničnim komponentama c) sa atoničkim komponentama d) sa toničkim komponentama e) sa automatizmima f) sa vegetativnim komponentama	<b>Prvi izbor</b> Valproinska kiselina Etosuksimid <b>Alternativni</b> Lamotrigin Klonazepam Zonisamid Levetiracetam
	2. Mioklonički	<b>Prvi izbor</b> Valproinska kiselina Karbamazepin Fenitoin <b>Alternativni</b> Lamotrigin Fenobarbital Topiramet Zonisamid Okskarbazepin Levetiracetam
	3. Klonički	
	4. Tonički	
	5. Toničko-klonički	
	6. Atonički	
<b>Neklasifikovani napadi</b>	Neonatalni (ritmični očni pokreti, pokreti žvakanja)	<b>Prvi izbor</b>  Fenobarbital
<b>Napadi koji se javljaju pod različitim okolnostima</b>	1. Neočekivano, bez provokacija	
	2. Ciklično ponavljanje (npr. u odnosu na menstrualni ciklus, spavanje-budno stanje)	
	3. Provocirani: a) nesenzornim faktorima (alkohol, umor) b) senzornim faktorima	

Svi novi AEL su inicijalno odobreni za dodatnu ili adjuvantnu terapiju epilepsije, s obzirom na to da usled etičkih razloga u kliničkim studijama nije bilo moguće sprovesti ispitivanja monoterapije. Kako je kliničko iskustvo sa primenom novih AEL raslo, rasla je i mogućnost korišćenja ovih lekova u monoterapiji. Takođe, neki od AEL, kako stari tako i novi, kao što su LTG, VPA, CBZ, okskarbazepin, pregabalin, gabapentin i topiramet, se koriste i u drugim indikacijama u psihijatriji, za tretman neurogenog bola i migrene (Johannessen Landmark, 2008).

Stari i novi AEL se razlikuju po mehanizmu delovanja, spektru delovanja (tipu epileptičnih napada ili sindroma na koje deluju), efikasnosti, bezbednosnom profilu, farmakokinetičkim karakteristikama, interakcijama sa drugim lekovima, jednostavnosti primene i po ceni. AEL druge generacije uglavnom imaju predvidivu farmakokinetiku, u poređenju sa ranijim AEL, koji se karakterišu velikom interindividualnom varijabilnošću u farmakokinetičkim procesima i uskom terapijskom širinom (Johannessen i Tomson, 2002). Noviji AEL imaju manji potencijal za stupanje u interakcije upravo zbog svojih farmakokinetičkih i farmakodinamičkih osobina (Pennell, 2003).

Poslednjih godina došlo je i do razvoja AEL treće generacije, u koje spadaju eslikarbazepin, lakosamid, perampanel i retigabin, ali su iskustva u njihovom korišćenju još uvek ograničena (Holmes i Hernandez-Diaz, 2012).

Bez obzira na to da li će se terapija započeti klasičnim ili AEL nove generacije, lekar će pacijentu uobičajeno preporučiti monoterapiju na početku lečenja, a dozu će postepeno povećavati, da bi se umanjila mogućnost ispoljavanja neželjenih dejstava na koži i drugih neželjenih reakcija. I pored ovih mera opreza pri uvođenju leka, oko 5-10% pacijenata razvija neželjene reakcije, koje zahtevaju prekid započete terapije i promenu leka. Idiosinkratične reakcije kao što su kožni osip, *Stevens-Johnson-ov* sindrom, hepatotoksičnost i aplastična anemija mogu ugroziti život pacijenta i uvek vode povlačenju leka (Kasteleijn-Nolst Trenité i Edelbroek, 1997).

Procena uspešnosti uvedene terapije obično se obavlja posle jednog do tri meseca, sa posebnim osvrtom na smanjenje učestalosti epileptičnih napada i neželjene efekte koji su se eventualno ispoljili. Nezadovoljavajući efekat leka ili neprihvatljive ili onesposobljujuće neželjene manifestacije mogu biti razlog da se donese odluka da se prestane sa terapijom tim lekom. I pored ukidanja AEL, njegov efekat može ostati još

neko vreme, čak i kada koncentracije u krvi padnu do nemerljivih nivoa. Primer je VPA, koja ispoljava efekat i do šest nedelja po prekidu terapije (Rowan i sar., 1979).

Ukoliko povećanje doze AEL do nivoa koji pacijent može da toleriše ne dovede do željenog terapijskog odgovora, uvodi se drugi lek. Terapijsko praćenje (monitoring) AEL može biti od velike koristi u donošenju odluke da se poveća doza postojećeg leka ili da se uvede drugi AEL, zbog interindividualnih razlika u metabolizmu i interakcijama. Pri tome cilj terapijskog praćenja nije da se pacijent uklopi u predloženi terapijski raspon, već da se spreče napadi i izbegnu neželjena dejstva leka (Browne i Holmes, 2001). Prema podacima iz populacionih studija, 19-24% pacijenata zahteva kombinovanu terapiju sa dva ili više AEL (Johannessen Landmark i sar., 2009; Tsiropoulos i sar., 2006; van de Vrie-Hoekstra i sar., 2008). Na žalost, i pored mnogobrojnih dostupnih lekova, oko 20-25% svih pacijenata ipak ne postiže adekvatnu kontrolu napada (Kasteleijn-Nolst Trenité i Edelbroek, 1997).

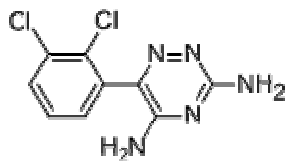
Faktori koji dodatno usložnjavaju terapiju epilepsije su:

- međusobne interakcije AEL i interakcije sa drugim lekovima;
- negativni uticaj neželjenih efekata na komplijansu sa propisanom terapijom;
- „rebound“ konvulzije, usled naglog prekida antiepileptične terapije, koje mogu dovesti do pojave *status epilepticus*-a;
- teškoće pri nalaženju uzroka zašto pacijent nije potpuno kontrolisan (nizak stepen adherence, farmakokinetički i farmakodinamički uzroci se često preklapaju);
- posebne grupe pacijenata (deca i adolescenti, žene u reproduktivnom dobu, upotreba oralnih kontraceptivnih preparata, trudnice, stariji pacijenti, druga oboljenja, pre svega insuficijencija jetre i/ili bubrega, pacijenti sa autoimunim oboljenjima);
- psihosocijalni faktori (Schachter, 1999).

### **1.3. Klinička farmakokinetika lamotrigina**

LTG se po svoj strukturi razlikuje od drugih AEL, koji su danas u upotrebi. U pogledu hemijskog sastava, LTG je 3,5-diamino-6-(2,3-dihlorfenil)-1,2,4-triazin. Ovo jedinjenje je stabilni beli do žuto-beli prašak, veoma slabo rastvoran u vodi (0,17 mg/ml na 25°C), slabo rastvoran u 0,1M HCl (4,1 mg/ml na 25°C), a rastvoran u etanolu i drugim

organskim rastvaračima. Molekulska masa LTG je 256,09, a pKa 5,7. Njegova strukturna formula je data na slici 1.1.



*Slika 1.1. Hemijska struktura lamotrigina*

Lek je dostupan u obliku preparata za oralnu primenu: tableta sa trenutnim oslobađanjem, jačine 25 mg, 50 mg, 100 mg i 200 mg, i orodisperzibilnih tableta, jačine 2 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg i 200 mg. U Sjedinjenim Američkim Državama su odobrene i tablete sa produženim oslobađanjem tipa matriksa, jačine 25 mg, 50 mg, 100 mg i 200 mg, koje su namenjene za doziranje jednom na dan.

### **1.3.1. Mehanizam dejstva, indikacije i neželjena dejstva lamotrigina**

LTG ispoljava farmakološka dejstva blokadom voltažno-zavisnih natrijumskih i kalcijumskih kanala na membrani neurona. On inhibira održavanje ponavljanih pražnjenja neurona i inhibira oslobađanje ekscitatornih neurotransmitera, pre svega glutamata. Navedena dejstva, smatra se, doprinose antikonvulzivnom dejstvu LTG (Cheun i sar., 1992, Leach i sar., 1986).

Nasuprot tome, nisu utvrđeni mehanizmi kojima LTG ostvaruje svoje terapijsko dejstvo u bipolarnom poremećaju, iako je verovatno da je interakcija sa voltažno zavisnim natrijumskim kanalima značajna (Matsuo i Riaz, 2009).

Iako mu se hemijska struktura razlikuje od strukture fenitoina i CBZ, LTG po farmakološkim dejstvima je sličan navedenim lekovima, ali ima širi antiepileptički spektar, jer je efikasan i protiv apsansnih napada (Matsuo, 1999).

LTG je indikovano u lečenju epilepsija:

- kod odraslih osoba i adolescenata počevši od 13 godine života, kao adjuvantna ili monoterapija parcijalnih napada ili generalizovanih napada, uključujući toničko-

kloničke napade, i napada povezanih sa *Lennox-Gastaut*-ovim sindromom. U terapiji navedenog sindroma LTG se može primeniti kao adjuvantna terapija, ali i kao inicijalni AEL u početnoj terapiji;

- kod dece i adolescenata starosti od 2 do 12 godina, kao adjuvantna terapija parcijalnih napada i generalizovanih napada, uključujući kloničko-toničke napade i napade udružene sa *Lennox-Gastaut*-ovim sindromom, i kao monoterapija tipičnih absans napada.

LTG je indikovani u lečenju bipolarnih poremećaja kod odraslih osoba, i to za prevenciju pojave depresivnih epizoda kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem tipa I, kod kojih prethodno dominira pojava depresivnih epizoda (Prescribing information on Lamictal).

LTG je u terapiju uveden 1991. godine u Evropi, 1994. godine u SAD, a u našoj zemlji je registrovan 1992. godine.

Efikasnost LTG kao dodatne terapije pacijentima sa refraktornim parcijalnim epileptičnim napadima je potvrđena u više kliničkih ispitivanja na odraslim pacijentima (Binnie i sar., 1989; Jawad i sar., 1989; Loiseau i sar., 1990), a i kod dece je pokazano poboljšanje kontrole napada (Yuen i Rafter, 1992) i efikasnost u teškim oblicima epilepsije (Celebi i sar., 2008; Boas i sar., 1996).

Klinički efekti LTG u monoterapiji i u kombinovanoj terapiji sa drugim AEL potvrđeni su u više duplo slepih, ukrštenih studija sa placebom, na više stotina pacijenata sa parcijalnim epileptičnim napadima, sa i bez fokalnih i generalizovanih toničko-kloničkih napada (Binnie i sar., 1989; Brodie, 1992; Jawad i sar., 1989; Sander i sar., 1990).

LTG takođe povoljno utiče na stabilizovanje raspoloženja, po čemu se razlikuje od ostalih AEL (Gilman, 1995). Rezultati studije na pacijentima sa farmakorezistentnom epilepsijom pokazali su da LTG značajno smanjuje učestalost epileptičnih napada, trajanje interiktalnih EEG promena, pri tom unapređujući kvalitet života povezan sa zdravljem kod pacijenata koji odgovaraju na terapiju („*responderi*“). LTG je u ovoj studiji uticao na poboljšanje poremećaja ponašanja i kod pacijenata koji su pokazali terapijski odgovor i kod onih koji nisu (Martinović i sar., 2004).

Više kliničkih studija sprovedenih u periodu posle uvođenja LTG u terapiju, pokazalo je povoljan efekat LTG kod pacijenata zaostalih u razvoju. U prilog propisivanju LTG ovoj grupi pacijenata govori i zadovoljavajući bezbednosni profil kada su u pitanju uticaj na kognitivna svojstva i neurotoksične neželjene reakcije, i efikasnost u terapiji refraktornih parcijalnih konvulzija i napada povezanih sa *Lennox–Gastaut*-ovim sindromom (Coppola i Pascotto, 1997; Dulac i Kaminski, 1997).

Preporuka je da se doza LTG postepeno povećava do doze održavanja, prema već ustanovljenim preporukama, koje uzimaju u obzir uzrast ili starost pacijenta, kao i da li se lek primenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji sa lekom koji utiče na aktivnost mikrozomnih enzima jetre. Kod osoba starijih od 13 godina, uobičajena doza održavanja u monoterapiji ili u kombinovanoj terapiji sa VPA je 100-200 mg dnevno, a ukoliko se LTG primenjuje zajedno sa induktorom metaboličkih enzima, 200-400 mg na dan. U monoterapiji apsans napada i u adjuvantnoj terapiji bez inhibitora i induktora enzima jetre, kod dece do 12 godina, uobičajena je doza od 1-10 mg/kg dnevno. Ukoliko se u ovoj populaciji LTG primenjuje zajedno sa VPA, kao inhibitorom glukuronidacije LTG, doze su 1-5 mg/kg na dan, dok se u slučaju kombinovane terapije sa induktorima enzima, povećavaju do 5-15 mg/kg dnevno (Morris i sar., 2000; Matsuo i Riaz, 2009).

Najčešći neželjeni efekti primene LTG u monoterapiji i politerapiji kod odraslih su neurološki, gastroenterološki i dermatološki. Efekti na nervni sistem najverovatnije se ispoljavaju zbog ekscesivne aktivnosti na voltažno-zavisnim natrijumskim kanalima. Benigni kožni osip se javlja kod otprilike 10% pacijenata, pretpostavlja se usled reakcije preosetljivosti. Česti neželjeni efekti su i diplopija, vrtoglavica, ataksija, glavobolja, tremor, astenija, anksioznost, pospanost, insomnija, a od gastroenteroloških manifestacija mučnina, povraćanje i dijareja (Patsalos i Bourgeois, 2010). U poređenju sa CBZ i fenitoinom, LTG ređe dovodi do pospanosti, pa čak, kako je već navedeno, ima i insomniju kao neželjeni efekat (Sadler, 1999). LTG prouzrokuje manje psihomotornih i kognitivnih neželjenih efekata od klasičnih AEL (Hamilton i sar., 1993; Cohen i sar., 1985).

Najozbiljnija neželjena dejstva, koja mogu da ugroze i život, se ispoljavaju na koži, ali, na sreću, retko. Primena LTG može u toku prvih 8 nedelja terapije dovesti do ozbiljnih kožnih reakcija, uključujući i *Stevens-Johnson*-ov sindrom i toksičnu epidermalnu

nekrolizu (*Lyell-ov sindrom*), ali do njih može doći i ukoliko se terapija naglo prekine, a zatim nastavi sa dozom održavanja bez početnog postepenog povećavanja doze.

Glavobolja, astenija, kožni osip i mučnina su češće prijavljivani ako je LTG primenjivan kao monoterapija, dok su vrtoglavica, diplopija, ataksija i zamagljen vid češće evidentirani kod kombinovane primene sa drugim AEL (Matsuo i Riaz, 2009). Rezultati postmarketinškog praćenja LTG pokazuju da su kožni osip i *Stevens-Johnson-ov sindrom* prijavljivani kod dece, a konfuzija kod odraslih. Rizik od ozbiljnih kožnih reakcija veći je kod dece mlađe od 12 godina koja uzimaju i VPA (Aurich-Barrera i sar., 2010).

Blokadom brze odložene struje jona kalijuma u srcu, LTG može povećati rizik od srčanih aritmija i dovesti do iznenadne smrti (Matsuo i Riaz, 2009).

### **1.3.2. Farmakokinetičke karakteristike lamotrigina**

Farmakokinetičke karakteristike LTG u monoterapiji su ispitivane posle primene pojedinačne i ponovljenih doza kod zdravih dobrovoljaca, kako mladih, tako i starijeg životnog doba (Cohen i sar., 1987; Posner i sar., 1991), pacijenata (Binnie i sar., 1986; Jawad i sar., 1987; Ramsay i sar., 1991), dobrovoljaca sa Gilbert-ovim sindromom (Posner i sar., 1989), i dobrovoljaca sa hroničnom renalnom insuficijencijom (Wootton i sar., 1997). Farmakokinetički profil LTG kod odraslih je dobro proučen (Tabela 1.2), dok su podaci koji se odnose na decu značajno složeniji (Tabela 1.3).

LTG sledi linearnu farmakokinetiku opisanu jednodimenzionalnim farmakokinetičkim modelom sa procesima resorpcije i eliminacije prvog reda, u rasponu doza 30 - 450 mg i kod odraslih i kod dece (Rambeck i Wolf, 1993; Ramsay i sar., 1991; Mikati i sar., 1989).

Posle oralne primene, LTG se brzo i potpuno resorbuje. Iako ne postoji farmaceutski oblik za intravensku primenu, smatra se da je apsolutna biološka raspoloživost oko 98% kod zdravih dobrovoljaca. Maksimalne koncentracije u plazmi se postižu posle 1 – 3 h kod odraslih (Cohen i sar., 1987; Rambeck i Wolf, 1993; Yau i sar., 1991) i posle 1 – 6 h kod dece (Chen i sar., 1999; Vauzelle-Kervoëdan i sar., 1996). Druga maksimalna koncentracija se postiže posle 4 – 6 h od primene doze, do čega dolazi usled enterohepatičkog kruženja leka. Nije uočeno da hrana značajno utiče na resorpciju leka (Mikati i sar., 1989).

Tabela 1.2. Farmakokinetičke karakteristike LTG kod odraslih pacijenata (Cohen i sar., 1987; Rambeck i Wolf, 1993; Ramsay i sar, 1991)

Ispitivana populacija	Broj ispitanika	vreme postizanja maksimalne koncentracije $t_{max}$ (h)	poluvreme eliminacije $t_{1/2}$ (h)	oralni klirens CL/F (ml/min/kg)
<i>zdravi dobrovoljci, samo LTG</i>				
pojedinačna doza LTG	179	2,2 (0,25-12)	32,8 (14-103)	0,44 (0,12-1,1)
ponovljene doze LTG	36	1,7 (0,5-4)	25,4 (11,6-61,6)	0,58 (0,24-1,15)
<i>zdravi dobrovoljci, LTG + VPA</i>				
pojedinačna doza LTG	6	1,8 (1-4)	48,3 (31,5-88,6)	0,30 (0,14-0,42)
ponovljene doze LTG	18	1,9 (0,5-3,5)	70,3 (41,9-113,5)	0,18 (0,12-0,33)
<i>pacijenti sa epilepsijom, LTG + VPA</i>				
pojedinačna doza LTG	4	4,8 (1,8-8,4)	58,8 (30,5-88,8)	0,28 (0,16-0,40)
<i>pacijenti sa epilepsijom, LTG + AEL induktor enzima + VPA</i>				
pojedinačna doza LTG	25	3,8 (1,0-10,0)	27,2 (11,2-51,6)	0,53 (0,27-1,04)
<i>pacijenti sa epilepsijom, LTG + AEL induktor enzima</i>				
pojedinačna doza LTG	24	2,3 (0,5-5)	14,4 (6,4-30,4)	1,1 (0,51-2,22)
ponovljene doze LTG	17	2 (0,75-5,93)	12,6 (7,5-23,1)	1,21 (0,66-1,82)



Tabela 1.3. Farmakokinetičke karakteristike LTG kod dece i adolescenata (Armijo i sar., 1999; Battino i sar., 1997; Parmeggiani i sar., 2000)

Ispitivana populacija	Broj ispitanika	vreme postizanja maksimalne koncentracije $t_{max}$ (h)	poluvreme eliminacije $t_{1/2}$ (h)	oralni klirens CL/F (ml/min/kg)
<i>uzrast 10 meseci – 5,3 godine</i>				
LTG + AEL induktor enzima	10	3 (1-5,9)	7,7 (5,7-11,4)	3,62 (2,44-5,28)
LTG + AEL nepoznat efekt na enzime	7	5,2 (2,9-6,1)	19 (12,9-27,1)	1,2 (0,75-2,42)
LTG + VPA	8	2,9 (1-6)	44,9 (29,5-52,5)	0,47 (0,23-0,77)
<i>uzrast 5-11 godina</i>				
LTG + AEL induktor enzima	7	1,6 (1-3)	7 (3,8-9,8)	2,54 (1,35-5,58)
LTG + AEL induktor enzima + VPA	8	3,3 (1-6,4)	70,3 (41,9-113,5)	0,89 (0,39-1,93)
LTG + VPA	3	4,5 (3-6)	65,8 (50,7-73,7)	0,24 (0,21-0,26)
<i>uzrast 13-18 godina</i>				
LTG + AEL induktor enzima	11	/	/	1,3
LTG + AEL induktor enzima + VPA	8	/	/	0,5
LTG + VPA	4	/	/	0,3

Tablete sa modifikovanim (produženim) oslobađanjem pokazuju sporiju resorpciju u odnosu na konvencionalne tablete, niže maksimalne koncentracije u stanju ravnoteže

(*steady state*) i manji stepen fluktuacija koncentracija u stanju ravnoteže, odnosno manju verovatnoću za ispoljavanje onih neželjenih dejstava koja su u korelaciji sa nivoom leka u plazmi. Minimalne koncentracije u stanju ravnoteže nisu se razlikovale između formulacija. Prednost tableta sa produženim odlobađanjem je, pre svega, u mogućnosti postizanja bolje komplijanse, zbog doziranja jednom dnevno (Leppik i Hovinga, 2013).

Stepen vezivanja LTG za proteine plazme je oko 55%. Fenitoin, fenobarbital i VPA u terapijskim koncentracijama ne utiču na vezivanje LTG za proteine plazme (Rambeck i Wolf, 1993). Volumen raspodele (Vd) ima vrednosti 1,2 l/kg (raspon 0,8-1,3 l/kg) kod zdravih odraslih dobrovoljaca (Cohen i sar., 1987). U studiji koja je uključila dvanaestoro dece sa epilepsijom, koja su dobila pojedinačnu dozu LTG od 2 mg/kg, Vd je imao vrednost 1,5 l/kg (Chen i sar., 1999).

U ispitivanju na 11 pacijenata koji su podvrgnuti neurohirurškoj intervenciji, potvrđeno je da LTG prolazi krvno-moždanu barijeru i da se raspodeljuje u mozak, a odnos koncentracija u mozgu i u serumu bio je 2,8 (Meyer i sar., 1999). Kod dece i adolescenata odnos koncentracija LTG u cerebrospinalnoj tečnosti i u serumu iznosio je 0,43 (Eriksson i sar., 1996).

LTG prolazi placentu. U prekliničkim ispitivanjima ovaj lek nije ispoljio značajan teratogeni potencijal. Prema kategorizaciji FDA, LTG je po bezbednosti primene u trudnoći svrstan u kategoriju C<sup>1</sup>. Proizvođač je ustanovio registar trudnoće, u kome se sakupljaju podaci o mogućoj teratogenosti LTG tokom rutinske kliničke upotrebe (Cunnington i Tennis, 2005).

Glavni put eliminacije LTG je N-glukuronidacija u jetri. Uridin-difosfo-glukuronozil-transferaza (UGT) je enzim jetre koji je odgovoran za ovaj proces (Rowland i sar., 2006). Oko 70% pojedinačne oralne doze naći će se u urinu kao glukuronidi u toku

---

<sup>1</sup> Kategorija C označava da se lek može koristiti u trudnoći jedino ukoliko potencijalna korist prevazilazi rizik po fetus.

prvih 6 dana. Konjugacija sa glukuronskom kiselinom može se odigrati na oba heterociklična atoma azota, pri čemu nastaje kvaterni amino glukuronid. Metabolit 2-N-glukuronid predstavlja 80-90% glukuronida, a ostatak čine 5-N-glukuronid i nepromenjeni lek. Oko 2% oralne doze izlučuje se fecesom (Cohen i sar., 1987).

Novija istraživanja pokazala su da su za metabolizam LTG zaduženi izoenzimi UGT: UGT1A4 i 2B7. Takođe su dobijeni rezultati, koji ukazuju na to da na koncentracije LTG uticaj ima polimorfizam ovih izoenzima 1A4 (UGT1A4) i 2B7 (UGT2B7) (Gulcebi i sar., 2011; Blanca Sanchez i sar., 2010).

Posle primene ponovljenih doza, LTG se iz plazme eliminiše brzinom koja odgovara poluvremenu eliminacije ( $t_{1/2}$ ) od oko 25 h kod zdravih dobrovoljaca. I pored relativno dugog  $t_{1/2}$ , LTG se uobičajeno dozira dva puta dnevno ukoliko se primenjuju konvencionalne tablete sa trenutnim oslobađanjem aktivne supstance (Bialer i sar., 2007).

Kod odraslih, farmakokinetika LTG posle primene ponovljenih doza, u stanju ravnoteže, odgovara predviđenom ponašanju na osnovu rezultata primene pojedinačne doze (Cohen i sar., 1987), potvrđujući da ne dolazi do klinički značajne autoindukcije (Peck, 1991). U skladu sa tim, posle ponovljene primene, LTG ne dovodi do indukcije izoenzima CYP450 (Posner i Webster, 1989).

### **1.3.3. Farmakokinetička varijabilnost lamotrigina**

Klirens (CL), kao pokazatelj brzine eliminacije leka, ima centralno mesto u postavljanju i korigovanju režima doziranja. Stoga je važno razmotriti uticaje različitih faktora na ovaj parametar.

Oralni klirens (CL/F) LTG pokazuje veliku interindividualnu varijabilnost i u velikoj meri zavisi od starosti pacijenta i od primenjene komedikacije (Perucca, 2006b). U komparativnim studijama u kojima su učestvovali pacijenti na monoterapiji, CL/F i Vd su bili veći kod dece (0,038 l/h/kg i 1,5 l/kg) nego kod odraslih pacijenata (0,021-0,035 l/h/kg i 0,9-1,3 l/kg, redom), dok je  $t_{1/2}$  imalo slične vrednosti kod dece i odraslih (32 h kod dece, a 23-37 h kod odraslih) (Chen i sar., 1999).

U populaciji dece se može dalje uočiti uticaj komedikacije na brzinu eliminacije i vrednosti parametara koji opisuju ovaj proces. Primena lekova koji ubrzavaju metaboličke enzime dovodi do ubrzanja procesa eliminacije i kod odraslih i kod dece, ali je ovaj uticaj više izražen kod dece.  $t_{1/2}$  je bilo kraće kod dece ( $7,7 \pm 1,8$  h) nego kod odraslih (15 h) (Jawad i sar., 1987; Binnie i sar., 1986; Pons i sar., 1993) u grupi pacijenata koji su bili na koterapiji sa induktorom mikrozoimnih enzima.  $t_{1/2}$  u druge dve terapijske grupe, koje su činili pacijenti na komedikaciji sa inhibitorom enzima odnosno pacijenti koji nisu uzimali lekove koji su induktori ili inhibitori enzima, bilo je istog reda veličine kod dece i odraslih. U grupi sa inhibitorom dobijene su vrednosti oko 59 h (Binnie i sar., 1986; Pons i sar., 1993), a u grupi bez induktora ili inhibitora  $t_{1/2}$  je bilo oko 29 h (Jawad i sar., 1987). Ovi podaci ukazuju na veći uticaj koji ima indukcija enzima jetre na decu nego na odrasle pacijente (Vaurzelle-Kervroëdan i sar., 1996).

U populaciji dece uočena je i veća varijabilnost u parametrima eliminacije. U ovoj grupi se mogu uočiti podgrupe prema uzrastu, u kojima je brzina eliminacije različita. CL normalizovan na telesnu masu imao je više vrednosti kod dece mlađe od 6 godina (0,05 l/h/kg) u odnosu na decu starosti 6-11 godina (0,033 l/h/kg) (Chen i sar., 1999). Ove razlike bi se mogle objasniti relativnim smanjenjem veličine jetre i protoka krvi kroz jetru kod adolescenata u poređenju sa mlađom decom (Armijo i sar., 1999; Chen, 2000). Odnos koncentracija LTG i doze je oko 30-50% niži kod dece uzrasta 3-6 godina, u poređenju sa starijom decom (7-15 godina) i adolescentima (Bartoli i sar., 1997).

Slabljenje funkcije jetre i posledično smanjenje kapaciteta metaboličkog puta glukuronidacije sa starenjem odgovorno je za niže vrednosti CL, koje su dobijene kod gerijatrijskih pacijenata, starijih od 65 godina, u odnosu na odrasle pacijente (Perucca, 2006b). U poređenju sa zdravim mladim dobrovoljcima (26-38 godina), dobrovoljci starijeg životnog doba (65-76 godina) imali su 37% niže vrednosti CL, ali 27% više maksimalne koncentracije u plazmi ( $C_{max}$ ) i 55% više vrednosti površine ispod krive (PIK) posle primene oralne doze od 150 mg LTG (Posner i Webster, 1991).

Kako su godine života u korelaciji sa telesnom masom, i budući da ovi parametri pokazuju funkcionalni status eliminacionih organa (Nawaratne i sar., 1998), često se razmatra telesna masa kao eventualni faktor farmakokinetičke varijabilnosti CL LTG. U nekim ispitivanjima pokazano je da telesna masa utiče na vrednosti parametara LTG

(Chen, 2000; Gidal i sar., 2000), dok je u drugim, populacionim studijama dobijeno da na CL LTG telesna masa pacijenta nema uticaja (Hussein i Posner, 1997).

Kod pacijenata mlađeg i zrelog životnog doba osnovni uticaj na vrednosti parametara eliminacije LTG ima koterapija, a velika interindividualna varijabilnost CL/F LTG u velikoj meri se može pripisati upravo uticaju istovremeno primenjenih lekova na metabolizam. U poređenju sa dobrovoljcima, kod kojih LTG uobičajeno ima srednje vrednosti  $t_{1/2}$  23 – 37 h, pacijenti koji su, osim LTG, dobijali i AEL koji indukuju UGT (fenobarbital, fenitoin, CBZ), imali su kraće  $t_{1/2}$ , od oko 15 h (Rambeck i Wolf, 1993). Istovremena primena sa VPA, poznatim inhibitorom UGT, produžavala je, očekivano,  $t_{1/2}$  do gotovo dvostruko viših vrednosti – oko 46-60 h (Yuen i sar., 1992). Ovi nalazi su potvrđeni i u više drugih ispitivanja (Vaurzelle-Kervroëdan i sar., 1996; Battino i sar., 2001; Gidal i sar., 2000).

Osim razmatranih faktora (starost pacijenta, koterapija i telesna masa), na farmakokinetičke osobine LTG mogu uticati i trudnoća i laktacija, kao i oboljenja jetre i bubrega (Matsuo i Riaz, 2009).

U trudnoći, CL LTG raste progresivno do 32 nedelje gestacije, usled čega opadaju koncentracije leka u krvi (Tran i sar., 2002; Pennel, 2003; de Haan i sar., 2004). Farmakokinetički parametri dobijaju uobičajene vrednosti vrlo brzo posle porođaja. Promene u farmakokinetici LTG u trudnoći čine ovo doba posebno ranjivim kada je u pitanju učestalost napada (de Haan i sar., 2004) i često zahtevaju prilagođavanje doze. U periodu laktacije potrebno je uzeti u obzir da, usled prelaska LTG u mleko i spore eliminacije kod odojčeta, koncentracije LTG kod bebe mogu biti uporedive sa koncentracijama kod pacijenata koji su na terapijskim dozama leka (Bar-Oz i sar., 2000). U ispitivanju koncentracija AEL u serumu odojčeta i majke 10 dana posle porođaja, dobijena je vrednost ovog odnosa od oko 30%, ali neželjene reakcije kod beba hranjenih majčinim mlekom nisu zabeležene (Liporace i sar., 2004).

Kod *Gilbert*-ovog sindroma postoji urođeni nedostatak u metabolizmu bilirubina i aktivnosti UGT, usled koga dolazi do poremećaja metaboličkog procesa konjugacije i, posledično, smanjene brzine eliminacije LTG, a povećanja  $t_{1/2}$  za oko 35%. Ipak,

vrednosti  $t_{1/2}$  ostaju u rasponu vrednosti dobijenih kod zdravih dobrovoljaca (Posner i sar., 1989).

Ispitivan je i uticaj bubrežnih oboljenja na farmakokinetički profil LTG. U poređenju sa zdravim dobrovoljcima, CL LTG je bio sličan kod pacijenata sa hroničnom renalnom insuficijencijom, ali su  $t_{1/2}$  i Vd bili nešto viši, a renalni klirens oko 50% niži (Wootton, 1997).

#### **1.3.4. Interakcije lamotrigina**

Kao što je već istaknuto, kontrola epileptičnih napada često se ostvaruje istovremenom primenom dva ili više AEL (Patsalos i Perucca, 2003b). LTG se često koristi kao adjuvantna terapija u lečenju pacijenta, kome je prethodno propisan drugi AEL. Iako LTG, kao i većina AEL druge i treće generacije, nema veliki potencijal za interakcije, u kliničkoj praksi se on najčeće kombinuje sa klasičnim AEL, koji, zbog svojih farmakokinetičkih karakteristika, često stupaju u interakcije. Nekada je klinički značaj ovih interakcija mali, dok je u drugim situacijama neophodno izvršiti prilagođavanje režima doziranja. Najznačajnije su interakcije na nivou metabolizma, do kojih dolazi usled indukcije ili inhibicije enzima odgovornih za ove procese.

Pored farmakokinetičkih interakcija, moguće su i farmakodinamičke interakcije, koje se dešavaju na mestu delovanja, bez promena u koncentraciji leka na receptorskom mestu. Primer za ove interakcije je uzajamno povećanje neželjenih efekata u centralnom nervnom sistemu, do čega dolazi ukoliko se neki AEL kombinuju u terapiji.

Usled indukcije ili inhibicije UGT konjugacije, metabolizam LTG može biti izmenjen. Lekovi kao što su fenitoin, fenobarbital, CBZ, primidon stimulišu aktivnost različitih izoenzima citohroma (CYP) P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4), kao i aktivnost UGT i epoksid hidrolaze (Perucca i sar., 1984; Perucca, 2006a). Kada se LTG primenjuje istovremeno sa ovim lekovima, dolazi do približno 40%-nog smanjenja njegovog  $t_{1/2}$  - od 24 h na 14 h (Jawad i sar., 1987). Osim toga, uočeno je dvostruko povećanje CL u stanju ravnoteže pri kombinovanoj terapiji LTG i induktora metaboličkih enzima (Patsalos i sar., 2002). Kao što je već napomenuto, efekat induktora na CL LTG je izraženiji kod dece i može dovesti do većih fluktuacija

koncentracija u stanju ravnoteže (Rambeck i Wolf, 1993). Fenitoin ima nešto izraženiji efekat na nivoe LTG u stanju ravnoteže od ostalih AEL-induktora enzima.

U izvesnim kliničkim situacijama je neophodno prilagoditi režim doziranja LTG povećanjem doze. Oprez je potreban ukoliko se lek koji indukuje metaboličke enzime povlači iz terapije ili zamenjuje lekom koji ne utiče na enzime jetre, jer, usled usporavanja metabolizma, može doći do ispoljavanja toksičnih reakcija (Perucca, 2000).

VPA može da inhibira glukuronidaciju lekova, kao i metabolizam koji se odvija posredstvom CYP2C9 i epoksid hidrolaze (Murphy, 2005). Kada se LTG upotrebljava u kombinovanoj terapiji sa VPA, dolazi do 21%-og smanjenja vrednosti ravnotežnog CL a produženja  $t_{1/2}$  i PIK (Brodie i Yuen, 1997; Yuen i sar., 1992). Ova promena farmakokinetičkih parametara pripisana je inhibiciji formiranja glukuronida u jetri, koja je kompetitivna i dozno zavisna i počinje u trenutku kada je postignuta potrebna koncentracija inhibitora metaboličkih enzima, najčešće već u toku 24 h od uvođenja VPA u terapiju (Chapman i sar., 1982). Usled toga, podešavanje doze LTG u ovoj terapijskoj situaciji je najčešće neophodno.

Klinički nalazi o uticaju LTG na VPA, kao posledice njegove karakteristike da je blagi induktor UGT, nisu uniformni. Prema nekim podacima, koncentracije VPA u plazmi mogu biti smanjene za 25% usled ovog uticaja LTG (Anderson i sar., 1996), dok druga istraživanja pokazuju odsustvo ovih promena (Eriksson i sar., 1996; Mataringa i sar., 2002). Postoje i podaci koji ukazuju na farmakodinamičku prirodu interakcije LTG–VPA, jer se ona ne može uvek objasniti promenama u koncentracijama uključenih lekova. Ovi rezultati se zasnivaju na sinergističkom terapijskom efektu, kao i na pojavi nekih neželjenih efekata, tremora pre svega (Pisani i sar., 1999).

Pacijenti koji su istovremeno na terapiji LTG, induktorom i inhibitorom metaboličkih enzima imaju vrednosti  $t_{1/2}$  kao kod bolesnika na monoterapiji (Armijo i sar., 1999; Matsuo i Riaz, 2009; Patsalos, 2013). Preporuke o tome kako bi trebalo izabrati režim doziranja u ovom slučaju trenutno nisu ustanovljene, verovatno zbog kontradiktornih rezultata kliničkih studija i velike interindividualne varijabilnosti u vrednostima parametara eliminacije, pre svega CL/F, kod pacijenata na kombinovanoj terapiji (British National Formulary, 2013; Patsalos i Bourgeois, 2010).

Od novih AEL, koji nemaju veliki potencijal za interakcije sa drugim lekovima iz ove grupe, ne očekuje se značajan uticaj na farmakokinetiku LTG. Izuzetak je okskarbazepin koji može da ima induktorni efekat na metabolizam LTG prema nekim podacima (Elwes i Binnie, 1996), dok su nalazi drugih ispitivanja, sprovedenih na zdravim dobrovoljcima, protivurečni, i nisu mogli da potvrde uticaj na dispoziciju LTG (Theis i sar., 2005).

Ukoliko se razmatra uticaj LTG na druge AEL, treba pomenuti njegovu potencijalnu interakciju sa farmakološki aktivnim metabolitom CBZ, karbamazepin-10,11 epoksidom. Podaci o ovoj interakciji su kontradiktorni. Dodatak LTG postojećoj terapiji CBZ u nekim ispitivanjima povećavao je koncentracije karbamazepin-10,11 epoksida za 10-45%, dok su rezultati drugih studija pokazali nepromenjene nivoe ovog metabolita (Goa i sar., 1993). Ni u ovom slučaju ne može se isključiti farmakodinamička interakcija, koja je ponuđena kao objašnjenje u slučajevima pojave klasičnih znakova toksičnosti CBZ: vrtoglavice, diplopije, mučnine, ataksije i nistagmusa, pri dodatku LTG terapiji CBZ kod dece i odraslih. Smatra se da pri ovoj farmakodinamičkoj interakciji dolazi do uzajamnog ubrzavanja ili pospešivanja ispoljavanja neželjenih dejstava leka (Besag i sar., 1998).

Drugi lekovi osim AEL takođe mogu uticati na farmakokinetički profil i efekat LTG. Dodatak kombinovanih steroidnih oralnih kontraceptiva ženama koje su bile stabilizovane na terapiji LTG, dovodio je do opadanja koncentracija LTG u plazmi, u proseku na polovinu vrednosti koja je postojala pre uvođenja hormonske terapije (Sidhu i sar., 2006). Interakcija, do koje dolazi usled stimulacije metabolizma LTG, za koju je odgovorna estrogenska komponenta, može za posledicu imati gubitak kontrole napada ili, suprotno, ispoljavanje toksičnih reakcija, prilikom povlačenja kontraceptivnog preparata. Na farmakokinetiku LTG sličan uticaj ima i supstituciona terapija kod žena u menopauzi. Klinička evidencija o interakcijama sa LTG postoji i za rifampicin, lopinavir, ritonavir, sertralin, olanzapin (Matsuo i Riaz, 2009; Patsalos i Perucca, 2003b; Ebert i sar., 2000).



## 1.4. Standardno praćenje lamotrigina u terapiji

Standardno praćenje lekova u terapiji ili terapijski monitoring (*Therapeutic Drug Monitoring, TDM*) podrazumeva merenje koncentracija lekova u plazmi ili serumu i primenu principa farmakokinetike, kliničke farmakokinetike i farmakodinamike u svrhu individualizacije terapije. Osnovni cilj terapijskog praćenja je postizanje optimalnog terapijskog odgovora sa minimalnim neželjenim efektima (Pokrajac, 2000; Pokrajac, 2008, Rowland i Tozer, 2010).

Stariji AEL, kao što su fenitoin, CBZ i VPA, karakterišu se uskom terapijskom širinom i izraženom interindividualnom varijabilnošću u vrednostima farmakokinetičkih parametara (Johannessen i Tomson, 2006). Individualno doziranje je stoga bilo osnova optimizacije antiepileptičke terapije, a TDM često korišćeno sredstvo u postizanju racionalne terapije. Neke od opšte prihvaćenih indikacija za terapijsko praćenje AEL su:

- započinjanje terapije, da bi se obezbedile individualne terapijske koncentracije u stanju ravnoteže;
- promena doziranja, posebno u slučaju nelinearne farmakokinetike, da bi se potvrdila nova koncentracija koja se postiže u krvi;
- neuspeh primenjene terapije, kako bi se potvrdio ili isključio farmakokinetički razlog za pojavu nekontrolisanih epileptičnih napada ili za ispoljavanje neželjenih efekata lekova;
- identifikacija ili kontrola interakcija lekova;
- očekivane ili pretpostavljene promene u farmakokinetičkom profilu leka, usled fizioloških ili patofizioloških uzroka (trudnoća, bolest jetre ili bubrega, poremećaj u funkciji gastrointestinalnog sistema koji može da dovede do promene u resorpciji).

Ove indikacije za TDM su relevantne za stare, ali i za nove AEL (Johannessen i Tomson, 2006). Novi AEL (felbamat, gabapentin, LTG, levetiracetam, okskarbazepin, pregabalin, tiagabin, topiramet, vigabatrin i zonisamid) su odobreni u mnogim zemljama posle 1990. godine upravo sa dokumentacijom koja je potvrđivala predvidljiviju farmakokinetiku i manju potrebu za TDM, donekle baziranu na nedostatku korelacije između koncentracija u krvi i efekata leka.

Potreba za terapijskim praćenjem zavisi prvenstveno od farmakokinetičke varijabilnosti leka, ali i od prirode epilepsije i od primenjene terapije (Johannessen i Tomson, 2006).

Sa starim AEL uobičajena praksa je bila prilagođavanje doze do postizanja koncentracije leka u serumu u okviru prethodno definisanog terapijskog raspona. Vrednosti ovih raspona dobijene su na osnovu kliničkih studija na ograničenom broju pacijenata, tako da je njihova primena ograničena različitim faktorima koji mogu imati uticaja na koncentracije leka u serumu. Da bi se prevazišli nedostaci TDM, predložen je koncept „individualnih referentnih koncentracija“ (Perucca, 2000). On se zasniva na intraindividualnom poređenju koncentracija leka u krvi. Potrebno je odrediti nivo leka pri kome pacijent ima optimalan terapijski efekt i koji će služiti kao individualna referentna vrednost u daljem toku terapije, naročito pri proceni da li su promene u terapijskom odgovoru zasnovane na promenama u farmakokinetici leka. Ovaj koncept TDM se može koristiti nezavisno od postojanja dobro definisanih terapijskih opsega leka. Njegova primenjivost zavisi od postojanja korelacije koncentracija leka u serumu i efekta kod određenog pacijenta, postojanja aktivnih metabolita, kao i od stepena intraindividualne varijabilnosti u farmakokinetici, odnosno od toga koliko unutrašnji i spoljašnji faktori utiču na vrednosti farmakokinetičkih parametara.

S obzirom na to da LTG ispoljava farmakokinetičku varijabilnost, na koju utiču starost pacijenta, trudnoća, druge bolesti i interakcije sa lekovima, može se očekivati da postoji potreba u kliničkoj praksi da se terapija individualizuje i racionalizuje korišćenjem rezultata TDM. Ipak, podaci o značaju TDM za uspeh primene LTG su kontroverzni (Johannessen i sar., 2003; Patsalos i sar., 2008).

Pojedine studije nisu mogle da pokažu da postoji korelacija kliničkog odgovora ili neželjenih efekata sa nivoima LTG u plazmi (Kilpatrick i sar., 1996; Bartoli i sar., 1997; Chong i Dupuis, 2002), dok drugi autori preporučuju TDM kao veoma koristan za optimizaciju terapije LTG u mnogim kliničkim situacijama (Johannessen i Tomson, 2006).

Terapijski raspon LTG nije sa sigurnošću i jednoglasno ustanovljen. Prve kliničke studije sa ovim lekom imale su kao rezultat predloženi terapijski opseg od 1-3 ili 1-4 mg/l, koji, na žalost, nije dobro korelisao sa farmakološkim efektima (Fitton i Goa, 1995; Sander i sar., 1990; Pisani i sar., 1991; Kilpatrick i sar., 1996). Čak i pri ovim koncentracijama LTG, bilo je pokazatelja da pacijenti čiji se nivoi leka nalaze u gornjem kraju opsega, imaju bolji odgovor na terapiju (Shapel i sar., 1993). Kasnije

studije su pokazale da je prvobitno predloženi terapijski opseg LTG isuviše nizak u nekim situacijama, i da ispitivani pacijenti mogu tolerisati koncentracije iznad 10 mg/l bez ispoljavanja znakova kliničke toksičnosti, a sa poboljšanim odgovorom na terapiju (Brodie, 1992).

U ispitivanju terapije refraktorne epilepsije kombinacijom LTG i vigabatrina, kod 40% pacijenata postignuto je smanjenje broja napada od 80-100%, sa srednjim koncentracijama LTG u plazmi od 9,9 mg/l (raspon od 3,4 do 19,6 mg/l). Zaključak ove studije bio je da terapijski raspon LTG treba da bude znatno viši od prvobitno predloženog (Schapel i sar., 1996).

U većini kliničkih studija dobijeno je značajno preklapanje koncentracija LTG u serumu između pacijenata kod kojih je ostvarena kontrola napada i onih kod kojih nije (*respondera* odnosno *non-respondera*), kao i između pacijenata kod kojih su se ispoljili neželjeni efekti i oni kod kojih to nije slučaj. Pacijentima koji su u ispitivanjima dobijali terapijske doze LTG izmerene su koncentracije LTG u rasponu od 10-60 mg/l (Johannessen i sar., 2003; Johannessen, 2005).

Učestalost pojave neželjenih dejstava LTG raste proporcionalno sa porastom njegovih koncentracija u plazmi, ali mnogi pacijenti tolerišu i više koncentracije od onih prvobitno ustanovljenih (Morris i sar., 2004). Prema navodima *Hirsch*-a i saradnika iz 2004. godine, puna kontrola napada u šestomesečnom periodu može se postići ukoliko se koncentracije LTG u serumu održavaju iznad 20 mg/l. Pri tome su se kod 14% pacijenata ispoljavali neželjeni efekti pri koncentracijama LTG 5-10 mg/l, kod 24% pacijenata pri nivoima LTG 10-15 mg/l, i čak kod 59% pacijenata pri koncentracijama višim od 20 mg/l (Hirsch i sar., 2004).

Iako jasna korelacija između koncentracija LTG u serumu i njegovog kliničkog odgovora nije ustanovljena u kliničkim ispitivanjima, kao što je već istaknuto, pa se individualizacija terapije uglavnom postiže na osnovu kliničkog odgovora, praćenje nivoa leka u krvi je veoma efikasno sredstvo u izboru režima doziranja u situacijama kada je farmakokinetika LTG izmenjena, kao što su trudnoća, puerperijum i postojanje farmakokinetičkih interakcija (Matsuo i Riaz, 2009). LTG se može meriti i u salivi, čime se dobijaju vrednosti slobodne frakcije leka, koja nije vezana za proteine plazme i stoga je farmakološki relevantna (Patsalos i Bourgeois, 2010). Naravno, stepen

korišćenja terapijskog monitoringa zavisi i od njegove dostupnosti kliničkim lekarima. Tako, *Morris* i saradnici izveštavaju da je u južnoj Australiji broj zahteva za određivanje koncentracija LTG porastao gotovo 3 puta u periodu od 1996. do 1998. godine, što se poklapa sa uvođenjem ove usluge u bolničku praksu (*Morris* i saradnici, 1998).

### **1.5. Primena populacionog pristupa u ispitivanju faktora farmakokinetičke varijabilnosti**

Podaci koji su dobijeni tokom standardnog praćenja lekova u terapiji mogu se dalje analizirati primenom populacionog pristupa (*population approach*) ili nelinearnog modelovanja kombinovanih efekata (*nonlinear mixed effects model*), koji opisuju izvore varijabilnosti u specifičnoj definisanoj populaciji ispitanika. Ova analiza podrazumeva primenu matematičkih i statističkih modela sa ciljem opisivanja, razumevanja i predviđanja farmakokinetike leka, farmakodinamike leka i veze između biomarkera i efekta leka. Osnovni cilj je razvoj modela za predviđanje ponašanja leka ili bolesti. Dobijeni populacioni modeli imaju najznačajniju primenu u određivanju optimalnog režima doziranja leka i dužine trajanja terapije (*Vučičević* i sar., 2005).

Populaciona ispitivanja imaju svoju primenu i u razvoju leka, u predkliničkim i kliničkim ispitivanjima. Evropska agencija za lekove (EMA) i Američka uprava za hranu i lekove (FDA) su u svojim vodičima dali preporuke za prikazivanje rezultata populacionih studija u registracionoj dokumentaciji. Posebno je značajna upotreba ovih studija u pedijatrijskoj populaciji i kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom jetre i/ili bubrega. Objavljujući smernice koje se odnose na populacione studije, regulatorna tela su potvrdila prihvatanje rezultata ovih studija u procesu razvoja i odobravanja lekova (*European Medicines Agency*, 2007; *Food and Drug Administration*, 1999).

Početak i primarna svrha populacione farmakokinetičke analize bila je upravo korišćenje podataka dobijenih u standardnom terapijskom praćenju pacijenata različitih demografskih i patofizioloških karakteristika. U populacionoj farmakokinetičkoj analizi akcenat nije na pojedincu kao objektu ispitivanja, već se teži dobijanju populacionog profila leka, što pruža mogućnost da grupa ispitanika na terapiji ispitivanim lekom bude u funkciji ispitanika. Ovakva grupa ispitanika je heterogena, po polu, starosti, telesnoj

masi, režimu doziranja, koterapiji, pridruženim bolestima, i velika, a broj uzoraka koji se dobija po pacijentu oskudan i često neujednačen. Podaci od svih pacijenta se istovremeno udružuju i simultano se populacionom analizom procenjuju: populacione vrednosti (srednje, vrednosti centralne tendencije ili lokacije), koje se odnose na medijanu, individualne vrednosti farmakokinetičkih parametara, i dva nivoa varijabilnosti leka: inter- i intraindividualna varijabilnost (Vučićević i sar., 2005; Vučićević, 2010; Yukawa, 1999).

Ovako dobijeni podaci su manje zavisni od individualnih procenjenih vrednosti parametara i omogućavaju procenu varijabilnosti koja najčešće zavisi od velikog broja faktora istovremeno. Izvori varijabilnosti kod pacijenata mogu biti podeljeni u dve grupe: merljivi, stalni efekti (*fixed effect*) i nemerljivi, slučajni efekti (*random effect*). Parametri modela se tretiraju kao raspodela (niz, skup) vrednosti, a ne kao jedinstvene vrednosti (Beal i sar., 1989-2011). U fokusu populacione analize je nalaženje adekvatnog modela koji opisuje uticaj najznačajnijih faktora u primeni nekog leka. S obzirom na složenost organizma čoveka, i na veliki broj faktora koji utiču na ponašanje organizma (demografskih, patoloških, genskih) i spoljašnjih faktora koji utiču na farmakokinetiku leka, dostupni podaci o bolesti, pacijentu i terapiji omogućavaju dobijanje modela koji uključuje sve relevantne faktore koji utiču na farmakokinetičko ponašanje leka. Ovakav model opisuje ponašanje korišćenih podataka od ispitanika koji omogućavaju njihovo razumevanje, a u isto vreme su od koristi za predviđanje ponašanja tog leka u različitim kliničkim situacijama (Vučićević, 2010).

Populacionom analizom ili nelinearnom analizom kombinovanih efekata, koja je u literaturi sinonim za ovu vrstu farmakokinetičke analize, moguće je identifikovati i kvantifikovati izvore varijabilnosti u vrednostima farmakokinetičkih parametara u ciljnoj populaciji pacijenata na terapiji klinički relevantnim dozama leka (Vučićević i sar., 2005; Sheiner i Ludden, 1992). Informacije koje obezbeđuje populaciona farmakokinetička analiza mogu se upotrebiti za definisanje individualnih režima doziranja lekova shodno karakteristikama pacijenata i bolesti.

## 2. Ciljevi istraživanja

Planirana istraživanja u okviru izrade ove doktorske disertacije imaju za cilj:

1. identifikaciju i kvantifikaciju faktora farmakokinetičke interindividualne varijabilnosti LTG kod dece i adolescenata na kombinovanoj terapiji sa CBZ i VPA. Faktori čiji će se uticaj ispitivati su: pol, uzrast, telesna masa i primenjena koterapija (CBZ i/ili VPA)
2. građenje populacionog farmakokinetičkog modela LTG kroz određivanje intraindividualne i interindividualne varijabilnosti, populacione i individualnih vrednosti CL/F LTG kod dece i adolescenata na kombinovanoj terapiji CBZ i/ili VPA korišćenjem pristupa nelinearnog modelovanja kombinovanih efekata.
3. validaciju dobijenog populacionog farmakokinetičkog modela za LTG
4. utvrđivanje značaja populacione farmakokinetičke analize kao podrške TDM u kombinovanoj terapiji dece i adolescenata sa epilepsijom, koja uključuje LTG uz razmatranje potrebe korigovanja režima doziranja LTG kod pacijenata sa epilepsijom u zavisnosti od faktora varijabilnosti u finalnom populacionom modelu.

### **3. Metodologija istraživanja**

U ovom ispitivanju korišćeni su rezultati merenja koncentracija LTG, VPA i CBZ u plazmi pacijenata koji su u periodu 2000-2001. godina lečeni u Institutu za mentalno zdravlje u Beogradu, na Odeljenju za epilepsije i kliničku neurofiziologiju.

Etički odbor Instituta za mentalno zdravlje, Beograd, dao je saglasnost (broj 30/54) da se rezultati TDM navedenih AEL koriste u okviru ove doktorske disertacije. Ispitivanje je sprovedeno u saglasnosti sa Helsinškom deklaracijom i njenim amandmanima i prema načelima Dobre kliničke prakse (*Good Clinical Practice, GCP*).

#### **3.1. Dizajn ispitivanja, pacijenti i protokol studije**

##### **3.1.1. Dizajn**

U okviru standardnog protokola praćenja AEL u svrhu kontrole i optimizacije terapije, pacijentima su u Laboratoriji Instituta za mentalno zdravlje povremeno, na zahtev lekara, uzimani uzorci krvi, i u njima merene koncentracije VPA i CBZ. Koncentracije LTG određivane su na Katedri za farmakokinetiku i kliničku farmaciju, Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

##### **3.1.2. Pacijenti**

Opšti kriterijumi za uključivanje pacijenata u ispitivanje bili su sledeći:

1. postavljena dijagnoza epilepsije (na osnovu kriterijuma Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema, MKB-šifra bolesti je G40).
2. terapija LTG kao dodatnim lekom (*add-on*) antiepileptiku starije generacije (CBZ, VPA), uz odgovarajuću dužinu nepromenjenog režima doziranja leka, potrebnu da se postigne stanje ravnoteže – oko 3 nedelje.

Opšti kriterijumi za isključivanje pacijenata iz ispitivanja bili su sledeći:

1. uvođenje terapije,
2. promena terapije,
3. sumnja na nizak stepen adherence, koja je zasnovana na razgovoru pacijenta sa lekarom,
4. nedostatak podataka o režimu doziranja leka (doza, interval doziranja, dužina terapije, vremenu kada je uzeta poslednja doza leka, izmerena koncentracija u krvi),
5. dijagnoza tumor mozga,
6. trudnoća,
7. oslabljena funkcija organa za eliminaciju leka (jetre, bubrega),
8. istovremena terapija lekovima za koje je poznato da stupaju u klinički značajne interakcije, a čiji uticaj na farmakokinetiku ispitivanih lekova nije moguće ispitati zbog malog broja pacijenata.

Specifični kriterijumi za uključivanje pacijenata u ispitivanje bili su prilagođeni specifičnim mogućnostima planirane farmakokinetičke analize, i navedeni su u okviru odeljaka 4.1.1. i 4.2.1.

### **3.1.3. Protokol ispitivanja**

Svi uzorci krvi su dobijeni u okviru standardnog protokola TDM AEL u Institutu za mentalno zdravlje, na Odeljenju za epilepsije i kliničku neurofiziologiju. Uzorci su uzeti ujutro, neposredno pre primene naredne doze leka, oko 8 h i uveče oko 18 h. Od nekih pacijenata dobijen je dodatni uzorak, oko 14 h. Broj uzoraka krvi po pacijentu bio je od 1 do 3. Sve koncentracije predstavljale su minimalne koncentracije ( $C_{trough}$ ).

Iz istorije bolesti su dobijeni podaci o:

1. pacijentima:
  - a) demografske karakteristike: pol, godine, telesna masa;
  - b) da li je postignuta kontrola napada (*responderi* odnosno *nonresponderi*)
2. terapiji:
  - a) režim doziranja LTG i ostalih AEL: doza, interval doziranja, dužina trajanja nepromenjene terapije,
  - b) preparat leka koji je primenjen: jačina, farmaceutski oblik, proizvođač
  - c) vreme poslednje doze leka, vreme uzimanja krvi za određivanje koncentracije AEL



d) informacije o ostalim lekovima koje pacijent uzima.

Režim doziranja LTG je postavljen na osnovu kliničke procene lekara specijaliste: 1-3 puta dnevno u obliku tableta *Lamictal*<sup>®</sup>, jačine 5 mg, 50 mg i 100 mg, proizvođača *GlaxoSmithKline Pharmaceuticals*.

Režim doziranja CBZ je postavljen na osnovu kliničke procene lekara specijaliste: 2 puta dnevno u obliku tableta *Tegretol CR*, tableta sa modifikovanim oslobađanjem, 400 mg; proizvođača *Novartis Pharma* ili 2-4 puta dnevno u obliku tableta *Karbapin*, 200 mg; proizvođača *Hemofarm AD*, ili tableta *Galepsin*, 200 mg, proizvođača *Galenika*.

Režim doziranja VPA je postavljen na osnovu kliničke procene lekara specijaliste: 1-2 puta dnevno u obliku tableta *Eftil*, tableta sa produženim oslobađanjem, 145 mg VPA + 333 mg natrijum-valproata, proizvođača *Hemofarm AD* u saradnji sa *Sanofi Winthrop Industrie*, ili sirupa *Eftil*, 50mg VPA/ml, proizvođača *Hemofarm AD* u saradnji sa *Sanofi Winthrop Industrie*.

## 3.2. Metode

Metode korišćene u ovom ispitivanju uključivale su bioanalitičke metode za određivanje koncentracija LTG u krvi, farmakokinetičku i statističku analizu podataka.

### 3.2.1. Bioanalitička metoda za merenje koncentracija lamotrigina

Koncentracije LTG u uzorcima plazme pacijenata su određivane na Katedri za farmakokinetiku i kliničku farmaciju Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, metodom visoko efikasne tečne hromatografije (HPLC) (Pokrajac i sar., 1999). Mobilna faza se sastojala od acetonitrila i 0,3 M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (36:64, v/v). LTG je ekstrahovan sa 3,0 ml etilacetata iz 200  $\mu\text{l}$  alkalizovane plazme. Posle centrifugiranja, zapremina od 1,0 ml organskog sloja je prenetu u čistu epruvetu i uparena do suva u struji azota. Suvi ostatak je rastvoren u 200  $\mu\text{l}$  mobilne faze. Kao interni standard je upotrebljen 5-diamino-6-(2-metoksifenil)-triazin. Rastvor je injektovan na kolonu reverznih faza C18 – *Spherisorb*, 250 x 4,6 mm, 5  $\mu\text{m}$ . Kao detektor je korišćen ultraljubičasti (UV) *diode-array* detektor, na talasnoj dužini 306 nm.

### ***Validacija bioanalitičke metode za određivanje koncentracija lamotrigina***

Bioanalitička metoda za određivanje LTG je razvijena na Katedri za farmakokinetiku i kliničku farmaciju Farmaceutskog fakulteta u Beogradu Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu i validirana prema važećim stručnim zahtevima. Svi parametri validacije zadovoljavaju u pogledu preporučenih vrednosti za primenu u farmakokinetičkim ispitivanjima (Food and Drug Administration, 2001).

U procesu jednostepene ekstrakcije iz alkalizovane vodene faze, ostvarena je gotovo potpuna ekstrakcija (*recovery* vrednost  $97 \pm 3\%$ ). Linearnost je postignuta u rasponu koncentracija kalibracione krive 0,1–10 mg/l ( $r > 0,999$ ), sa koeficijentima varijacije za preciznost  $6,57 \pm 2,01\%$  između analitičkih serija i  $4,95 \pm 1,87\%$  unutar jedne analitičke serije. Osetljivost metode (*lower limit of quantification - LLOQ*) je bila 0,1 mg/l.

### **3.2.2. Farmakokinetička i statistička analiza podataka**

Za analiziranje podataka o izmerenim koncentracijama LTG u krvi pacijenata u stanju ravnoteže ( $C_{ss}$ ) upotrebljena su dva pristupa:

I) Direktno korišćenje izmerenih koncentracija i doze za procenu parametara CL i PIK, da bi se identifikovali faktori farmakokinetičke varijabilnosti primenom neprostorne ss

II) Građenje populacionih farmakokinetičkih modela u čijoj osnovi je prostorna farmakokinetička analiza.

I) Oralni klirens LTG u stanju ravnoteže ( $CL_{ss}/F$ ) i površina ispod krive u stanju ravnoteže ( $PIK_{ss}$ ) su izračunati iz doze leka ( $D$ ), prosečne koncentracije u stanju ravnoteže ( $C_{ss}$ ) i intervala doziranja ( $\tau$ ) po formulama:

$$CL_{ss}/F = R/C_{ss}$$

$$\text{režim doziranja} \quad R = F \cdot D / \tau \quad (2)$$

F je stepen biološke raspoloživosti leka.

$$PIK_{ss} = F \cdot D / CL_{ss}. \quad (3)$$

Za izračunavanje navedenih farmakokinetičkih parametara korišćen je kompjuterski program WinNonlin (verzija 5.2; Pharsight Corporation, Mountain View, CA, SAD). Zbog raspodele farmakokinetičkih parametara  $C_{ss}$ ,  $CL_{ss}/F$  i  $PIK_{ss}$ , koja je bila ograničena na vrednosti veće od nula, odnosno usmerena ka pozitivnim vrednostima, kao varijable u analizi su korišćeni prirodni logaritmi ovih parametara.

Statistička procena je urađena upotrebom višestruke regresione analize. Višestruka regresiona analiza je upotrebljena za identifikaciju i kvantifikovanje faktora koji utiču na farmakokinetiku LTG. Za statističku analizu je upotrebljen kompjuterski program SPSS (verzija 17.0; SPSS, Inc., Chicago, IL, SAD).

U prvom načinu statističke obrade podataka, farmakokinetički parametri  $C_{ss}$  i  $PIK_{ss}$  su računati na ukupnu dnevnu dozu LTG (mg/dan). Procena modela je rađena sa prediktorskim (nezavisnim) varijablama pol, godine starosti, telesna masa, doza CBZ (mg/dan) i doza VPA (mg/dan), i to unazad. To znači da su prvo sve prediktorske varijable ušle u jednačinu, zatim je najmanje značajna varijabla uklonjena iz modela, model ponovo podešen (fitovan), i tako redom, uklanjane su i ostale varijable, po rastućoj značajnosti. Konačni model je sadržavao samo faktore varijabilnosti sa statistički značajnim uticajem ( $p < 0,05$ ).

Koeficijent determinacije  $R^2$  je izračunat iz rezidualne varijanse. Ovaj koeficijent se može interpretirati kao deo ukupne varijacije koji je objašnjen statističkim modelom, odnosno kao udeo protumačenih odstupanja (varijabilnosti) u ukupnoj varijabilnosti.

U drugom načinu statističke obrade podataka, farmakokinetički parametri  $C_{ss}$  i  $PIK_{ss}$  su računati na ukupnu dozu LTG po kg telesne mase (mg/kg/dan), dok je  $CL_{ss}/F$  bio izražen na ukupnu telesnu masu. Pol, uzrast, doza CBZ (mg/kg/dan), doza VPA (mg/kg/dan) su ispitivani kao prediktorske varijable na isti način koji je opisan u prethodnoj proceduri.

Prema dobijenom modelu, ispitivani farmakokinetički parametri se mogu izračunati prema sledećoj opštoj formuli:

$$\ln(\text{Par}) = \beta_0 + \beta_1 \text{Fakt}_1 + \beta_2 \text{Fakt}_2 + \dots + \beta_i \text{Fakt}_i \quad (4)$$

$\beta_0$  je odsečak;  $\beta_1 - \beta_i$  – koeficijenti dodatnih faktora;  $\text{Fakt}_1 - \text{Fakt}_i$  – dodatni faktori

II) Za nelinearno modelovanje farmakokinetičkih podataka korišćen je softver *NONMEM*<sup>®</sup> (verzija 7.2; *Icon Development Solutions*, Ellicott City, MD, SAD), koji je napisan u programskom jeziku *Fortran G77* u aplikaciji *Microsoft Windows* (Microsoft, Redwood, WA, SAD) (Beal i sar., 1989-2011). Kao statistička i grafička podrška softveru korišćeni su *Perl-speaks-NONMEM (PsN)*<sup>®</sup> (verzija 3.5.3; <http://psn.sourceforge.net/>), *Xpose*<sup>®</sup> (verzija 4; <http://xpose.sourceforge.net/>), *R*<sup>®</sup> (verzija 2.15.0; <http://r-project.org/>) i *Pirana*<sup>®</sup> (ver. 2.5.0; <http://www.pirana-software.com/>) (Keizer i sar., 2013).

Pre početka modelovanja, ulazni fajl se priprema u programu *Microsoft Office Excel*<sup>®</sup>, a potom se konvertuje u fajl sa *csv* ekstenzijom. U svakom redu fajla *Excel* se zadaje po jedna informacija koja se odnosi ili na primenu leka ili na merenje koncentracije. Kovarijate koje se ispituju se unose u svaki red u pojedinačnim kolonama. U pojedinim kolonama se unose podaci koji su specifični za softver *NONMEM*: podaci o danu ili vremenu uzimanja leka ili merenja koncentracije, o stanju ravnoteže, intervalu doziranja (Vučićević, 2010; Beal i sar., 1998-2011).

U analizu su uključeni pacijenti za koje su bile dostupne sve relevantne informacije o terapiji, kao i demografski podaci. S obzirom na to da nije bilo izmerenih koncentracija ispod LLOQ), razmatranje unošenja ovih niskih koncentracija u model nije bilo relevantno.

Za opisivanje farmakokinetike LTG je korišćen jednodimenzionalni farmakokinetički model sa linearnim procesima resorpcije i eliminacije, koji se matematički može napisati u vidu sledeće diferencijalne jednačine (Gibaldi i Perrier, 2007):

$$\frac{dD}{dt} = \frac{dD_{GIT}}{dt} - \frac{dD_{EL}}{dt} \quad (5)$$

gde je  $\frac{dD}{dt}$  promena količine leka u organizmu u vremenu,  $\frac{dD_{GIT}}{dt}$  brzina resorpcije leka,  $\frac{dD_{EL}}{dt}$  brzina eliminacije.

$$\frac{dD}{dt} = k_{res} \times F \times D_{GIT} - k_{el} \times D \quad (6)$$

Rešenjem jednačine (6) dobija se matematički model za jednodimenzionalni farmakokinetički model oralno primenjenog leka (Gibaldi i Perrier, 2007):

$$Cp_t = \frac{F \times D_0 \times k_{res}}{V_d \times (k_{res} - k_{el})} \times (e^{-k_{el} \times t} - e^{-k_{res} \times t}) \quad (7)$$

gde su  $k_{res}$  konstanta brzine resorpcije,  $F$  stepen biološke raspoloživosti leka,  $k_{el}$  konstanta brzine eliminacije,  $V_d$  volumen distribucije (centralnog prostora).

Ovaj strukturni model (jednodimenzionalni model sa resorpcijom i eliminacijom prvog reda) je inkorporiran u subrutinu *ADVAN2/TRANS2 PREDPP* softvera *NONMEM*<sup>®</sup> za fitovanje podataka o koncentracijama LTG u funkciji vremena. Imajući podatke o izmerenim minimalnim koncentracijama LTG u stanju ravnoteže, možemo odrediti i vrednosti farmakokinetičkog parametra  $CL/F$  po jednačini:

$$\frac{CL}{F} = \frac{V_d}{F} \times k_{el} \quad (8)$$

Budući da su uzorci biološkog materijala u kome su određivane koncentracije lekova dobijene u standardnom postupku praćenja i kontrole pacijenata na hroničnoj terapiji AEL, u stanju ravnoteže, broj uzorak po pacijentu je relativno mali – od 1 do 3. To su u našem ispitivanju bile koncentracije izmerne neposredno pre primene naredne doze leka – minimalne koncentracije. Kako su one posledica eliminacije leka, to je na osnovu njihovih vrednosti moguće opisati fazu eliminacije LTG, čiji je osnovni parametar  $CL$ . Budući da apsolutna biološka raspoloživost LTG nije poznata jer ne postoji farmaceutski oblik leka za intravensku primenu, bilo je moguće proceniti samo  $CL/F$  leka. Vrednosti  $k_{res}$  i  $V_d/F$  su bile fiksirane na literaturne vrednosti od  $3,5 \text{ h}^{-1}$  za  $k_{res}$ , odnosno  $1,2 \text{ l/kg}$  za  $V_d$  (Chan, 2001).

Kondicioni metod procene prvog reda sa interakcijom (*first-order conditional estimation method with interaction, FOCE INTER, FOCE-I*) korišćen je za procenu parametara. Ovaj metod podrazumeva interakciju između svih interindividualnih

varijabilnosti,  $\eta_i$  rezidualne greške (varijabilnosti),  $\epsilon_i$  homoscedastičnu intraindividualnu varijabilnost između individua.

Procena parametara bila je zasnovana na maksimalnoj verovatnoći (*maximum likelihood*), izraženoj preko vrednosti objektivne funkcije (*objective function value - OFV*) koja sledi hi-kvadrat raspodelu ( $\chi^2$  *distribution*) (Mould i Upton, 2012).

Cilj inicijalne faze modelovanja bio je dobijanje osnovnog modela sa farmakokinetičkim (strukturalnim) i statističkim delom (submodelom). Dodatno su ispitani eksponencijalni i proporcionalni modeli da bi se proverila njihova sposobnost da opišu interindividualnu varijabilnost ( $\eta$ ) parametra CL/F LTG (izraženu preko varijanse,  $\omega^2_{CL/F}$ ). Aditivni, proporcionalni i kombinovani model su testirani za objašnjenje rezidualne varijabilnosti ( $\epsilon$ ).

Kako su svi pacijenti u ovom delu ispitivanja bili na istovremenoj terapiji CBZ i/ili VPA, i budući da su informacije o većini značajnih kovarijata bile unapred dostupne (Patsalos, 2013), koterapija sa CBZ i/ili VPA je uključena u osnovni strukturalni model LTG (Byon i sar., 2013). Ove kovarijate su inkorporirane i kao kategoričke i kao kontinuirane. Izabran je model sa najmanjim vrednostima OFV i  $\omega^2_{CL/F}$ . Efekt preostalih kovarijata na vrednosti parametra CL/F LTG ispitivan je u narednim koracima modelovanja.

Stepenovano građenje kovarijantnih modela tokom koga se u različitim fazama modelovanja vrši uključivanje/isključivanje kovarijata u/iz modela korišćeno je za razvoj konačnog modela.

Pol pacijenata testiran je kao kategorička kovarijata. Efekt dnevne doze LTG, telesna masa pacijenta i uzrast/starost testirani su nasuprot osnovnog modela i kao kategoričke i kao kontinuirane kovarijate. Kontinuirane kovarijate su ispitivane korišćenjem linearnog, eksponencijalnog i stepenovanog modela. Kovarijate su testirane nasuprot osnovnog modela, a kovarijata sa najvećim uticajem uključena u model. Kao kriterijum za statistički značajan uticaj postavljeno je smanjenje *OFV* za minimalno 3,84 jedinice ( $p < 0,05$ ,  $df=1$ ) ili 5,99 ( $p < 0,05$ ,  $df=2$ ).

Pun (potpuni) model je određen postepenim uključivanjem svih kovarijata koje su pokazale značajan uticaj na prethodni model, da bi se zatim iz njega dobio konačni (finalni) model isključivanjem/zadržavanjem jedne po jedne kovarijate. Značaj svake kovarijate u potpunom modelu procenivan je uklanjanjem kovarijate i poređenjem

rezultata  $OFV$  sa vrednošću dobijenom u punom modelu. Kao kriterijum za zadržavanje kovarijate u modelu postavljeno je povećanje  $OFV$  za minimalno 6,63 jedinice ( $p < 0,01$ ,  $df=1$ ) ili 9,21 ( $p < 0,01$ ,  $df=2$ ). Dodatni kriterijum bilo je smanjenje vrednosti  $\omega^2_{CL/F}$ , potom opseg 95% intervala pouzdanosti (CI) za parametre uticaja kovarijata koje nije uključivalo nulu ili jedinicu (Beal i sar., 1989-2011; Jonsson i Karlsson, 1998). Model je smatran prihvatljivim ukoliko je minimizacija bila uspešna, broj značajnih cifara bio  $>3$  i gradijenti u poslednjem ponavljanju ulazili u opseg  $10^{-3}$  i  $10^2$ . Dodatno, svaki od modela je procenjivan metodama interne procene koji su obuhvatili osnovne i napredne načine. Od bazičnih metoda je korišćena grafička procena (*goodness-of-fit plots*). U tu svrhu su korišćeni standardni grafici zavisnosti između izmerene i populacione predviđene (DV vs PRED) koncentracije, izmerene i individualne (DV vs IPRED) predviđene koncentracije, kondicionalne ponderisane (težinske) razlike između izmerenih i predviđenih koncentracija i izmerene koncentracije (CWRES vs DV). Za ove zavisnosti za osnovni i finalni model je urađena linearna regresiona analiza i procenjeni su odgovarajući koeficijenti korelacije ( $R^2$ ) i regresione jednačine. Za adekvatnost finalnog modela se očekuje visok stepen slaganja između DV vs PRED i DV vs IPRED odnosno da postoji uniformna raspodela oko prave  $y=x$ , tj. da  $R^2$  bude što približnija 1. Dok za CWRES vs DV se očekuje ravnomerna raspodela izmerenih koncentracija oko prave  $y=0$  tj. da  $R^2$  teži 0 i da odstupanja budu u opsegu vrednosti -3 do 3.

Validacija dobijenog finalnog modela je izvršena pomoću dve tehnike napredne interne validacije. Metod ponovljenog uzorkovanja sa ponavljanjem (*bootstrap*) kojim se formira novih 1000 novih setova podataka iz postojećeg, principom slučajnog odabira pacijenata uz njihovo moguće ponavljanje u novostvorenim grupama. Svaki novodobijeni set podataka je iste veličine kao i originalni. Potom se uz pomoć *NONMEM* softvera i zadate instrukcije za modelovanje primenom finalnog populacionog modela, dobijaju vrednosti parametara i standardne greške (SE) datog modela. Dobijene vrednosti parametara modela se potom porede sa parametrima dobijenim u finalnom farmakokinetičkom modelu. Iz procenjenih vrednosti i SE se računaju 95% CI za evaluaciju preciznosti procene parametra (Parke i sar., 1999). Drugi metod napredne interne validacije je podrazumevao simulaciju velikog broja podataka na osnovu modela. Numerička prediktivna procena (*numerical predictive check–NPC*),

sastoji se u tome da se računaju frakcije merenih podataka koje su van određenih intervala predviđanja i zatim porede sa očekivanim simuliranim vrednostima podataka. Rezultat se dobija u vidu grafika (Savić, 2014). *NPC* je bila zasnovana na 500 simulacija i korišćena je za proveru prediktivne sposobnosti modela (Karlsson i Savić, 2007).



## **4. Rezultati ispitivanja**

U ovom poglavlju su prikazani rezultati ispitivanja faktora farmakokinetičke varijabilnosti LTG kod pacijenata na kombinovanoj terapiji sa drugim AEL, kao i rezultati građenja i validacije populacionog farmakokinetičkog modela LTG kod pacijenata na kombinovanoj terapiji sa drugim AEL korišćenjem pristupa nelinearnog modelovanja kombinovanih efekata.

### **4.1. Rezultati ispitivanja farmakokinetičke varijabilnosti lamotrigina**

U ovom delu su prikazani rezultati ispitivanja farmakokinetičke varijabilnosti kroz prikaz karakteristika ispitivane populacije; vrednosti izmerenih ravnotežnih koncentracija LTG; vrednosti dobijenih farmakokinetičkih parametara; i rezultata procene faktora farmakokinetičke varijabilnosti upotrebom višestruke regresione analize, koji su objavljeni u radu (Brzaković i sar., 2012).

#### **4.1.1. Karakteristike ispitivane populacije pacijenata**

Prema kriterijumima navedenim u delu 3.1. (Dizajn ispitivanja, pacijenti i protokol studije), ispitivanje je uključilo pacijente sa epilepsijom, koji su lečeni u Institutu za mentalno zdravlje u Beogradu. Njihova terapija je obuhvatala LTG kao dodatni lek drugom AEL: VPA i/ili CBZ. U okviru redovne kontrole uspešnosti terapije, pacijentima je povremeno uzimana krv u laboratoriji u svrhu određivanja koncentracija AEL.

Od 70 pacijenata za koje su postojali podaci o izmerenim koncentracijama AEL, 65 pacijenata je ispunilo uslove za uključivanje u studiju. Iz ispitivanja je isključeno 5 pacijenata zbog istovremene terapije sa fenitoinom, jer je to lek za koji je poznato da stupa u klinički značajne interakcije sa LTG usled sposobnosti da indukuje metabolizam preko CYP450 (Patsalos, 2013), ali njegov uticaj na farmakokinetiku LTG nije bilo moguće ispitati zbog malog broja pacijenata.

Demografske karakteristike pacijenata koji su ispunili uslove za uključivanje u ispitivanje prikazani su u Tabelama 4.1. i 4.2. U Tabeli 4.2. prikazane su i doze

primenjenih AEL po kg telesne mase u grupama pacijenata prema primenjenoj koterapiji.

Generalizovana epilepsija je dijagnostikovana kod 36 pacijenata na terapiji LTG + VPA, a parcijalna epilepsija kod 29 pacijenata na terapiji LTG + CBZ (18 pacijenata) ili LTG + CBZ + VPA (11 pacijenata) – Tabela 4.2. LTG je primenjivan dva puta dnevno, ujutro i uveče, osim kod nekih pacijenata, kod kojih je zbog kontrole napada bilo potrebno LTG primenjivati i tri puta dnevno. Uzorci krvi su uzeti ujutro i uveče, neposredno pre primene naredne doze leka. Nekim pacijentima su uzeti uzorci krvi i u 14 h (neposredno pre primene leka).

*Tabela 4.1. Demografske i karakteristike terapije pacijenata u ispitivanju farmakokinetičke varijabilnosti LTG*

<i>Karakteristika</i>	<i>Broj (%) / Srednja vrednost <math>\pm</math> SD (raspon)</i>
broj pacijenata	65
pol (muški)	31/47,7%
deca	47/72,3%
uzrast (godine)	15 $\pm$ 10 (3 - 45)
telesna masa (kg)	49 $\pm$ 26 (15-115)
D <sub>LTG</sub> (mg/dan)	97,96 $\pm$ 57,80 (25 – 300)
D <sub>VPA</sub> (mg/dan)	1090,96 $\pm$ 627,48 (200 – 2500)
D <sub>CBZ</sub> (mg/dan)	943,10 $\pm$ 492,60 (350 – 2000)
D <sub>LTG</sub> (mg/kg/dan)	2,22 $\pm$ 1,27 (0,56 – 8,1)
D <sub>VPA</sub> (mg/kg/dan)	22,72 $\pm$ 8,92 (8,3 – 45,45)
D <sub>CBZ</sub> (mg/kg/dan)	17,35 $\pm$ 1,05 (5,22 – 28,57)

*Tabela 4.2. Demografske i karakteristike terapije pacijenata u grupama prema primenjenoj koterapiji*

pacijenti	LTG + VPA	LTG + CBZ	LTG + VPA + CBZ
broj pacijenata	36	18	11
muškarci/žene	15/21	9/9	7/4
deca/odrasli	28/8	14/4	5/6
uzrast deca/odrasli (godine)	11 ± 4 / 24 ± 4	11 ± 3 / 36 ± 7;	11 ± 3 / 29 ± 1
telesna masa (kg)	44 ± 15	46 ± 17	70 ± 33
D <sub>LTG</sub> (mg/kg/dan)	2,42 ± 1,13	2,58 ± 1,96	1,98 ± 0,62
D <sub>VPA</sub> (mg/kg/dan)	24,38 ± 9,53	-	17,66 ± 6,00
D <sub>CBZ</sub> (mg/kg/dan)	-	17,90 ± 3,86	16,44 ± 5,04

#### **4.1.2. Koncentracije i farmakokinetički parametri lamotrigina**

U ovom delu date su vrednosti izmerenih koncentracija LTG i njegovih farmakokinetičkih parametara u grupama pacijenata prema primenjenoj koterapiji. Sve koncentracije predstavljaju minimalne koncentracije u stanju ravnoteže. Rezultati su prikazani u Tabelama 4.3 do 4.5.

*Tabela 4.3. Koncentracije LTG u stanju ravnoteže i farmakokinetički parametri u grupi pacijenata na terapiji LTG + CBZ*

Pacijent	D <sub>LTG</sub> (mg/kg/dan)	D <sub>CBZ</sub> (mg/kg/dan)	C <sub>ss</sub> <sub>LTG</sub> (mg/L)	CL <sub>ss</sub> <sub>LTG</sub> /F (L/hkg)	PIK <sub>ss</sub> <sub>LTG</sub> (mgh/L)
1	1,75	14,04	0,85	0,0986	17,76
2	0,56	13,33	0,46	0,1790	3,12
3	2,16	27,59	0,26	0,3273	6,60
4	1,43	20,00	0,84	0,0990	14,40
5	1,16	18,6	1,31	0,0636	18,24
6	1,22	9,76	0,55	0,0760	16,08
7	1,83	9,76	0,23	0,3530	5,16
8	1,00	16,00	0,60	0,1389	7,20
9	1,60	13,04	0,34	0,3636	4,40
10	1,97	18,42	0,27	0,3097	6,36
11	3,57	28,57	0,08	0,9917	3,60
12	2,43	19,51	0,18	0,4600	5,28
13	2,60	12,5	0,19	0,6640	3,92
14	8,10	10,81	0,68	0,1850	43,84
15	5,36	25,00	0,12	0,7204	7,44
16	1,41	20,75	0,21	0,4050	3,48
17	2,34	25,00	0,14	0,9141	2,56
18	1,47	19,61	0,37	0,2270	6,48
X +/- SD	2,58 ± 1,96	16,44 ± 5,04	0,43 ± 0,32	0,37 ± 0,28	9,77 ± 9,66

*Tabela 4.4. Koncentracije LTG u stanju ravnoteže i farmakokinetički parametri u grupi pacijenta na terapiji LTG + VPA*

Pacijent	D <sub>LTG</sub> (mg/kg/dan)	D <sub>VPA</sub> (mg/kg/dan)	C <sub>ss LTG</sub> (mg/L)	CL <sub>ssLTG</sub> (L/hkg)	PIK <sub>ss LTG</sub> (mgh/L)
1	1,36	18,18	1,49	0,0279	48,72
2	1,44	19,23	1,58	0,0264	54,48
3	0,71	28,57	7,63	0,0039	183,12
4	2,02	20,27	4,85	0,0170	117,60
5	2,50	15,00	1,46	0,0569	43,92
6	2,84	40,91	3,24	0,0390	73,60
7	11,00	18,00	2,04	0,0830	24,48
8	4,80	14,42	2,46	0,0508	94,40
9	2,78	11,11	1,55	0,0539	51,60
10	2,27	9,09	5,15	0,0243	93,52
11	5,43	32,61	3,26	0,0256	212,28
12	2,56	25,64	5,25	0,0160	161,28
13	2,00	30,00	0,34	0,2490	8,04
14	2,50	33,33	1,69	0,0490	50,76
15	0,91	27,27	0,52	0,0650	14,08
16	0,91	13,64	3,85	0,0325	28,00
17	4,55	45,45	1,75	0,0477	95,40
18	4,17	40,00	1,81	0,0461	90,48
19	2,63	39,47	6,49	0,0128	204,96
20	1,52	22,72	7,11	0,0180	86,40
21	1,79	17,86	2,87	0,0145	123,36
22	1,79	22,73	5,26	0,0158	113,04
23	3,50	30,00	3,34	0,0380	93,44
24	1,67	25,00	2,54	0,0330	50,88
25	1,52	25,76	2,73	0,0460	33,20
26	2,50	15,00	2,59	0,0322	77,64

Tabela 4.4-nastavak. Koncentracije LTG u stanju ravnoteže i farmakokinetički parametri u grupi pacijenta na terapiji LTG + VPA

27	2,50	22,50	1,91	0,0440	57,24
28	1,43	21,43	2,94	0,0430	33,60
29	2,36	33,78	3,27	0,0250	92,76
30	1,11	8,33	3,96	0,0210	52,80
31	2,00	26,67	9,40	0,0089	225,60
32	2,19	26,32	11,54	0,0070	303,26
33	1,72	11,49	3,63	0,0230	74,88
34	2,33	33,33	4,09	0,0204	114,48
35	2,24	32,05	3,32	0,0251	89,16
36	0,93	14,02	3,15	0,0260	35,16
x ± SD	2,42 ± 1,13	24,38 ± 9,53	3,61 ± 2,37	0,0380±0,0400	91,88± 64,88

Tabela 4.5. Koncentracije LTG u stanju ravnoteže i farmakokinetički parametri u grupi pacijenata na terapiji LTG+VPA+CBZ

Pacijent	D <sub>LTG</sub> (mg/kg/ dan)	D <sub>VPA</sub> (mg/kg/ dan)	D <sub>CBZ</sub> (mg/kg/ dan)	C <sub>SSLTG</sub> (mg/l)	CL <sub>SSLTG</sub> (L/hkg)	PIK <sub>SSLTG</sub> (mgh/l)
1	1,67	16,67	20,00	0,54	0,155	10,80
2	1,67	16,67	20,00	0,23	0,357	4,68
3	1,67	16,67	13,33	0,22	0,580	2,88
4	2,00	15,00	12,00	2,59	0,036	55,56
5	3,33	25,00	13,33	1,07	0,078	42,60
6	1,30	17,39	5,22	0,19	0,433	3,00
7	1,05	15,79	16,84	3,61	0,012	90,96
8	2,17	10,75	17,20	0,41	0,100	10,80
9	2,17	21,74	21,74	1,24	0,067	32,40
10	2,32	20,62	20,62	1,68	0,075	31,12
11	2,48	20,62	20,62	1,54	0,125	30,48
x ± SD	1,98±0,62	17,66±6,00	17,90±3,86	1,21±1,05	0,180±0,180	28,66±25,86

#### 4.1.3. Rezultati višestruke regresione analize

Procena modela je započeta uključivanjem prediktorskih varijabli pol, starost pacijenta, telesna masa, doza LTG (mg/dan), doza CBZ (mg/dan) i doza VPA (mg/dan). Računati su koeficijenti regresione prave i testirani. U prvom pristupu, kao što je opisano u delu Metode (odjeljak 3.2.2), C<sub>ss</sub> i PIK<sub>ss</sub> su bili prilagođeni na ukupnu dozu LTG (mg/dan). Rezultati početnog ispitivanja uticaja prediktorskih varijabli na farmakokinetički parametar PIK<sub>ss</sub>/D, koje je uključilo sve relevantne faktore varijabilnosti su prikazani u Tabeli 4.6. Varijabla sa najmanjom statističkom značajnošću (najviša vrednost nivoa značajnosti) je označena zatamnivanjem polja u kome se nalazi, i taj način je nastavljen i u drugim tabelama koje se odnose na regresionu analizu.

Tabela 4.6. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: pol, godine starosti, telesna masa, doza LTG, doza CBZ, doza VPA na farmakokinetički parametar  $\ln\text{PIK}_{\text{ss}}/D$

Prediktorska varijabla	Nestandardizovani regresioni koeficijenti		Standardizovani koeficijenti		
	B	standardna greška	$\beta$	t	nivo značajnosti
konstanta	2,104	0,568		3,707	0,000
pol	0,107	0,263	0,041	0,406	0,686
starost (godine)	0,044	0,027	0,322	1,612	0,112
telesna masa (kg)	-0,002	0,011	-0,037	-0,169	0,866
D <sub>LTG</sub> (mg/dan)	-0,002	0,003	-0,099	-0,792	0,432
D <sub>CBZ</sub> (mg/dan)	-0,001	0,000	-0,573	-4,362	0,000
D <sub>VPA</sub> (mg/dan)	0,001	0,000	0,454	3,473	0,001
Validacija modela	koeficijent determinacije R		R <sup>2</sup>	standardna greška procene	
	0,712		0,456	0,96144	

U sledećem koraku, isključena je prediktorska varijabla sa najmanjom statističkom značajnošću (najviša vrednost nivoa značajnosti), a to je bila telesna masa, i ponovo testirane preostale varijable. Rezultati su prikazani u Tabeli 4.7.

Tabela 4.7. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: pol, godine starosti, doza LTG, doza CBZ, doza VPA na farmakokinetički parametar  $\ln\text{PIKss}/D$

Prediktorska varijabla	Nestandardizovani regresioni koeficijenti		Standardizovani koeficijenti		
	B	standardna greška	$\beta$	t	nivo značajnosti
konstanta	2,083	0,549		3,791	0,000
starost (godine)	0,041	0,018	0,297	2,251	0,028
$D_{\text{CBZ}}$ (mg/dan)	-0,001	0,000	-0,576	-4,472	0,000
pol	0,108	0,261	0,042	0,416	0,679
$D_{\text{LTG}}$ (mg/dan)	-0,002	0,003	-0,102	-0,833	0,408
$D_{\text{VPA}}$ (mg/dan)	0,001	0,000	0,445	3,715	0,000
Validacija modela	koeficijent determinacije R		$R^2$	standardna greška procene	
	0,712		0,465	0,9535	

U ovom koraku, prediktorska varijabla sa najmanjom statističkom značajnošću bio je pol i on je isključen iz daljeg testiranja. Rezultati ispitivanja preostalih prediktorskih varijabli dati su u Tabeli 4.8.

Tabela 4.8. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: godine starosti, doza LTG, doza CBZ, doza VPA na farmakokinetički parametar  $\ln\text{PIKss}/D$

Prediktorska varijabla	Nestandardizovani regresioni koeficijenti		Standardizovani koeficijenti		
	B	standardna greška	$\beta$	t	nivo značajnosti
konstanta	2,285	0,255		8,960	0,000
starost (godine)	0,040	0,018	0,291	2,233	0,029
$D_{\text{CBZ}}$ (mg/dan)	-0,001	0,000	-0,582	-4,568	0,000
$D_{\text{LTG}}$ (mg/dan)	-0,002	0,003	-0,103	-0,853	0,397
$D_{\text{VPA}}$ (mg/dan)	0,001	0,000	0,435	3,739	0,000
Validacija modela	koeficijent determinacije R		$R^2$	standardna greška procene	
	0,711		0,472	0,9469	



U ovom koraku, prediktorska varijabla sa najmanjom statističkom značajnošću bila je  $D_{LTG}$  i ona je isključena. Rezultati ispitivanja preostalih prediktorskih varijabli dati su u Tabeli 4.9. i oni predstavljaju konačni model za farmakokinetički parametar  $PIK_{ss}/D$ .

*Tabela 4.9. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: godine starosti, doza CBZ i doza VPA na farmakokinetički parametar  $\ln PIK_{ss}/D$  - konačni model*

Prediktorska varijabla	Nestandardizovani regresioni koeficijenti		Standardizovani koeficijenti		
	B	standardna greška	$\beta$	t	nivo značajnosti
konstanta	2,289	0,228		9,592	0,000
starost (godine)	0,037	0,018	0,273	2,132	0,037
$D_{CBZ}$ (mg/dan)	-0,001	0,000	-0,616	-5,103	0,000
$D_{VPA}$ (mg/dan)	0,001	0,000	0,388	3,785	0,000
Validacija modela	koeficijent determinacije R		$R^2$	standardna greška procene	
	0,706		0,474	0,9448	

Iz prethodne tabele 4.9. može se videti da na farmakokinetički parametar  $PIK_{ss}/D$  najveći uticaj imaju starost pacijenta, kao i doze CBZ i VPA, dok pol i telesna masa nemaju uticaj.

Na isti način je ispitivan uticaj prediktorskih varijabli na ostale farmakokinetičke parametre. Rezultati početnog ispitivanja uticaja prediktorskih varijabli pol, godine starosti, telesna masa, doza LTG, doza CBZ, doza VPA na farmakokinetički parametar  $CL_{ss}/F$  su prikazani u Tabeli 4.10. Dnevne doze primenjenih lekova izražene su na ukupnu telesnu masu.

Tabela 4.10. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: pol, godine starosti, telesna masa, doza LTG, doza CBZ, doza VPA na farmakokinetički parametar  $\ln CL_{ss}/F$

Prediktorska varijabla	Nestandardizovani regresioni koeficijenti		Standardizovani koeficijenti	t	nivo značajnosti
	B	standardna greška	$\beta$		
konstanta	-2,102	0,566		-3,712	0,000
pol	-0,081	0,263	-0,031	-0,308	0,759
starost (godine)	-0,045	0,027	-0,326	-1,629	0,109
telesna masa (kg)	0,001	0,011	0,022	0,102	0,919
$D_{LTG}$ (mg/dan)	0,002	0,003	0,085	0,682	0,498
$D_{CBZ}$ (mg/dan)	0,001	0,000	0,586	4,448	0,000
$D_{VPA}$ (mg/dan)	0,000	0,000	-0,435	-3,320	0,002
Validacija modela	koeficijent determinacije R		$R^2$	standardna greška procene	
	0,710		0,453	0,9594	

Iz daljeg ispitivanja prvo je isključena telesna masa, kao prediktorska varijabla sa najmanjom statističkom značajnošću i dalje testirane preostali faktori varijabilnosti. Rezultati su prikazani u Tabeli 4.11.

Tabela 4.11. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: pol, godine starosti, doza LTG, doza CBZ, doza VPA na farmakokinetički parametar  $\ln CL_{ss}/F$

Prediktorska varijabla	Nestandardizovani regresioni koeficijenti		Standardizovani koeficijenti	t	nivo značajnosti
	B	standardna greška	$\beta$		
konstanta	-2,090	0,548		-3,812	0,000
pol	-0,082	0,260	-0,032	-0,315	0,754
starost (godine)	-0,042	0,028	-0,311	-2,353	0,022
$D_{LTG}$ (mg/dan)	0,002	0,003	0,087	0,711	0,480
$D_{CBZ}$ (mg/dan)	0,001	0,000	0,588	4,551	0,000
$D_{VPA}$ (mg/dan)	0,000	0,000	-0,430	-3,577	0,001
Validacija modela	koeficijent determinacije R		$R^2$	standardna greška procene	
	0,710		0,462	0,9514	

U sledećem koraku isključen je pol, jer je kao varijabla imao najmanju statističku značajnost. Rezultati ispitivanja uticaja preostalih faktora varijabilnosti su prikazani u Tabeli 4.12.

*Tabela 4.12. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: godine starosti, doza LTG, doza CBZ, doza VPA na farmakokinetički parametar  $\ln CL_{ss}/F$*

Prediktorska varijabla	Nestandardizovani regresioni koeficijenti		Standardizovani koeficijenti		
	B	standardna greška	$\beta$	t	nivo značajnosti
konstanta	-2,242	0,254		-8,818	0,000
starost (godine)	-0,042	0,018	-0,306	-2,350	0,022
D <sub>LTG</sub> (mg/dan)	0,002	0,003	0,087	0,711	0,480
D <sub>CBZ</sub> (mg/dan)	0,001	0,000	0,592	4,641	0,000
D <sub>VPA</sub> (mg/dan)	0,000	0,000	-0,422	-3,622	0,001
Validacija modela	koeficijent determinacije R		R <sup>2</sup>	standardna greška procene	
	0,710		0,470	0,9442	

U daljem testiranju uticaja faktora varijabilnosti, isključena je D<sub>LTG</sub> kao varijabla sa najmanjom značajnošću i preostali faktori ponovo ispitani. Rezultati su prikazani u Tabeli 4.13. Oni predstavljaju konačni model za parametar CL<sub>ss</sub>, u slučaju kada je D<sub>LTG</sub> izražena na ukupnu telesnu masu, i pokazuju da ovaj parametar zavisi od godina pacijenta, doze VPA i doze CZB.

*Tabela 4.13. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: godine starosti, doza CBZ, doza VPA na farmakokinetički parametar  $\ln CL_{ss}/F$  – konačni model*

Prediktorska varijabla	Nestandardizovani regresioni koeficijenti		Standardizovani koeficijenti		
	B	standardna greška	$\beta$	t	nivo značajnosti
konstanta	-2,160	0,227		-9,511	0,000
starost (godine)	-0,040	0,017	-0,292	-2,274	0,026
D <sub>CBZ</sub> (mg/dan)	0,001	0,000	0,621	5,146	0,000
D <sub>VPA</sub> (mg/dan)	0,000	0,000	-0,382	-3,725	0,001
Validacija modela	koeficijent determinacije R		R <sup>2</sup>	standardna greška procene	
	0,706		0,474	0,9405	

Zatim je ispitivana varijabilnost farmakokinetičkog parametra  $C_{ss}/D$ . Rezultati početnog ispitivanja uticaja prediktorskih varijabli pol, godine starosti, telesna masa, doza LTG, doza CBZ i doza VPA na  $C_{ss}/D$  su prikazani u Tabeli 4.14. Dnevne doze primenjenih lekova date su na ukupnu telesnu masu.

*Tabela 4.14. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: pol, godine starosti, telesna masa, doza LTG, doza CBZ, doza VPA na farmakokinetički parametar  $\ln C_{ss}/D$*

Prediktorska varijabla	Nestandardizovani regresioni koeficijenti		Standardizovani koeficijenti		
	B	standardna greška	$\beta$	t	nivo značajnosti
konstanta	-0,492	0,553		-0,890	0,377
pol	0,150	0,256	0,061	0,585	0,561
starost (godine)	0,042	0,027	0,321	1,570	0,122
telesna masa (kg)	-0,004	0,011	-0,093	-0,420	0,676
$D_{LTG}$ (mg/dan)	0,001	0,003	0,041	0,327	0,745
$D_{CBZ}$ (mg/dan)	-0,001	0,000	-0,594	-4,430	0,000
$D_{VPA}$ (mg/dan)	0,001	0,000	0,409	3,066	0,003
Validacija modela	koeficijent determinacije R		$R^2$	standardna greška procene	
	0,697		0,432	0,9360	

U daljem ispitivanju uticaja faktora varijabilnosti, isključena je  $D_{LTG}$  kao varijabla sa najmanjom značajnošću i preostali faktori ponovo ispitani. Rezultati su prikazani u Tabeli 4.15.

Tabela 4.15. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: pol, godine starosti, telesna masa, doza CBZ, doza VPA na farmakokinetički parametar  $\ln C_{ss}/D$

Prediktorska varijabla	Nestandardizovani regresioni koeficijenti		Standardizovani koeficijenti		
	B	standardna greška	$\beta$	t	nivo značajnosti
konstanta	-0,457	0,538		-0,849	0,399
pol	0,148	0,254	0,060	0,581	0,563
starost (godine)	0,042	0,026	0,320	1,579	0,120
telesna masa (kg)	-0,004	0,010	-0,082	-0,379	0,706
$D_{CBZ}$ (mg/dan)	-0,001	0,000	-0,582	-4,553	0,000
$D_{VPA}$ (mg/dan)	0,001	0,000	0,424	3,426	0,001
Validacija modela	koeficijent determinacije R		$R^2$	standardna greška procene	
	0,696		0,441	0,9289	

U sledećem koraku isključena je telesna masa, jer je kao varijabla imala najmanju statističku značajnost. Rezultati ispitivanja uticaja preostalih faktora varijabilnosti su prikazani u Tabeli 4.16.

Tabela 4.16. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: pol, godine starosti, doza CBZ, doza VPA na farmakokinetički parametar  $\ln C_{ss}/D$

Prediktorska varijabla	Nestandardizovani regresioni koeficijenti		Standardizovani koeficijenti		
	B	standardna greška	$\beta$	t	nivo značajnosti
konstanta	-0,508	0,517		-0,984	0,329
pol	0,151	0,252	0,061	0,601	0,550
starost (godine)	0,034	0,017	0,262	1,980	0,052
$D_{CBZ}$ (mg/dan)	-0,001	0,000	-0,592	-4,757	0,000
$D_{VPA}$ (mg/dan)	0,001	0,000	0,402	3,700	0,000
Validacija modela	koeficijent determinacije R		$R^2$	standardna greška procene	
	0,695		0,449	0,9222	

Pol je imao najmanju statističku značajnost od svih ispitivanih varijabli, pa je isključen u sledećem koraku, a rezultati dobijeni sa preostalim varijablama prikazani u Tabeli 4.17.

Tabela 4.17. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: godine starosti, doza CBZ, doza VPA na farmakokinetički parametar  $\ln C_{ss}/D$

Prediktorska varijabla	Nestandardizovani regresioni koeficijenti		Standardizovani koeficijenti		
	B	standardna greška	$\beta$	t	nivo značajnosti
konstanta	-0,228	0,222		-1,031	0,307
starost (godine)	0,033	0,017	0,252	1,931	0,058
$D_{CBZ}$ (mg/dan)	-0,001	0,000	-0,600	-4,885	0,000
$D_{VPA}$ (mg/dan)	0,001	0,000	0,385	3,689	0,000
Validacija modela	koeficijent determinacije R		$R^2$	standardna greška procene	
	0,693		0,455	0,9174	

U daljem testiranju uticaja faktora varijabilnosti, isključena je starost kao varijabla sa najmanjom značajnošću i preostali faktori ponovo ispitani. Rezultati su prikazani u Tabeli 4.18. Oni predstavljaju konačni model za parametar  $C_{ss}$ , u slučaju kada je  $D_{LTG}$  izražena na ukupnu telesnu masu, i ukazuju na to da je ovaj parametar zavisio samo od vrednosti doza primenjene koterapije.

Tabela 4.18. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: doza CBZ i doza VPA na farmakokinetički parametar  $\ln C_{ss}/D$ - konačni model

Prediktorska varijabla	Nestandardizovani regresioni koeficijenti		Standardizovani koeficijenti		
	B	standardna greška	$\beta$	t	nivo značajnosti
konstanta	-0,011	0,195		-0,056	0,956
$D_{CBZ}$ (mg/dan)	-0,000	0,000	-0,444	-4,700	0,000
$D_{VPA}$ (mg/dan)	0,001	0,000	0,480	5,079	0,000
Validacija modela	koeficijent determinacije R		$R^2$	standardna greška procene	
	0,670		0,431	0,9374	

Da bi se ispitao uticaj telesna mase (TM) na vrednost farmakokinetičkih parametara  $C_{ss}/D$ ,  $PIK_{ss}/D$  i  $CL_{ss}/F$ , uticaj starosti pacijenta trebalo je isključiti kao faktor varijabilnosti. U Tabeli 4.19. su prikazani rezultati ispitivanja uticaja varijabli pol, telesna masa, doza LTG, doza CBZ, doza VPA na parametar  $PIK_{ss}/D$ .

*Tabela 4.19. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: pol, telesna masa, doza LTG, doza CBZ, doza VPA na farmakokinetički parametar  $\ln PIK_{ss}/D$*

Prediktorska varijabla	Nestandardizovani regresioni koeficijenti		Standardizovani koeficijenti	t	nivo značajnosti
	B	standardna greška	$\beta$		
konstanta	3,142	0,551		5,705	0,000
pol	-0,075	0,255	-0,029	-0,295	0,769
telesna masa (kg)	-0,007	0,007	-0,134	-0,974	0,334
$D_{LTG}$ (mg/dan)	0,006	0,003	0,275	2,323	0,024
$D_{CBZ}$ (mg/dan)	-0,001	0,000	-0,540	-4,454	0,000
$D_{VPA}$ (mg/dan)	0,001	0,000	0,409	3,302	0,002
Validacija modela	koeficijent determinacije R		$R^2$	standardna greška procene	
	0,738		0,506	0,9332	

Iz daljeg ispitivanja je zatim isključen pol, jer je za ovu varijablu dobijena najmanja značajnost. Rezultati ispitivanja uticaja preostalih varijabli su dati u Tabeli 4.20.

Tabela 4.20. Rezultati ispitivanja uticaja telesne mase, doze LTG, doze CBZ, doze VPA na farmakokinetički parametar  $\ln\text{PIKss}$

Prediktorska varijabla	Nestandardizovani regresioni koeficijenti		Standardizovani koeficijenti		
	B	standardna greška	$\beta$	t	nivo značajnosti
konstanta	3,001	0,269		11,147	0,000
telesna masa (kg)	-0,007	0,007	-0,129	-0,955	0,344
$D_{\text{LTG}}$ (mg/kg/dan)	0,006	0,003	0,276	2,349	0,022
$D_{\text{CBZ}}$ (mg/dan)	-0,001	0,000	-0,536	-4,483	0,000
$D_{\text{VPA}}$ (mg/dan)	0,001	0,000	0,416	3,441	0,001
Validacija modela	koeficijent determinacije R		$R^2$	standardna greška procene	
	0,737		0,513	0,9260	

Za telesnu masu je dobijena najmanja značajnost, pa je ona isključena iz daljeg ispitivanja, čime je pokazano da ona nema uticaja na farmakokinetički parametar  $\text{PIKss}/D$ . U Tabeli 4.21 su prikazani rezultati ispitivanja uticaja doze LTG, doze CBZ i doze VPA na parametar  $\text{PIKss}/D$ , koji ukazuju da doze primenjenih lekova imaju uticaja na ovaj parametar.

Tabela 4.21. Rezultati ispitivanja uticaja doze LTG, doze CBZ, doze VPA na farmakokinetički parametar  $\ln\text{PIKss}/D$

Prediktorska varijabla	Nestandardizovani regresioni koeficijenti		Standardizovani koeficijenti		
	B	standardna greška	$\beta$	t	nivo značajnosti
konstanta	2,868	0,230		12,452	0,000
$D_{\text{LTG}}$ (mg/dan)	0,006	0,003	0,252	2,197	0,032
$D_{\text{CBZ}}$ (mg/dan)	-0,001	0,000	-0,597	-5,948	0,000
$D_{\text{VPA}}$ (mg/dan)	0,001	0,000	0,359	3,417	0,001
Validacija modela	koeficijent determinacije R		$R^2$	standardna greška procene	
	0,732		0,514	0,9254	



U **drugom pristupu** ispitivanju faktora varijabilnosti, kao što je opisano u delu Metode (odjeljak 3.2.2), Css i PIKss su bili prilagođeni na dozu LTG, izraženu po kg telesne mase (mg/kg/dan), dok je klirens bio izražen na ukupnu telesnu masu. Rezultati početnog ispitivanja uticaja prediktorskih varijabli na parametar PIKss/D, koje je uključilo pol, uzrast/starost, telesnu masu, dozu LTG, dozu CBZ i dozu VPA, su prikazani u Tabeli 4.22.

*Tabela 4.22. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: pol, godine starosti, telesna masa, doza LTG/kg, doza CBZ/kg, doza VPA/kg na farmakokinetički parametar lnPIKss/D*

Prediktorska varijabla	Nestandardizovani regresioni koeficijenti		Standardizovani koeficijenti	t	nivo značajnosti
	B	standardna greška	$\beta$		
konstanta	3,135	0,688		4,557	0,000
pol	-0,171	0,233	-0,066	-0,736	0,465
starost (godine)	0,034	0,023	0,248	1,471	1,147
telesna masa (kg)	-0,003	0,009	-0,053	-0,309	0,759
D <sub>LTG</sub> (mg/kg/dan)	-0,119	0,090	-0,116	-1,314	0,194
D <sub>CBZ</sub> (mg/kg/dan)	-0,088	0,016	-0,635	-5,647	0,000
D <sub>VPA</sub> (mg/kg/dan)	0,025	0,011	0,247	2,267	0,027
Validacija modela	koeficijent determinacije R		R <sup>2</sup>	standardna greška procene	
	0,797		0,598	0,8259	

Iz daljeg ispitivanja prvo je isključena telesna masa, kao prediktorska varijabla sa najmanjom statističkom značajnošću i dalje testirani preostali faktori varijabilnosti. Rezultati su prikazani u Tabeli 4.23.

Tabela 4.23. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli pol, godine starosti, doza LTG/kg, doza CBZ/kg, doza VPA/kg na farmakokinetički parametar  $\ln\text{PIKss}/D$

Prediktorska varijabla	Nestandardizovani regresioni koeficijenti		Standardizovani koeficijenti		
	B	standardna greška	$\beta$	t	nivo značajnosti
konstanta	3,039	0,608		4,995	0,000
pol	-0,155	0,225	-0,066	-0,060	0,494
starost (godine)	0,028	0,013	0,204	2,231	0,030
$D_{\text{LTG}}$ (mg/kg/dan)	-0,112	0,087	-0,109	-1,287	0,203
$D_{\text{CBZ}}$ (mg/kg/dan)	-0,087	0,015	-0,629	-5,735	0,000
$D_{\text{VPA}}$ (mg/kg/dan)	0,026	0,011	0,250	2,321	0,024
Validacija modela	koeficijent determinacije R		$R^2$	standardna greška procene	
	0,797		0,604	0,8196	

U sledećem koraku, isključen je pol, kao prediktorska varijabla sa najvećom statističkom značajnošću. Rezultati ispitivanja preostalih faktora varijabilnosti dati su u Tabeli 4.24.

Tabela 4.24. Rezultati ispitivanja uticaja godina starosti, doze LTG/kg, doze CBZ/kg, doze VPA/kg na farmakokinetički parametar  $\ln\text{PIKss}/D$

Prediktorska varijabla	Nestandardizovani regresioni koeficijenti		Standardizovani koeficijenti		
	B	standardna greška	$\beta$	t	nivo značajnosti
konstanta	2,703	0,361		7,487	0,000
starost (godine)	0,031	0,012	0,226	2,645	0,010
$D_{\text{LTG}}$ (mg/kg/dan)	-0,104	0,086	-0,101	-1,206	0,233
$D_{\text{CBZ}}$ (mg/kg/dan)	-0,085	0,015	-0,617	-5,723	0,000
$D_{\text{VPA}}$ (mg/kg/dan)	0,027	0,011	0,265	2,517	0,015
Validacija modela	koeficijent determinacije R		$R^2$	standardna greška procene	
	0,795		0,608	0,8160	

U sledećem koraku, isključena je  $D_{\text{LTG}}$ , kao prediktorska varijabla sa najmanjom statističkom značajnošću. Rezultati ispitivanja preostalih faktora varijabilnosti dati su u Tabeli 4.25. Oni predstavljaju konačni model za farmakokinetički parametar  $\text{PIKss}/D$ , u

slučaju kada su doze standardizovane na kg telesne mase, i pokazuju da su za ovaj parametar najvažnije varijable starost pacijenta i primenjene doze VPA i CBZ.

*Tabela 4.25. Rezultati ispitivanja uticaja godina starosti, doze CBZ/kg, doze VPA/kg na farmakokinetički parametar  $\ln\text{PIKs}/D$ – konačni model*

Prediktorska varijabla	Nestandardizovani regresioni koeficijenti		Standardizovani koeficijenti	t	nivo značajnosti
	B	standardna greška	$\beta$		
(konstanta)	2,482	0,312		7,947	0,000
starost (godine)	0,035	0,011	0,257	3,146	0,003
$D_{\text{CBZ}}$ (mg/kg/dan)	-0,089	0,015	-0,644	-6,086	0,000
$D_{\text{VPA}}$ (mg/kg/dan)	0,024	0,011	0,239	2,312	0,024
Validacija modela	koeficijent determinacije R		$R^2$	standardna greška procene	
	0,790		0,605	0,8190	

Rezultati početnog ispitivanja uticaja prediktorskih varijabli pol, godine starosti, telesna masa, doza LTG, doza CBZ, doza VPA na farmakokinetički parametar  $\text{CLs}/F$  su prikazani u Tabeli 4.26. Dnevne doze primenjenih lekova izražene su po kg telesne mase.

*Tabela 4.26. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: pol, godine starosti, telesna masa, doza LTG/kg, doza CBZ/kg, doza VPA/kg na farmakokinetički parametar  $\ln\text{CLs}/F$*

Prediktorska varijabla	Nestandardizovani regresioni koeficijenti		Standardizovani koeficijenti	t	nivo značajnosti
	B	standardna greška	$\beta$		
konstanta	-3,098	0,687		-4,506	0,000
pol	0,186	0,233	0,072	0,799	0,428
starost (godine)	-0,034	0,023	-0,251	-1,487	0,142
telesna masa (kg)	0,002	0,009	0,041	0,238	0,812
$D_{\text{LTG}}$ (mg/kg/dan)	0,106	0,090	0,104	1,172	0,246
$D_{\text{CBZ}}$ (mg/kg/dan)	0,088	0,016	0,638	5,654	0,000
$D_{\text{VPA}}$ (mg/kg/dan)	-0,025	0,011	-0,241	-2,205	0,031
Validacija modela	koeficijent determinacije R		$R^2$	standardna greška procene	
	0,796		0,595	0,8252	

Iz daljeg ispitivanja prvo je isključena telesna masa, kao prediktorska varijabla sa najmanjom statističkom značajnošću i dalje testirani preostali faktori varijabilnosti. Rezultati su prikazani u Tabeli 4.27.

Tabela 4.27. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: pol, godine starosti, doza LTG/kg, doza CBZ/kg, doza VPA/kg na farmakokinetički parametar  $\ln CL_{ss}/F$

Prediktorska varijabla	Nestandardizovani regresioni koeficijenti		Standardizovani koeficijenti		
	B	standardna greška	$\beta$	t	nivo značajnosti
konstanta	-3,023	0,608		-4,976	0,000
pol	0,173	0,224	0,067	0,771	0,444
starost (godine)	-0,030	0,013	-0,218	-2,371	0,021
D <sub>LTG</sub> (mg/kg/dan)	0,101	0,087	0,099	1,157	0,252
D <sub>CBZ</sub> (mg/kg/dan)	0,087	0,015	0,633	5,758	0,000
D <sub>VPA</sub> (mg/kg/dan)	-0,025	0,011	-0,243	-2,252	0,028
Validacija modela	koeficijent determinacije R		R <sup>2</sup>	standardna greška procene	
	0,796		0,602	0,8186	

U sledećem koraku isključen je pol, jer je kao varijabla imao najmanju statističku značajnost. Rezultati ispitivanja uticaja preostalih faktora varijabilnosti su prikazani u Tabeli 4.28.

Tabela 4.28. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: godine starosti, doza LTG/kg, doza CBZ/kg, doza VPA/kg na farmakokinetički parametar  $\ln CL_{ss}/F$

Prediktorska varijabla	Nestandardizovani regresioni koeficijenti		Standardizovani koeficijenti		
	B	standardna greška	$\beta$	t	nivo značajnosti
konstanta	-2,648	0,361		-7,335	0,000
starost (godine)	-0,033	0,012	-0,242	-2,823	0,006
D <sub>LTG</sub> (mg/kg/dan)	0,091	0,086	0,089	1,062	0,293
D <sub>CBZ</sub> (mg/kg/dan)	0,085	0,015	0,620	5,728	0,000
D <sub>VPA</sub> (mg/kg/dan)	-0,026	0,011	-0,260	-2,460	0,017
Validacija modela	koeficijent determinacije R		R <sup>2</sup>	standardna greška procene	
	0,793		0,605	0,8158	

U daljem ispitivanju uticaja faktora varijabilnosti, isključena je  $D_{LTG}$  kao varijabla sa najmanjom značajnošću i preostali faktori ponovo procenjeni. Rezultati su prikazani u Tabeli 4.29. Oni predstavljaju konačni model za parametar  $CL_{ss}/F$ , u slučaju kada smo vrednosti parametara  $C_{ss}$  i  $PIK_{ss}$  izražavali po kg telesne mase. Faktori varijabilnosti sa značajnim uticajem na  $CL$  su, kako se može videti iz ove tabele, uzrast i doze primenjene koterapije.

*Tabela 4.29. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: godine starosti, doza CBZ/kg, doza VPA/kg na farmakokinetički parametar  $\ln CL_{ss}/F$  – konačni model*

Prediktorska varijabla	Nestandardizovani regresioni koeficijenti		Standardizovani koeficijenti	t	nivo značajnosti
	B	standardna greška	$\beta$		
konstanta	-2,453	0,311		-7,877	0,000
starost (godine)	-0,037	0,011	-0,270	-3,295	0,002
$D_{CBZ}$ (mg/kg/dan)	0,088	0,015	0,644	6,076	0,000
$D_{VPA}$ (mg/kg/dan)	-0,024	0,011	-0,237	-2,291	0,025
Validacija modela	koeficijent determinacije R		$R^2$	standardna greška procene	
	0,706		0,474	0,9405	

Na isti način kao i kod prethodnih parametara, ispitan je uticaj faktora varijabilnosti na  $C_{ss}/D$ . U Tabeli 4.30. dati su podaci za konačni model za parametar  $CL_{ss}$ , u slučaju kada je vrednosti parametara  $C_{ss}$  i  $PIK_{ss}$  izražena po kg telesne mase, koji ukazuju na to da su doze CBZ i VPA faktori sa najvećim uticajem na ravnotežne koncentracije.

Tabela 4.30. Rezultati ispitivanja uticaja doze CBZ/kg i doze VPA/kg na farmakokinetički parametar  $\ln C_{ss}/D$  – konačni model

Prediktorska varijabla	Nestandardizovani regresioni koeficijenti		Standardizovani koeficijenti		
	B	standardna greška	$\beta$	t	nivo značajnosti
konstanta	0,414	0,281		1,473	0,146
$D_{CBZ}$ (mg/kg/dan)	-0,075	0,014	-0,567	-5,181	0,000
$D_{VPA}$ (mg/kg/dan)	0,025	0,011	0,253	2,311	0,024
Validacija modela	koeficijent determinacije R		$R^2$	standardna greška procene	
	0,756		0,557	0,8265	

Sumarno se iz prikazanih rezultata može videti da u *prvom pristupu*, ukoliko se doza LTG izražava na ukupnu telesnu masu pacijenta, telesna masa i pol nisu imali značajnog uticaja na bilo koji od ispitivanih farmakokinetičkih parametara  $C_{ss}/D$ ,  $PIK_{ss}/D$  i  $CL_{ss}/F$ . Godine starosti nisu bile statistički značajan faktor za  $C_{ss}/D$ . Sva tri parametra su u ovom pristupu proceni varijabilnosti zavisila od  $D_{CBZ}$  i  $D_{VPA}$ , računatih na ukupnu telesnu masu.

U *drugom pristupu* (doza LTG izražena po kg telesne mase pacijenta), farmakokinetički parametri  $C_{ss}$  i  $PIK_{ss}$  su prilagođeni  $D_{LTG}$ , izraženoj po kg telesne mase, a  $CL_{ss}/F$  je izražen na ukupnu telesnu masu. U ovom modelu, starost pacijenta,  $D_{CBZ}$  i  $D_{VPA}$  su imali statistički značajan uticaj na  $PIK_{ss}/D$  i  $CL_{ss}/F$ , dok godine starosti nisu bile statistički značajan faktor za  $C_{ss}/D$ . Varijansa objašnjena modelom bila je viša, jer je dobijena viša vrednost  $R^2$ , kada se u proceni koristilo doziranje izraženo po kg telesne mase ( $R^2=0,605$ , Tabela 4.25). Zbog toga je u daljim izračunavanjima, koja su vodila ka konačnom modelu, koji uzima u obzir sve relevantne faktore varijabilnosti (tabela 4.31. i jednačine 9 i 10) korišćena doza data po kg telesne mase.

Procena parametara modela koji utiču na farmakokinetiku LTG sumarno je prikazana u Tabeli 4.31. U ovoj tabeli su korišćene vrednosti dnevnih doza izražene po kg telesne mase, u skladu sa prethodnim rezultatima.

Tabela 4.31. Procena parametara modela, koji utiču na  $C_{ss}$ ,  $PIK_{ss}$  i  $CL_{ss}/F$

Parametar	Prediktorska varijabla	Koeficijent	95% CI	nivo značajnosti	R <sup>2</sup>
ln $C_{ss}/D$	konstanta	0,414	-0,148; 0,976	0,146	0,551
	$D_{CBZ}$ (mg/kg/dan)	-0,075	-0,103; -0,047	0,024	
	$D_{VPA}$ (mg/kg/dan)	0,025	0,003; 0,047	<0,001	
ln $PIK_{ss}/D$	konstanta	2,482	1,857; 3,107	<0,001	0,605
	starost (godine)	0,035	0,013; 0,058	0,003	
	$D_{CBZ}$ (mg/kg/dan)	-0,089	-0,119; 0,060	<0,001	
	$D_{VPA}$ (mg/kg/dan)	0,024	0,003; 0,046	0,024	
ln $CL_{ss}/F$	konstanta	-2,453	-3,076; -1,830	<0,001	0,604
	starost (godine)	-0,037	-0,059; -0,015	0,002	
	$D_{CBZ}$ (mg/kg/dan)	0,088	0,059; 0,118	<0,001	
	$D_{VPA}$ (mg/kg/dan)	-0,024	-0,045; -0,003	0,025	

Uticaj faktora varijabilnosti na osnovni parametar eliminacije,  $CL/F$  LTG, može se prikazati i u vidu jednačine, koja sumira uticaj godina pacijenta i primenjenih doza VPA i CBZ kao komedikacije:

$$\ln \frac{CL_{ss}}{F} = -2,453 - 0,037 \times \text{uzrast} + 0,088 \times DCBZ \left( \frac{mg}{kg \cdot dan} \right) - 0,024 \times DVPA \left( \frac{mg}{kg \cdot dan} \right) \quad (9)$$

Na primer, na osnovu ove jednačine, za dete staro 10 godina i telesne mase 40 kg, na terapiji LTG+ 600 mg CBZ (bez VPA), očekivani  $CL_{LTG}$  bio bi  $CL_{ss}/F = 0,222$  l/kg. Ukoliko je 500 mg VPA primenjivano bez CBZ, očekivani  $CL_{LTG}$  bio bi  $CL_{ss}/F = 0,029$  l/kg. Ukoliko je dete dobijalo i CBZ i VPA, očekivani  $CL_{LTG}$  bio bi  $CL_{ss}/F = 0,164$  l/kg.

Ova jednačina se može dalje koristiti za procenu doze LTG koju treba primeniti u određenoj kliničkoj situaciji, uzevši u obzir uzrast pacijenta, telesnu masu i doze VPA i/ili CBZ. Pri tome se polazi od ciljnog terapijskog raspona (1 – 4 mg/l).

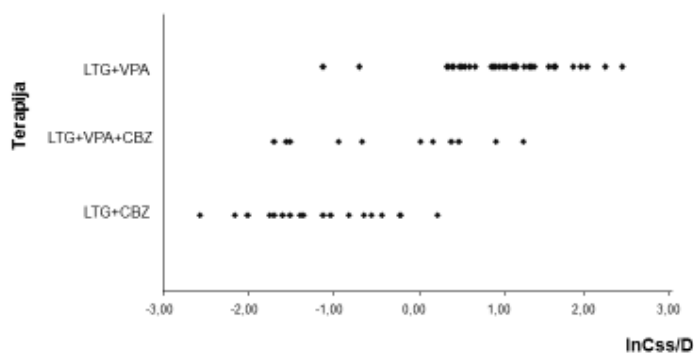
Za dete od 5 godina teško 20 kg, na terapiji CBZ u dozi od 400 mg/dan, ako je očekivana koncentracija LTG u plazmi 2 mg/l, doza LTG može se računati na sledeći način:

$$D \left( \frac{mg}{kg} \right) = \frac{C_{ss}}{e^{0,414 - 0,075 \times DCBZ \left( \frac{mg}{kg} \right) + 0,025 \times DVPA \left( \frac{mg}{dan} \right)}} \quad (10)$$

$$D = \frac{2 \frac{mg}{l}}{e^{0,414 - 0,075 \times \frac{400 \frac{mg}{dan}}{20 kg}}} = 5,92 \frac{mg}{kg} = 118 \frac{mg}{dan} \quad (11)$$

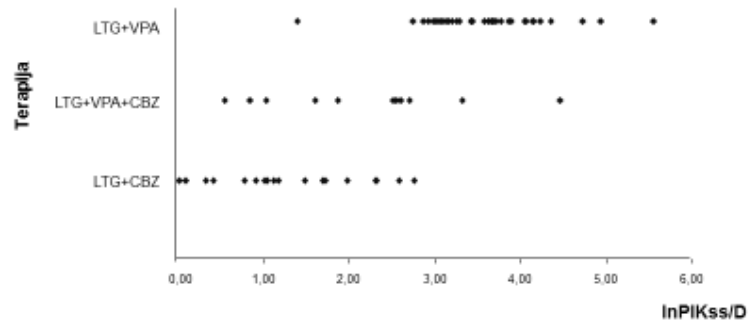
U ovoj kliničkoj situaciji, LTG bi trebalo primeniti u dozi od 118 mg dnevno, da bi se dobila terapijska koncentracija od 2 mg/l.

Uticaj komedikacije na farmakokinetičke parametre LTG  $C_{ss}/D$ ,  $PIK_{ss}/D$  i  $CL_{ss}/F$  prikazane su na slikama 4.1, 4.2. i 4.3.

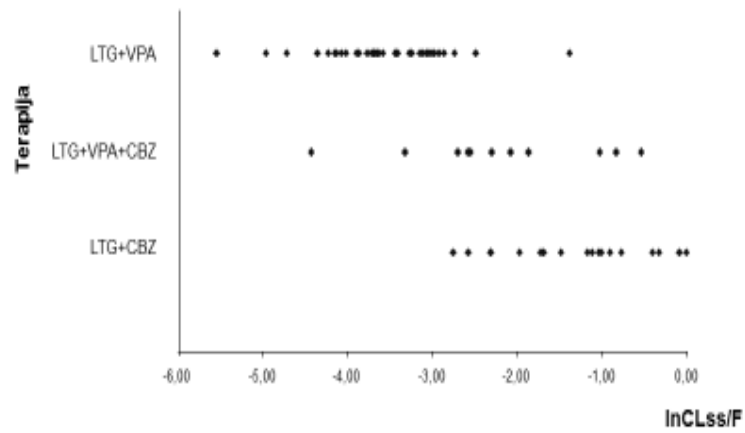


Slika 4.1. Koncentracija LTG u stanju ravnoteže, prilagođena na dozu





Slika 4.2. Površina ispod krive u stanju ravnoteže, prilagođena na dozu



Slika 4.3. Odnos CL/F LTG i primenjene koterapije

## **4.2. Rezultati građenja populacionog farmakokinetičkog modela lamotrigina**

U okviru ove tačke biće prikazani rezultati studije LTG kroz prikaz karakteristika ispitivane populacije pacijenata i modelovanja CL/F LTG, koji su prikazani u radu (Brzaković i sar., 2014).

### **4.2.1. Karakteristike ispitivane populacije pacijenata**

Prema kriterijumima navedenim u delu 3.1. (Dizajn ispitivanja, pacijenti i protokol studije), ispitivanje je uključilo pacijente sa epilepsijom, koji su lečeni u Institutu za mentalno zdravlje u Beogradu. Njihova terapija je obuhvatala LTG kao dodatni lek drugom AEL: VPA i/ili CBZ. U okviru redovne kontrole uspešnosti terapije, pacijentima je povremeno uzimana krv u laboratoriji u svrhu određivanja koncentracija AEL.

Od 70 pacijenata za koje su postojali podaci o izmerenim koncentracijama AEL, 53 pacijenta sa 70 izmerenih koncentracija LTG je ispunilo uslove za uključivanje u studiju. Iz ispitivanja je isključeno:

- 5 pacijenata zbog istovremene terapije sa fenitoinom, lekom za koji je poznato da stupa u klinički značajne interakcije sa LTG usled sposobnosti da indukuje metabolizam citohroma CYP450;
- 2 pacijenta sa indeksom telesne mase (BMI) većim od  $25 \text{ kg/m}^2$ ;
- 10 pacijenta zbog nepotpunih podataka (nedostajao je podatak o tačnim vremenima uzetih doza LTG dan pre nego što je merena koncentracija u plazmi.

Pacijenti koji su odstupali po svojoj telesnoj masi, uzrastu ili primenjenoj koterapiji isključeni su iz ispitivanja, jer je njihov broj bio isuviše mali da bi se mogao ispitati uticaj ovog odstupanja. Da bi se neki faktor varijabilnosti mogao proceniti u populacionoj analizi, on mora biti zastupljen sa 10-15% u populaciji, što ovde nije bio slučaj.

Kod svih 53 pacijenta izmerene koncentracije LTG predstavljale su minimalne (*trough*) koncentracije, jer su prema standardnom protokolu praćenja AEL u Institutu za mentalno zdravlje u Beogradu merene ujutro u 8:00 h, neposredno pre naredne doze. Od

17 pacijenata su dobijeni dodatni uzorci, uzeti pre podnevne doze, koji su takođe predstavljali minimalne koncentracije LTG. Za opisivanje farmakokinetike je korišćen jednodimenzionalni farmakokinetički model sa linearnim procesima resorpcije i eliminacije. LTG prati kinetiku jednodimenzionalnog modela, koji se matematički može napisati u vidu diferencijalnih jednačina, koje se date u Poglavlju 3.2.2. Farmakokinetička i statistička analiza podataka (jednačine 5-8).

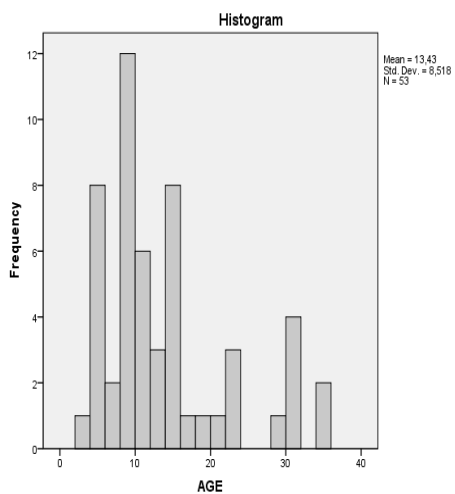
Demografske i karakteristike terapije pacijenata koji su ispunili kriterijume za uključivanje u studiju su prikazane u Tabeli 4.32.

*Tabela 4.32. Demografske i karakteristike terapije pacijenata u studiji LTG*

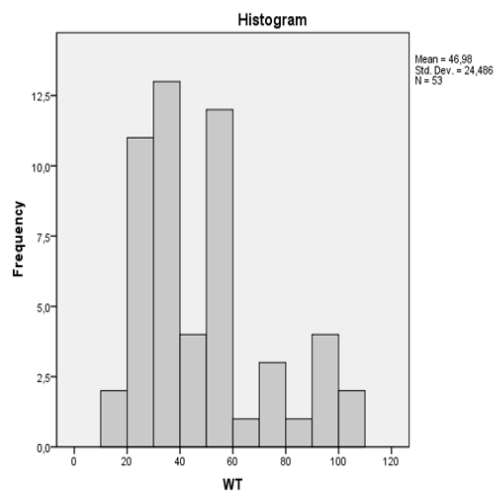
<i>Karakteristika</i>	<i>Broj (%) / Srednja vrednost <math>\pm</math> SD (raspon)</i>
broj pacijenata/podataka	53 / 70
pol (muški)	23 (43,4%)
uzrast (godine)	13,4 $\pm$ 8,52 (3 - 35)
telesna masa (kg)	47,0 $\pm$ 24,5 (15 - 107)
D <sub>LTG</sub> (mg/dan)	94,1 $\pm$ 53,5 (20 - 275)
D <sub>VPA</sub> (mg/dan)	1060 $\pm$ 642 (200 - 2500)
D <sub>CBZ</sub> (mg/dan)	940 $\pm$ 557 (350 - 2000)
C <sub>LTG</sub> (mg/l)	4,36 $\pm$ 3,60 (0,25 - 13,44)
koterapija CBZ	13 (24,5%)
koterapija VPA	32 (60,4%)
koterapija CBZ + VPA	8 (15,1%)
„responderi“	45 (84,9%)

Raspodela pacijenata u ispitivanoj populaciji prema starosti i prema telesnoj masi prikazana je na slici 4.4.

a)



b)



Slika 4.4. Karakteristike ispitivanih pacijenata po godinama – a) i po telesnoj masi – b)

Korelaciju uzrasta pacijenta i njihove telesne mase opisuje sledeća jednačina ( $R^2 = 0,7738$ ):

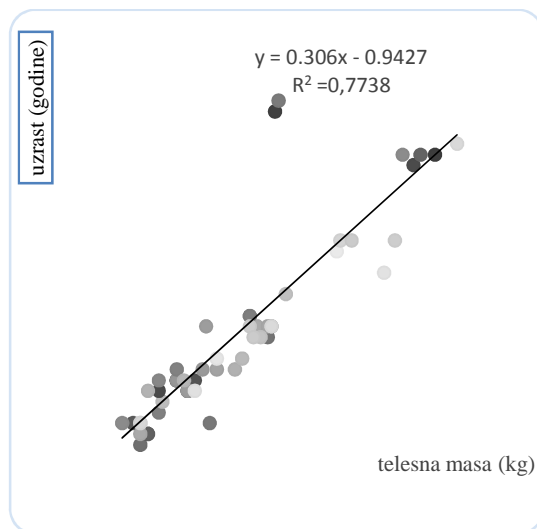
$$Uzrast = 0,306 \times TM - 0,9427 \quad (12)$$

Grafički prikaz ove korelacije dat je na slici 4.5.

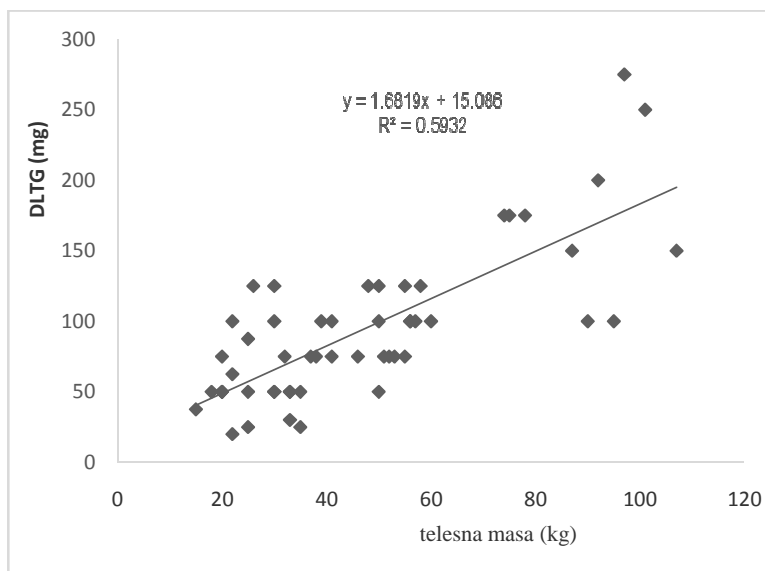
Zavisnost doze LTG i telesne mase pacijenta može se prikazati jednačinom ( $R^2 = 0,5932$ ):

$$DLTG = 1,6819 \times TM + 15,086 \quad (13)$$

Grafički prikaz ove korelacije dat je na slici 4.6.



Slika 4.5. Odnos telesne mase i godina života

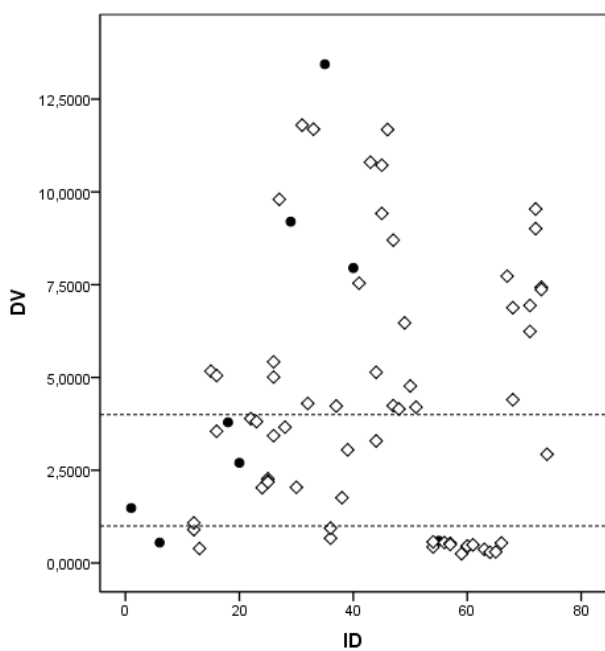


Slika 4.6. Odnos primenjene  $D_{LTG}$  i telesne mase pacijenta

Izmerene koncentracije LTG su bile u rasponu 0,25 – 13,44 mg/l. Uzimajući u obzir predloženi terapijski raspon LTG (1 – 4 mg/l), raspodela koncentracija je prikazana u Tabeli 4.33. i na slici 4.7. Na ovoj slici je isprekidanim crtama prikazana donja i gornja granica ovog opsega.

Tabela 4.33. Raspodela izmerenih koncentracija LTG prema predloženom terapijskom rasponu

raspon koncentracija LTG	<1 mg/l	1 – 4 mg/l TERAPIJSKI RASPON	>4 mg/l
broj merenja	19	18	33
%	26%	27%	47%



Slika 4.7. Izmerene koncentracije LTG u plazmi ispitivanih pacijenata

## 4.2.2. Rezultati nelinearnog modelovanja

### 4.2.2.1. Strukturalni, statistički i kovarijantni modeli

Prvi korak u modelovanju podrazumeva građenje osnovnog modela, gde je cilj definisati strukturalni i model za rezidualnu grešku. Strukturalni model je podrazumevao jednodimenzionalni farmakokinetički model sa resorpcijom i eliminacijom prvog reda. Ovaj model je inkorporiran u subrutinu *ADVAN2/TRANS2 PREDPP* softvera *NONMEM®* za fitovanje podataka o koncentracijama LTG u funkciji vremena. Budući da apsolutna biološka raspoloživost LTG nije poznata jer ne postoji farmaceutski oblik leka za intravensku primenu, bilo je moguće proceniti samo fazu eliminacije leka, odnosno farmakokinetički parametar  $CL/F$  leka. Budući da nije bilo podataka o maksimalnoj koncentraciji u plazmi, parametar  $V_d/F$  nije bilo moguće proceniti. Vrednosti  $k_{res}$  i  $V_d/F$  su bile fiksirane na literaturne vrednosti od  $3,5 \text{ h}^{-1}$  za  $k_{res}$ , odnosno  $1,2 \text{ l/kg}$  za  $V_d$  (Chan, 200, Rivas i sar., 2008). Individualna vrednost  $V_d$  se, prema tome, dobija množenjem sa telesnom masom pacijenta.

Svi pacijenti u studiji bili su, uz LTG, na terapiji CBZ i/ili VPA, pa je osnovni model uključivao koterapiju, odnosno efekte CBZ i/ili VPA kao kovarijate, ispitivane kao kontinuirane ili kategoričke. Kada su ove kovarijate ispitivane kao kontinuirane, nije bilo moguće dobiti zadovoljavajući model verovatno zbog relativno malog broja pacijenata, pa su terapija CBZ i/ili VPA uključeni kao kategorične kovarijate u osnovni model. Efekt preostalih kovarijata na vrednosti parametra  $CL/F$  LTG ispitan je u narednim koracima modelovanja.

Treba napomenuti da nije procenjivan uticaj doze, već samo prisustvo koterapije. Ukoliko je pacijent bio na koterapiji VPA i CBZ, kovarijata je označena kao  $CO_1=1$ . Ukoliko je pacijent bio na koterapiji VPA, kovarijata je označena kao  $CO_2=1$ . Ukoliko je pacijent bio na koterapiji CBZ, kovarijate su imale vrednosti  $CO_1=0$  i  $CO_2=0$ .

Procenjivani su parametri korelacije faktora uticaja i farmakokinetičkog parametra, označeni kao  $\theta$ :

$\theta_1$  -  $CL$  LTG pacijenta koji je na koterapiji CBZ;

$\theta_2$  - frakciona promena u  $CL$  LTG u odnosu na  $\theta_1$  kod pacijenta koji je na koterapiji CBZ + VPA;

$\theta_3$  - frakciona promena u CL LTG u odnosu na  $\theta_1$  kod pacijenta koji je na koterapiji VPA.

Odnos između kovarijata i farmakokinetičkog parametra dat je sledećom jednačinom:

$$TV\ CL/F = \theta_1 \cdot (1 + \theta_2 \cdot CO_1) \cdot (1 + \theta_3 \cdot CO_2) \quad (14)$$

Za opisivanje interindividualne varijabilnosti u okviru ispitivane populacije korišćen je eksponencijalni model. Individualna vrednost CL računata je jednačinom koja uključuje populacionu, tj. tipičnu vrednost i interindividualnu varijabilnost:

$$CL = TV\ CL \exp^{ETA_1} \quad (15)$$

TV CL – tipična vrednost CL LTG;  $ETA_1$  - interindividualna varijabilnost CL LTG

Za opisivanje rezidualne varijabilnosti, koja opisuje razliku između merenih i modelom predviđenih koncentracija, korišćen je proporcionalni model ili tzv. model konstantnog koeficijenta varijacije. Koeficijent varijacije je moguće izračunati kao kvadratni koren iz varijanse.

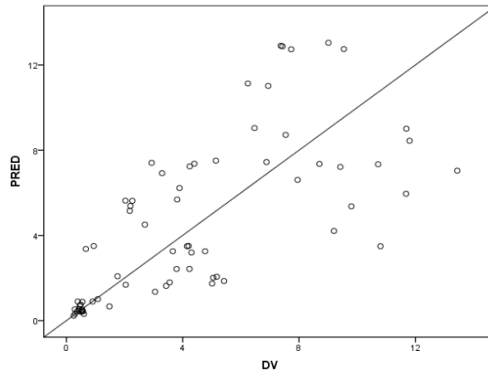
Na osnovu iznetih rezultata, definisan je **osnovni model** koji je podrazumevao jednodimenzionalni farmakokinetički model sa linearnim procesima resorpcije i eliminacije inkorporiran u subrutinu *ADVAN2/TRANS2 PREDPP* softvera *NONMEM®*, sa fiksiranim vrednostima  $k_{res}$  i  $Vd/F$ , korišćenje metode FOCEI za procenu parametara, dok je za opisivanje rezidualne varijabilnosti upotrebljen proporcionalni model, a eksponencijalni za opisivanje interindividualne varijabilnosti u vrednosti CL/F lamotrigina. Broj signifikantnih mesta je iznosio 3,9, a vrednost OFV 109,608. Osnovnim modelom je dobijena populaciona vrednost CL/F LTG od 4,06 l/h, interindividualna varijabilnost u ispitivanoj populaciji iznosila je 47,7%. Rezidualnoj varijabilnosti je odgovarala vrednost od 0,182 l/h za proporcionalni model.



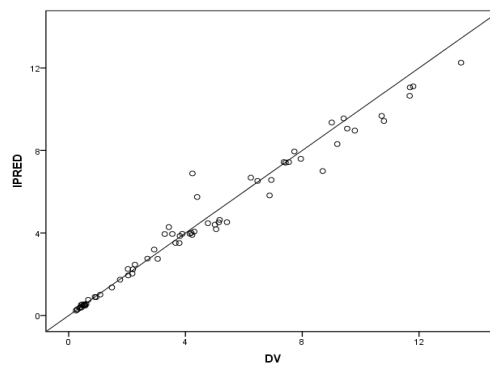
Tabela 4.34. Parametri osnovnog modela LTG

Parametri	Opis	Populaciona vrednost	SE	RSE (%)	95% CI
Strukturni model: jednodimenzionalni sa linearnim procesima resorpcije i eliminacije					
OFV	109,608	-	-	-	-
$\theta_1$	CL/F (l/h)	4,06	0,301	7,4	3,47 – 4,65
$\theta_{Vd}$	Vd/F (l/kg)	1,2 FIX	-	-	-
$\theta_{k_{res}}$	$k_{res}$ ( $h^{-1}$ )	3,5 FIX	-	-	-
$\theta_2$	CO CBZ i VPA	-0,589	0,0806	13,7	-0,747 - -0,431
$\theta_3$	CO VPA	-0,865	0,0167	1,9	-0,898 - -0,832
Interindividualna varijabilnost, $\eta$ : eksponencijalni model					
$\omega^2_{CL/F}$	varijansa	0,228	0,063	-	-
$\eta_{CL}$	CV (%)	47,7	-	-	32,3 -59,3
Rezidualna varijabilnost, $\epsilon$ : proporcionalni model					
$\epsilon$	varijansa	0,182	0,0292	16	0,125-0,239

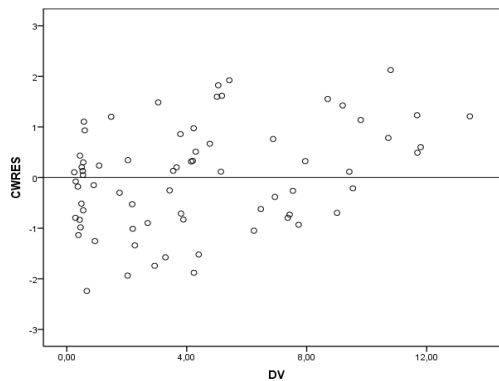
Na slici 4.8. su dati odgovarajući grafici koji opisuju osnovni model LTG.



a)  $y = 1,2673 + 0,7372 x; r^2 = 0,4941$



b)  $y = 0,1929 + 0,9242 x; r^2 = 0,9748$

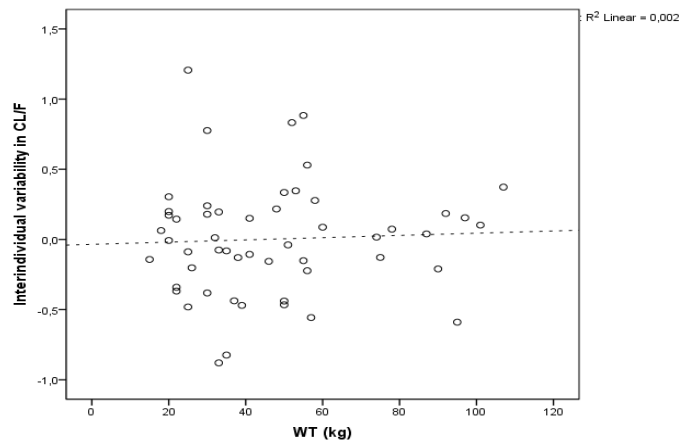


c)  $y = - 0,4356 + 0,1011 x; r^2 = 0,1271$

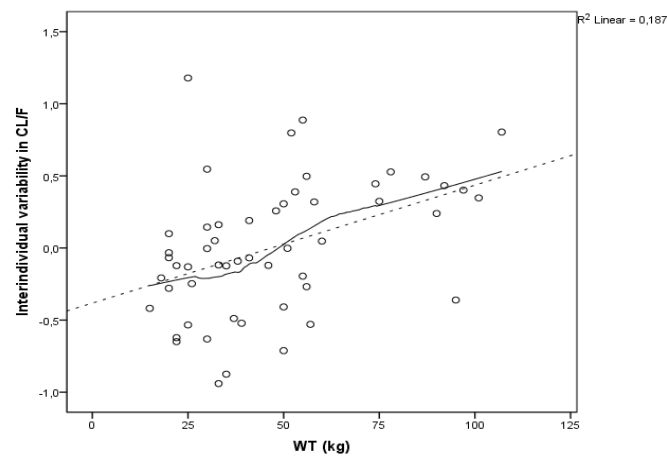
*Slika 4.8. Zavisnost izmerenih (DV – dependent variable) i a) populacionih koncentracija (PRED); b) individualnih predviđenih koncentracija (IPRE); c) kondicionalnih ponderisanih (CWRES) za osnovni model LTG*

Na osnovu osnovnog modela mogu se, osim populacionih vrednosti, dobiti i individualne vrednosti farmakokinetičkih parametara empirijskom Bajesovom procenom (*empirical Bayes estimates, EBE*). Posmatranjem grafičkih prikaza razlika individualnih vrednosti CL/F u odnosu na dobijenu populacionu vrednost CL/F (interindividualna varijabilnost u vrednosti CL/F) uočen je trend zavisnosti od telesne mase pacijenta (slika 4.9). Ovaj trend pokazao je ili kontinuirani porast varijabilnosti sa porastom telesne mase - a) ili dvostepeni porast varijabilnosti sa porastom telesne mase - b), na osnovu koga je ispitivana populacija pacijenata podeljena u tri kategorije:  $\leq 25$  kg,  $>25$  do  $< 60$  kg i  $\geq 60$  kg. Ove tri grupe uključile su 13 (24,53%), 29 (54,72%) i 11 pacijenata (20,75%), redom.

a)



b)



Slika 4.9. Zavisnost interindividualne varijabilnosti u vrednostima CL/F od telesne mase pacijenata: kontinuirana – a) ili dvostepena – b)

Linearna zavisnost je uočena i između telesne mase i uzrasta,  $R^2 = 0,7738$  (slika 4.6) i između telesne mase i doze LTG,  $R^2 = 0,5932$  (slika 4.5). Stoga je na graficima razlika individualnih vrednosti CL/F u odnosu na dobijenu populacionu vrednost CL/F (interindividualna varijabilnost u vrednosti CL/F) dobijen ili kontinuiran porast varijabilnosti sa porastom godina pacijenta ili dvostepeni porast (kategorije uzrasta bile su 3-8 godina, 8-16 godina i stariji od 16 godina). Trend promene vrednosti CL/F sa porastom dnevne doze LTG je takođe uočen u ovim razmatranjima. Budući da se doza LTG određuje prema uzrastu, koji je u korelaciji sa telesnom masom pacijenta, uključivanje dnevne doze LTG u model, iako validno, dovelo bi u pitanje verodostojnost modela.

**Telesna masa, pol, godine i doza LTG** ispitivani su u sledećem koraku u pogledu uticaja na farmakokinetički parametar, različitim pristupima. Pojedinačne kovarijate, odnosno unikovarijantni modeli su testirani naspram osnovnog modela. Značajan uticaj jedne kovarijate na vrednost farmakokinetičkog parametra procenjivan je na osnovu smanjenja vrednosti *OFV* ( $\Delta OFV$ ) za određen broj stepeni slobode koji odgovara razlici broja parametara uključenih u model. Kriterijumi za uključivanje kovarijate u osnovni model dati su u poglavlju Metode (odjeljak 3.2.2).

Ispitan je uticaj dnevne doze LTG na CL/F LTG kao kontinuirane varijable preko stepenovanog (*power*) i linearnog modela. Rezultati su prikazani u Tabelama 4.35. i 4.36.

Godine pacijenta i njihov uticaj na CL/F LTG su ispitivane kao kategorička varijabla sa kategorijama pacijenata koji su imali godine  $\leq 8$  godina,  $>8$  do  $< 16$  godina i  $\geq 16$  godina, i kao kontinuirana varijabla preko stepenovanog i linearnog modela. Rezultati su prikazani u Tabelama 4.37 do 4.39.

Tabela 4.35. Prikaz testiranja uticaja  $D_{LTG}$  kao kontinuirane varijable-stepenovani model

Parametri	Opis	Populaciona vrednost	SE	RSE (%)	95% CI
Strukturni model: jednodimenzionalni sa linearnim procesima resorpcije i eliminacije					
OFV	99,928	-	-	-	-
$\theta_1$	CL/F (l/h)	0,788	0,343	43,5	0,116 – 1,46
$\theta_{Vd}$	Vd/F (l/kg)	1,2 FIX	-	-	-
$\theta_{k_{res}}$	$k_{res}$ ( $h^{-1}$ )	3,5 FIX	-	-	-
$\theta_2$	CO CBZ i VPA	-0,642	0,0745	11,6	-0,788 - -0,496
$\theta_3$	CO VPA	-0,862	0,0153	1,8	-0,892 - -0,832
$\theta_{CLD_{LTG}}$	uticaj $D_{LTG}$ na CL/F	0,375	0,0993	26,5	0,18 – 0,57
Interindividualna varijabilnost, $\eta$ : eksponencijalni model					
$\omega_{CLF}^2$	varijansa	0,187	0,057	-	-
$\eta_{CL}$	CV (%)	43,2	-	-	27,4 -54,6

Tabela 4.36. Prikaz testiranja uticaja  $D_{LTG}$  kao kontinuirane varijable – linearni model

Parametri	Opis	Populaciona vrednost	SE	RSE (%)	95% CI
Strukturni model: jednodimenzionalni sa linearnim procesima resorpcije i eliminacije					
OFV	123,926	-	-	-	-
$\theta_1$	CL/F (l/h)	-0,0511	0,002	3,9	-0,055 – -0,047
$\theta_{Vd}$	Vd/F (l/kg)	1,2 FIX	-	-	-
$\theta_{k_{res}}$	$k_{res}$ ( $h^{-1}$ )	3,5 FIX	-	-	-
$\theta_2$	CO CBZ i VPA	-0,721	0,072	10,0	-0,862 - -0,580
$\theta_3$	CO VPA	-0,858	0,0192	2,2	-0,896 - -0,820
$\theta_{CLD_{LTG}}$	uticaj $D_{LTG}$ na CL/F	-1,02	0,0798	7,8	-1,176 – -0,864
Interindividualna varijabilnost, $\eta$ : eksponencijalni model					
$\omega_{CLF}^2$	varijansa	0,304	0,074	-	-
$\eta_{CL}$	CV (%)	55,1	-	-	39,9 -67,0

Tabela 4.37. Prikaz testiranja uticaja starosti kao kategoričke varijable

Parametri	Opis	Populaciona vrednost	SE	RSE (%)	95% CI
Strukturalni model: jednodimenzionalni sa linearnim procesima resorpcije i eliminacije					
OFV	99,320	-	-	-	-
$\theta_1$	CL/F (l/h)	4,06	0,375	9,2	3,325 – 4,795
$\theta_{Vd}$	Vd/F (l/kg)	1,2 FIX	-	-	-
$\theta_{k_{res}}$	$k_{res}$ (h <sup>-1</sup> )	3,5 FIX	-	-	-
$\theta_2$	CO CBZ i VPA	-0,650	0,0735	11,3	-0,794 - -0,506
$\theta_3$	CO VPA	-0,863	0,0198	2,3	-0,902 - -0,824
$\theta_4$	≥ 16 godina	1,39	0,218	15,7	0,963 – 1,817
$\theta_5$	≤ 8 godina	0,726	0,104	14,3	0,522 – 0,930
Interindividualna varijabilnost, $\eta$ : eksponencijalni model					
$\omega^2_{CL/F}$	varijansa	0,186	0,057	-	-
$\eta_{CL}$	CV (%)	43,1	-	-	27,3 -54,6

Tabela 4.38. Prikaz testiranja uticaja starosti kao kontinuirane varijable – stepenovani model

Parametri	Opis	Populaciona vrednost	SE	RSE (%)	95% CI
Strukturalni model: jednodimenzionalni sa linearnim procesima resorpcije i eliminacije					
OFV	99,057	-	-	-	-
$\theta_1$	CL/F (l/h)	1,645	0,378	23	0,899 – 2,381
$\theta_{Vd}$	Vd/F (l/kg)	1,2 FIX	-	-	-
$\theta_{k_{res}}$	$k_{res}$ (h <sup>-1</sup> )	3,5 FIX	-	-	-
$\theta_2$	CO CBZ i VPA	-0,641	0,0772	12,0	-0,792 - -0,490
$\theta_3$	CO VPA	-0,855	0,0183	2,1	-0,891 - -0,819
$\theta_{CL_{god}}$	uticaj godina	0,366	0,0978	26,7	0,174 – 0,558
Interindividualna varijabilnost, $\eta$ : eksponencijalni model					
$\omega^2_{CL/F}$	varijansa	0,185	0,056	-	-
$\eta_{CL}$	CV (%)	43	-	-	27,3 -54,6

Tabela 4.39. Prikaz testiranja uticaja starosti kao kontinuirane varijable preko linearnog modela

Parametri	Opis	Populaciona vrednost	SE	RSE (%)	95% CI
Strukturni model: jednodimenzionalni sa linearnim procesima resorpcije i eliminacije					
OFV	126,648	-	-	-	-
$\theta_1$	CL/F (l/h)	-0,0524	0,0029	5,4	-0,058 – -0,047
$\theta_{Vd}$	Vd/F (l/kg)	1,2 FIX	-	-	-
$\theta_{k_{res}}$	$k_{res}$ (h <sup>-1</sup> )	3,5 FIX	-	-	-
$\theta_2$	CO CBZ i VPA	-0,721	0,0806	11,2	-0,879 - -0,563
$\theta_3$	CO VPA	-0,836	0,0334	4,0	-0,901 - -0,771
$\theta_{CL_{god}}$	uticaj godina	-6,67	1,01	15,1	-8,65 – -4,69
Interindividualna varijabilnost, $\eta$ : eksponencijalni model					
$\omega_{CL/F}^2$	varijansa	0,324	0,076	-	-
$\eta_{CL}$	CV (%)	56,9	-	-	41,8 -68,8

Ispitan je uticaj telesne mase na CL/F LTG kao kontinuirane varijable preko stepenovanog i linearnog modela i kao kategoričke varijable sa kategorijama pacijenata koji su imali telesnu masu < 25 kg, >25 do < 60 kg i  $\geq$  60 kg. Rezultati su prikazani u Tabelama 4.40 do 4.42.

Tabela 4.40. Prikaz testiranja uticaja telesne mase kao kontinuirane varijable – stepenovani model

Parametri	Opis	Populaciona vrednost	SE	RSE (%)	95% CI
Strukturni model: jednodimenzionalni sa linearnim procesima resorpcije i eliminacije					
OFV	98,680	-	-	-	-
$\theta_1$	CL/F (l/h)	0,804	0,32	39,8	0,177 – 1,431
$\theta_{Vd}$	Vd/F (l/kg)	1,2 FIX	-	-	-
$\theta_{k_{res}}$	$k_{res}$ (h <sup>-1</sup> )	3,5 FIX	-	-	-
$\theta_2$	CO CBZ i VPA	-0,645	0,0740	11,5	-0,790 - -0,500
$\theta_3$	CO VPA	-0,862	0,0167	1,9	-0,895 - -0,829
$\theta_{CL TM}$	uticaj telesne mase	0,438	0,107	24,4	0,228 – 0,648
Interindividualna varijabilnost, $\eta$ : eksponencijalni model					
$\omega_{CL/F}^2$	varijansa	0,184	0,056	-	-
$\eta_{CL}$	CV (%)	42,9	-	-	27,2 – 54,2

Tabela 4.41. Prikaz testiranja uticaja telesne mase kao kontinuirane varijable – linearni model

Parametri	Opis	Populaciona vrednost	SE	RSE (%)	95% CI
Strukturni model: jednodimenzionalni sa linearnim procesima resorpcije i eliminacije					
OFV	97,681	-	-	-	-
$\theta_1$	CL/F (l/h)	2,31	0,425	18,4	0,477 – 3,143
$\theta_{Vd}$	Vd/F (l/kg)	1,2 FIX	-	-	-
$\theta_{k_{res}}$	$k_{res}$ (h <sup>-1</sup> )	3,5 FIX	-	-	-
$\theta_2$	CO CBZ i VPA	-0,655	0,0715	10,9	-0,795 - -0,515
$\theta_3$	CO VPA	-0,865	0,0161	1,9	-0,897 - -0,822
$\theta_{CL TM}$	uticaj telesne mase	0,018	0,0073	40,7	0,004 – 0,032
Interindividualna varijabilnost, $\eta$ : eksponencijalni model					
$\omega_{CL/F}^2$	varijansa	0,18	0,056	-	-
$\eta_{CL}$	CV (%)	42,4	-	-	26,5 -53,8



Tabela 4.42. Prikaz testiranja uticaja telesne mase kao kategoričke varijable

Parametri	Opis	Populaciona vrednost	SE	RSE (%)	95% CI
Strukturni model: jednodimenzionalni sa linearnim procesima resorpcije i eliminacije					
OFV	97,295	-	-	-	-
$\theta_1$	CL/F (l/h)	4,23	0,348	8,2	3,548 - 4,912
$\theta_{Vd}$	Vd/F (l/kg)	1,2 FIX	-	-	-
$\theta_{k_{res}}$	$k_{res}$ ( $h^{-1}$ )	3,5 FIX	-	-	-
$\theta_2$	CO CBZ i VPA	-0,695	0,0636	9,2	-0,82 - -0,57
$\theta_3$	CO VPA	-0,876	0,0167	1,9	-0,909 - -0,843
$\theta_4$	$\geq 60$ kg	1,69	0,248	14,7	1,204 - 2,176
$\theta_5$	$\leq 25$ kg	0,775	0,102	13,2	0,575 - 0,975
Interindividualna varijabilnost, $\eta$ : eksponencijalni model					
$\omega_{CLF}^2$	varijansa	0,178	0,055	-	-
$\eta_{CL}$	CV (%)	42,2	-	-	26,5 - 53,5

U Tabeli 4.43. su zbirno prikazani svi prethodno testirani uticaji kovarijata na osnovni model. Date su izračunate vrednosti sniženja *OFV* ( $\Delta OFV$ ) i nivoi značajnosti svih testiranih unikovarijantnih modela. Prema pravilu modelovanja, pri uključivanju kovarijata u osnovni model, kovarijata ima značajan uticaj ukoliko dovede do statistički značajnog sniženja vrednosti *OFV*, što za nivo značajnosti od  $p < 0,05$  iznosi minimalno minimalno 3,84 jedinice.

U procesu građenja **potpunog modela** uočeno je da je najveća vrednost sniženja *OFV* (12,313;  $p < 0,01$ ) dobijena u slučaju uključivanja telesne mase u model kao kategoričke kovarijata sa kategorijama pacijenata koji su imali telesnu masu  $\leq 25$  kg,  $>25$  do  $< 60$  kg i  $\geq 60$  kg. Tako su ove kovarijate uključene u potpuni model kao

$\theta_4$  – efekat telesne mase pacijenta ukoliko je ona  $\geq 60$  kg i tada iznosi  $WT_{60}=1$ , u drugim slučajevima je 0;

$\theta_5$  – efekat telesne mase pacijenta ukoliko je ona  $\leq 25$  kg i tada iznosi  $WT_{25}=1$ , u drugim slučajevima je 0.

Nove kovarijate nisu uključivane u model. Treba napomenuti da je efekt telesne mase na  $CL/F$  LTG ispitivan i kao kontinuirana varijabla preko stepenovanog modela, ali je vrednost alometrijskog eksponenta bila 0,438 sa relativnom standardnom greškom (RSE) 24,4%, dok je RSE koeficijenta  $\theta$  iznosila 40% (Tabela 4.40.), što ukazuje na manje preciznu procenu parametara nego u slučaju uključivanja telesne mase kao kategoričke varijable (Tabela 4.42.).

Daljim testiranjem kovarijata, njihovo uključivanje u model nije dovelo do statistički značajnog ( $p < 0,05$ ) sniženja OFV i  $\omega^2_{CL/F}$ .

Tabela 4.43. Sumarni prikaz kovarijata u procesu građenja modela

FAKTOR	MODEL	PARAMETRI		
		$\Delta OFV$	$CV_{CL}(\%)$	p
-	osnovni	109,608	47,7	-
starost	stepenovan	-10,551	43,0	$11,61 \cdot 10^{-4}$
telesna masa	stepenovan	-10,928	42,9	$9,47 \cdot 10^{-4}$
pol	stepenovan	-0,003	47,7	0,9563
$D_{LTG}$	stepenovan	-9,680	43,2	$18,63 \cdot 10^{-4}$
starost	kategorička kovarijata (8,16 god)	-10,228	43,1	$6,01 \cdot 10^{-3}$
telesna masa	kategorička kovarijata (25,60 kg)	-12,313	42,2	$2,13 \cdot 10^{-3}$ uključena u potpuni model
telesna masa	linearni	-11,927	42,4	$5,52 \cdot 10^{-4}$
starost	linearni	+17,040	56,9	-
$D_{LTG}$	linearni	+14,318	55,1	-

#### 4.2.2.2 Finalni populacioni model lamotrigina i njegova validacija

U procesu daljeg ispitivanja uticaja kovarijata na vrednosti farmakokinetičkih parametara postupkom „isključivanja natrag“, nijedna kovarijata nije isključena iz potpunog modela. Na taj način je dobijen finalni model. Parametri finalnog modela su dati u Tabeli 4.44, a iz njih se može izvesti matematički model u vidu izraza (14). Prema finalnom modelu, procenjena (populaciona) vrednost CL/F LTG u ispitivanoj populaciji iznosi 4,23 l/h. Procenjena interindividualna varijabilnost CL/F finalnim modelom je 42,2%. Broj značajnih cifara izračunatih vrednosti parametara je 3,7.

*Finalni model* se može predstaviti sledećom jednačinom

$$TV \text{ CL/F} = \theta_1 \cdot (1 + \theta_2 \cdot CO_1) \cdot (1 + \theta_3 \cdot CO_2) \cdot \theta_4^{WT60} \cdot \theta_5^{WT25} \quad (16)$$

Iz ove jednačine može se videti da CL/F pacijenta koji je na terapiji LTG i drugim AEL zavisi od primenjene koterapije:

samo CBZ ( $\theta_1$  – CL/F LTG pacijenta koji je na koterapiji CBZ);

CBZ i VPA ( $\theta_2$  - frakciona promena u CL LTG u odnosu na  $\theta_1$  kod pacijenta koji je na koterapiji CBZ + VPA);

ili VPA ( $\theta_3$  – frakciona promena u CL LTG u odnosu na  $\theta_1$  kod pacijenta koji je na koterapiji VPA).

Pacijent koji je na koterapiji CBZ + VPA, imaće smanjen CL/F LTG u proseku za 69,5% u poređenju sa pacijentom koji je na koterapiji CBZ. CL/F LTG pacijenta koji je na koterapiji VPA biće u proseku smanjen za 87,6% u poređenju sa pacijentom koji je na koterapiji CBZ (Tabela 4.44).

Iz jednačine finalnog modela takođe se može videti da telesna masa kao kategorička varijabla sa dve kategorije: 25 kg ( $\theta_5^{WT25}$ ) i 60 kg ( $\theta_4^{WT60}$ ) utiče na CL pacijenta u ispitivanoj populaciji.

Tabela 4.44. Parametri finalnog modela LTG

<b>FINALNI MODEL</b>					
<b>Parametri</b>	<b>Opis</b>	<b>Procenjena vrednost</b>	<b>SE</b>	<b>RSE (%)</b>	<b>95% CI</b>
<b>TV CL/F = <math>\theta_1 \cdot (1 + \theta_2 \cdot CO_1) \cdot (1 + \theta_3 \cdot CO_2) \cdot \theta_4^{WT60} \cdot \theta_5^{WT25}</math></b>					
Strukturni model: jednodimenzionalni sa linearnim procesima resorpcije i eliminacije					
OFV	97,295	-	-	-	-
$\theta_1$	CL/F (l/h)	4,23	0,348	8,2	3,548 – 4,912
$\theta_{Vd}$	Vd/F (l/kg)	1,2 FIX	-	-	-
$\theta_{k_{res}}$	$k_{res}$ (h <sup>-1</sup> )	3,5 FIX	-	-	-
$\theta_2$	efekt CBZ+VPA	-0,695	0,0636	9,2	-0,82 - -0,57
$\theta_3$	efekt VPA	-0,876	0,0167	1,9	-0,909 - -0,843
$\theta_4^{WT60}$	TM $\geq$ 60 kg	1,69	0,248	14,7	1,204 – 2,176
$\theta_5^{WT25}$	TM $\leq$ 25 kg	0,775	0,102	13,2	0,575 - 0,975
$\omega_{CL/F}^2$	varijansa	0,178	0,055	13,0	-
$\eta_{CL/F}$	CV (%)	42,2	-	13,0	26,5 -53,5
$\epsilon$	varijansa	0,182	0,0293	16,1	0,125-0,239

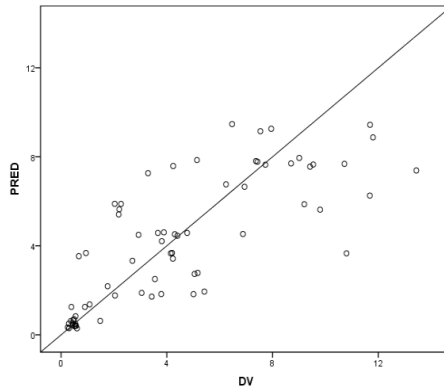
Na osnovu finalnog modela se može videti da se vrednosti LTG u grupama pacijenata formiranim prema koterapiji dalje razlikuju u zavisnosti od telesne mase. Prosečne vrednosti CL u ispitivanoj populaciji, grupisane prema koterapiji i kategorijama telesne mase, su prikazane u tabeli 4.45.

Tabela 4.45. Prosečne vrednosti CL/F LTG u grupama prema koterapiji i telesnoj masi

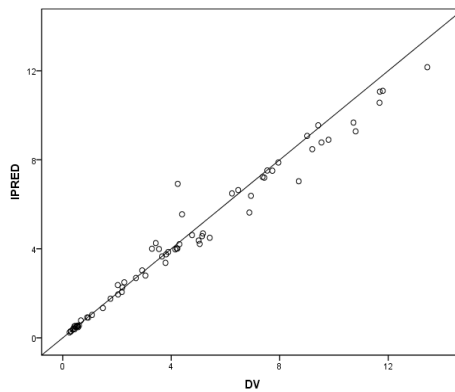
CL/F (l/h) u grupama pacijenata podeljenim prema koterapiji i telesnoj masi			
	≤ 25 kg	>25 kg, <60 kg	≥ 60 kg
LTG + CBZ	3,280	4,230	7,150
LTG + VPA	0,407	0,524	0,887
LTG + CBZ + VPA	1,004	1,290	2,180

Validacija finalnog modela je izvršena grafičkom procenom (*goodness-of-fit plots*). U tu svrhu su korišćeni standardni grafici zavisnosti između izmerene i populacione predviđene (DV vs PRED) koncentracije, izmerene i individualne (DV vs IPRED) predviđene koncentracije, kondicionalne ponderisane (težinske) razlike između izmerenih i predviđenih koncentracija i izmerene koncentracije (CWRES vs DV), što je predstavljeno na Slici 4.10.

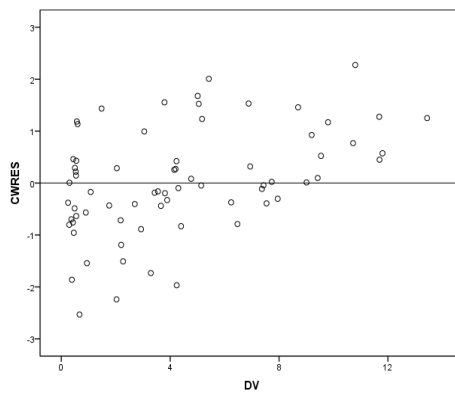
Na grafičkom prikazu se može uočiti visok stepen slaganja između DV vs PRED i DV vs IPRED i postoji uniformna raspodela oko prave  $y=x$  (vrednost  $r^2$  se približava 1). Za CWRES vs DV je dobijena ravnomerna raspodela CWRES oko prave  $y=0$  (vrednost  $R^2$  teži 0, a odstupanja su u opsegu vrednosti -3 do 3). U poređenju sa graficima za osnovni model (slika 4.8), uočava se bolja korelacija populacionih vrednosti sa merenim koncentracijama, na osnovu koeficijenta korelacije,  $r^2$ , koji za finalni model iznosi  $r^2 = 0,6174$  u odnosu na osnovni model ( $r^2 = 0,4941$ ), kao i individualnih predviđenih sa merenim koncentracijama ( $r^2 = 0,9754$  za finalni model prema  $r^2 = 0,9748$  za osnovni model).



a)  $y = 1,2885 + 0,6412 x; r^2 = 0,6174$



b)  $y = 0,2096 + 0,9156 x; r^2 = 0,9754$



c)  $y = - 0,5300 + 0,1264 x, r^2 = 0,1987$

*Slika 4.10. Odnos izmerenih (DV) i a) populacionih (PRED); b) individualnih predviđenih koncentracija (IPRE); c) kondicionalnih ponderisanih koncentracija (CWRES) finalnog modela lamotrigina*

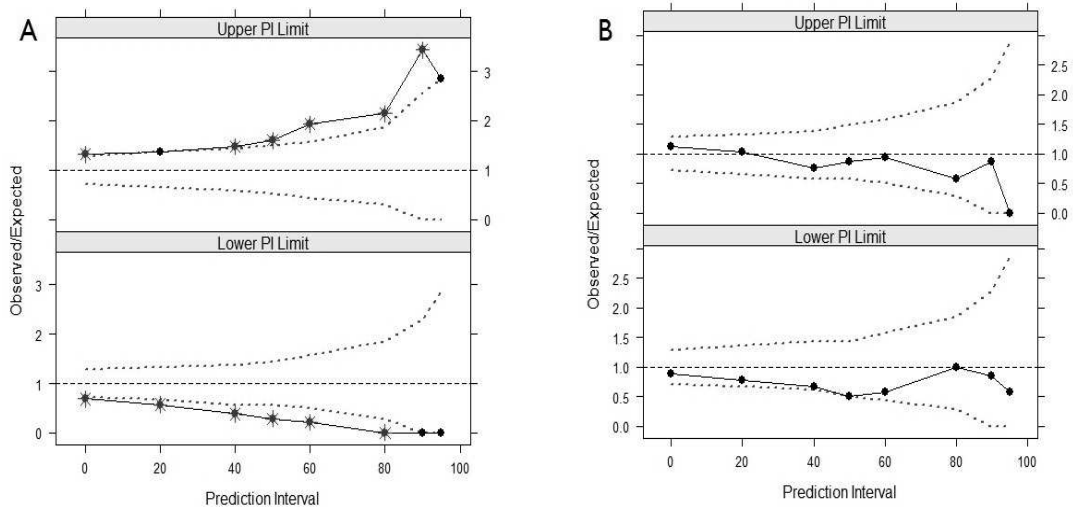
Validacija dobijenog finalnog modela je izvršena i pomoću dve tehnike napredne interne validacije: metod ponovljenog uzorkovanja sa ponavljanjem (*bootstrap*) i metod numeričke prediktivne provere (*NPC*). Standardne greške procenjenih populacionih vrednosti parametara i 95% intervali pouzdanosti su dobijeni pomoću *bootstrap* metode.

U Tabeli 4.45. su dati rezultati procene finalnog modela metodom *bootstrap*, koji su uključili svih 1000 uspešnih ponavljanja. Parametri procene, dobijeni ovom metodom, bili su slični parametrima finalnog modela, čime je potvrđena preciznost procene parametara finalnog modela.

<b>Parametar</b>	<b>Finalni model</b>	<b>RSE (%)</b>	<b><i>bootstrap</i> procena</b>	<b><i>Bootstrap</i> 95% CI</b>
$\theta_1$ (l/h)	4,23	8,20	4,21	3.51 – 4,94
$\theta_2$ – efekt CBZ + VPA	-0,695	9,20	-0,698	-0,841 – -0,549
$\theta_3$ – efekt VPA	-0,876	1,90	-0,876	-0,913 – -0,839
$\theta_4$ – TM $\geq$ 60 kg	1,69	14,7	1,70	1,13 – 2,25
$\theta_5$ – TM $\leq$ 25 kg	0,775	13,2	0,784	0,553 – 0,997
$\omega_{CL/F}^2$	0,178	13,0	0,163	0,080 – 0,276
$\varepsilon$	0,182	16,1	0,179	0,104 – 0,259

Tabela 4.46. Parametri procene finalnog modela i rezultati analize metodom *bootstrap*

Rezultati validacije metodom numeričke prediktivne provere (*NPC*) dati su na Slici 4.11, za A – osnovni model, i B-finalni model. Budući da se sve vrednosti procene finalnog modela nalaze unutar 95% CI, predstavljenih isprekidanim linijama na grafiku, smatra se da je prediktivna sposobnost finalnog modela zadovoljavajuća.



Slika 4.11. Numerička predikativna provera (NPC) osnovnog – A i finalnog modela LTG – B. Kružićima su predstavljeni donji i gornji limit predikcionih intervala (%) za dobijene podatke. Linije predstavljaju 95% CI donjeg i gornjeg limita predikcionih intervala (%).



## 5. DISKUSIJA

U okviru ovog istraživanja ispitivani su faktori farmakokinetičke varijabilnosti LTG kod pacijenata na kombinovanoj terapiji LTG sa CBZ i VPA na osnovu praćenja AEL u terapiji. Osim ovoga, istraživanje je imalo za cilj i građenje populacionog farmakokinetičkog modela LTG kod dece i adolescenata na kombinovanoj terapiji sa CBZ i/ili VPA korišćenjem pristupa nelinearnog modelovanja kombinovanih efekata na osnovu podataka iz standardnog protokola praćenja AEL, koje je rađeno u svrhu kontrole i optimizacije terapije.

Koncentracije LTG u plazmi izmerene su primenom validirane bioanalitičke metode HPLC, u grupi od 70 pacijenata sa dijagnozom epilepsija, lečenih u Institutu za mentalno zdravlje u Beogradu. Bioanalitička metoda je validirana prema važećim smernicama FDA, koje se odnose na procenu, između ostalog, analitičkih metoda u farmakokinetičkim i studijama biološke raspoloživosti i biološke ekvivalentnosti (FDA, 2001). Drugi relevantni podaci koji se odnose na pacijente i primenjenu terapiju su dobijeni iz istorije bolesti. Prema kriterijumima za uključivanje pacijenata u ispitivanje, koji su bili prilagođeni specifičnim mogućnostima planirane farmakokinetičke analize, u analizu su uključivani pacijenti koji su ispunjavali te uslove. Izmerene koncentracije su direktno korišćene za procenu farmakokinetičkih parametara CL i PIK u okviru neprostorne farmakokinetičke analize, da bi se identifikovali faktori farmakokinetičke varijabilnosti primenom regresione analize. S druge strane, u osnovi građenja populacionih farmakokinetičkih modela je prostorna farmakokinetička analiza. Tako se i diskusija rezultata odnosi na ova dva pristupa, odnosno na dva dela istraživanja, na procenu faktora farmakokinetičke varijabilnosti upotrebom višestruke regresione analize i na građenje i validaciju populacionog farmakokinetičkog modela LTG.

## 5.1. Procena faktora farmakokinetičke varijabilnosti upotrebom višestruke regresione analize

Metabolizam LTG može biti značajno promenjen usled prisustva koterapije, a LTG se često i koristi kao dodatna terapija kod pacijenata sa refraktornom epilepsijom, kako odraslih tako i kod dece (Celebi i sar., 2008; Matsuo, 1999; Boas i sar., 1996), i u sprovedenom ispitivanju su i učestvovali pacijenti na kombinovanoj terapiji. LTG, kao i drugi AEL novije generacije, ima predvidljiviju farmakokinetiku od klasičnih AEL i manji potencijal za interakcije (Patsalos, 2003a). LTG ima neznatni efekt na izoenzime CYP450 i ne istiskuje druge lekove iz njihovih veza sa proteinima plazme (Stefan i Feuerstein, 2007). Međutim, drugi AEL, kakvi su CBZ i VPA, značajno utiču na metabolizam LTG, indukcijom ili inhibicijom glukuronidacije u jetri (Perucca, 2001).

Ispitivani su uticaj faktora: starost pacijenta, telesne mase, pola i koterapije (VPA i/ili CBZ) na farmakokinetiku LTG, na osnovu standardnog protokola praćenja AEL, koji se koristi u svrhu kontrole i optimizacije terapije. Višestruka regresiona analiza je upotrebljena za identifikaciju i kvantifikovanje faktora koji utiču na farmakokinetiku LTG u kombinovanoj terapiji. Iako je LTG odobren i za monoterapiju (Brodie, 1992; Patsalos, 2010), u ovom istraživanju nije bilo pacijenata koji su bili na terapiji samo LTG, verovatno i zbog toga što se LTG najčešće koristi za lečenje refraktornih epilepsija, što znači da se dodaje starijem AEL, koji se onda, iz etičkih razloga, i ne isključuje iz terapije. Prema kriterijumima navedenim u poglavlju Metode i specifičnim mogućnostima farmakokinetičke analize, 65 pacijenata je ispunjavalo uslove za uključivanje u analizu. Iz ispitivanja je isključeno 5 pacijenata koji su bili na koterapiji sa fenitoinom. Fenitoin, usled sposobnosti da indukuje CYP450 posredovani metabolizam (Patsalos, 2013), ima značajan potencijal za interakcije sa LTG, ali njegov uticaj na farmakokinetiku LTG, koji može biti značajan, nije bilo moguće ispitati zbog malog broja pacijenata koji su koristili ovu terapiju, odnosno njihovog procentualno malog udela (7,14%) u ukupnom broju pacijenata.

Izmerene koncentracije LTG odgovaraju minimalnim koncentracijama u stanju ravnoteže ( $C_{trough}$ ), jer su uzorci uzimani neposredno pre davanja naredne doze leka. Zbog raspodele farmakokinetičkih parametara  $C_{ss}$ ,  $CL_{ss}/F$  i  $PIK_{ss}$ , koja je bila

usmerena ka pozitivnim vrednostima, kao varijable u analizi su korišćeni prirodni logaritmi ovih parametara.

U prvom načinu obrade podataka u okviru regresione analize, farmakokinetički parametri  $C_{ss}$  i  $PIK_{ss}$  su računati na ukupnu dnevnu dozu LTG (mg/dan). Procena modela je rađena sa prediktorskim (nezavisnim) varijablama pol, godine starosti, telesna masa, doza CBZ i doza VPA, koje su redom uklanjane po rastućoj značajnosti. Konačni model je sadržavao samo faktore varijabilnosti sa statistički značajnim uticajem ( $p < 0,05$ ). Regresionom analizom se iz rezidualne varijanse izračunava koeficijent determinacije  $R^2$ . Ovaj koeficijent se može interpretirati kao deo ukupne varijacije koji je objašnjen statističkim modelom, odnosno kao udeo protumačenih odstupanja u ukupnoj varijabilnosti. Ukoliko ima višu vrednost, utoliko je i uklopljenost dobijenog modela u posmatrane pojave viša.

U delu obrade podataka, gde je doza LTG izražena na ukupnu telesnu masu pacijenta, telesna masa i pol nisu imali značajnog uticaja na bilo koji od ispitivanih farmakokinetičkih parametara  $C_{ss}/D$ ,  $PIK_{ss}/D$  i  $CL_{ss}/F$ . Godine starosti nisu bile statistički značajan faktor za  $C_{ss}/D$ , ali su imale uticaj na druga dva parametra. Sva tri parametra su u ovom pristupu proceni varijabilnosti zavisila od  $D_{CBZ}$  i  $D_{VPA}$ , računatih na ukupnu telesnu masu (tabele 4.9, 4.13. i 4.18).

Da bi se potvrdio uticaj telesne mase na farmakokinetičke parametre LTG  $C_{ss}/D$ ,  $PIK_{ss}/D$  i  $CL_{ss}/F$ , bilo je potrebno isključiti uticaj starosti pacijenta, s obzirom na to da su ova dva parametra u korelaciji i da ih je praktično nemoguće istovremeno ispitivati. Postepenim isključivanjem varijabli sa najmanjom statističkom značajnošću, pokazano je da na  $PIK_{ss}/D$  ne utiče telesna masa kao faktor varijabilnosti (tabela 4.21).

Drugi pristup u proceni faktora farmakokinetičke varijabilnosti, gde su doze lekova preračunate po kg telesne mase, farmakokinetički parametri  $C_{ss}$  i  $PIK_{ss}$  su izražavani po kg telesne mase, a  $CL_{ss}$  je izražen na ukupnu telesnu masu. U ovom modelu, starost,  $D_{CBZ}$  i  $D_{VPA}$  su imali statistički značajan uticaj na  $PIK_{ss}/D$  i  $CL_{ss}/F$ , dok godine starosti nisu bile statistički značajan faktor za  $C_{ss}/D$ . Pol i telesna masa nisu imali značajnog uticaja, kao ni kod prethodnog pristupa (tabele 4.25, 4.29. i 4.30).

Na osnovu vrednosti varijanse, odnosno više vrednosti koeficijenta determinacije  $R^2$  dobijene kada se u proceni koristilo doziranje izraženo po kg telesne mase, nego kada su se doze izražavale na ukupnu telesnu masu (0,605, tabela 4.25. prema 0,474, tabela

4.9), drugi pristup je smatran adekvatnijim. Zbog toga je u daljim izračunavanjima, koja su vodila ka konačnom modelu (tabela 4.31. i jednačine 9 i 10) korišćena doza data po kg telesne mase.

Finalni model dat jednačinom 9 može se koristiti za predviđanje uticaja komedikacije na parametre eliminacije LTG.

Na osnovu ove jednačine, u slučaju deteta starog 10 godina i telesne mase 40 kg, terapija CBZ uz LTG povećava  $CL_{LTG}$  3,8 puta, dok primena VPA smanjuje  $CL_{LTG}$  2 puta. Ukoliko se inhibitor i induktor mikrozoimnih enzima primenjuju istovremeno, može se očekivati da će  $CL_{LTG}$  biti 2,8 puta veći.

Ukoliko se ova izračunavanja primene na osobu staru 30 godina i tešku 80 kg, koja dobija LTG u kombinaciji sa 1600 mg CBZ i/ili 1500 mg VPA (prosečne doze u ispitivanoj populaciji pacijenata), može se predvideti uticaj primenjene komedikacije na očekivani  $CL_{LTG}$ . Istovremena upotreba navedene doze CBZ dovela bi do povećanja  $CL_{LTG}$  5,9 puta, dok bi primena navedene doze VPA smanjivala  $CL_{LTG}$  1,5 puta. Istovremena primena CBZ i VPA dovela bi do porasta  $CL_{LTG}$  3,75 puta.

Ova jednačina se može koristiti i za izračunavanje doze koju je potrebno primeniti da bi se postigla određena koncentracija u plazmi, prema izrazu (10).

Potrebno je u ovu jednačinu uneti ciljnu koncentraciju LTG i podatke o dozama VPA i/ili CBZ. O terapijskom rasponu LTG biće reči u daljem tekstu. U primeru koji je dat u delu Rezultati (jednačina 11), pretpostavljena je ciljna koncentracija od 2 mg/l i izračunata doza LTG koju je potrebno primeniti detetu određenog uzrasta i telesne mase.

U sprovedenom istraživanju primećen je značajan **uticaj induktora ili inhibitora UGT** na farmakokinetiku LTG. Dobijeni rezultati podržavaju hipotezu da i CBZ i VPA u terapijskim dozama indukuju, odnosno inhibiraju enzime UGT odgovorne za glukuronidaciju LTG (Böttiger i sar., 1999). Ovi nalazi su u saglasnosti sa rezultatima kliničkih studija koje su ukazale na promene u farmakokinetičkom profilu LTG, pri primeni sa CBZ, koji je induktor ili VPA, koja je inhibitor metaboličkih enzima (Morris, 1998; May i sar., 1996; Grasela, 1999; Armijo, 1999; Gidal i sar., 2000; Rivas i sar., 2008; Lalić i sar., 2009; Battino i sar., 1997).

Podaci o zavisnosti metabolizma LTG od **uzrasta** su kontroverzni. Neke populacione farmakokinetičke studije pokazale su da godine života nemaju uticaja na farmakokinetiku LTG (Chan, 2001; Hussein, 1997). U drugim istraživanjima primećeno je da mlađa deca brže eliminišu LTG (Battino i sar., 2001; Reimers i sar., 2007; Vaurzelle-Kervroëdan i sar. 1996). Takođe je ukazano na to da deca imaju viši odnos koncentracije i doze, a smanjenu vrednost  $CL_{ss}/F$  u odnosu na odrasle pacijente i usled toga sporiji metabolizam leka (Armijo, 1999). U populaciji pacijenata u ovom istraživanju, slične vrednosti koncentracija LTG su dobijene kod dece i odraslih, ali je starost pacijenta imala uticaja i na  $CL/F$  (smanjenje  $CL$  sa porastom godina života) i na  $PIK_{ss}$  (povećanje ovog parametra sa porastom godina života). Zbog toga se na osnovu ovih rezultata očekuje da će deca metabolizovati LTG brže nego odrasli.

*Reimers* i saradnici su u svojim istraživanjima ukazali na to da CBZ ima najveći uticaj na odnos  $C_{ss}$  i doze u pedijatrijskoj populaciji. Efekt smanjenja ovog odnosa je najizraženiji kod mlađe dece, a zatim opada sa uzrastom. Kako je od ranije poznato da CBZ indukuje glukuronidaciju LTG (May i sar., 1996; Battino i sar., 1997; Armijo i sar., 1999), ne iznenađuje da je njegov uticaj najjači kod mlađe dece, kod kojih se kapacitet za glukuronidaciju nije u potpunosti razvio. Sličan efekt VPA na odnos koncentracije i doze nije dobijen u ovom istraživanju (Reimers i sar., 2007). *Vaurzelle-Kervroëdan* i saradnici su mišljenja da su deca podložnija uticaju induktora metaboličkih enzima od odraslih, budući da su u njihovom istraživanju imala kraća  $t_{1/2}$  od odraslih na koterapiji induktorom enzima, dok u ostalim grupama formiranim prema komedikaciji, ove razlike nisu uočene (Vaurzelle-Kervroëdan i sar., 1996). Sprovedena istraživanja sugerišu da primenjena doza CBZ ima najveći uticaj na vrednosti farmakokinetičkih parametara  $C_{ss}/D$ ,  $PIK_{ss}/D$  i  $CL_{ss}/D$  LTG (finalni model dat jednačinom 9), i u saglasnosti su sa zaključcima navedenih istraživanja.

Pored toga, dobijeni rezultati korelišu sa hipotezom da indukcija izoenzima UGT, uključenih u metabolizam LTG, pokazuje doznu zavisnost (Patsalos i Perucca, 2003a; Perucca, 2006a). Ako se ista doza CBZ primeni detetu i odraslom pacijentu, očekivali bi da  $CL_{ss}/F$  LTG bude viši u deteta zbog već pomenutog uticaja uzrasta na  $CL$ . Međutim, dobijeni rezultati pokazuju da je uticaj induktora enzima izraženiji kod starijih pojedinaca u odnosu na mlađe, uzevši u obzir različite prosečne doze primenjene starijim i mlađim pacijentima, uzrast i telesnu masu pacijenta. Ovaj nalaz se može

objasniti time što su doze induktora metaboličkih enzima, izražene po kg telesne mase, bile niže kod mladih pacijenata u sprovedenom istraživanju i ide u prilog pomenutoj hipotezi o doznoj zavisnosti indukcije glukuronidacije.

Rezultati nekih populacionih farmakokinetičkih studija sugerišu da je **telesna masa**, a ne uzrast, važan faktor varijabilnosti koji utiče na farmakokinetiku LTG kod dece (Chen, 2000). Nemoguće je u potpunosti razdvojiti ova dva moguća faktora varijabilnosti, jer je telesna masa proporcionalna uzrastu kod dece (Centers for Disease Control and Prevention, 2009). Stoga su u prvom pristupu analizi podataka u okviru višestruke regresione analize, C<sub>ss</sub> LTG i PIK<sub>ss</sub> izražavani na ukupnu dnevnu dozu leka, a uzrast pacijenta je isključen kao varijabla iz izračunavanja. Na taj način je testirana telesna masa, ali njen uticaj nije bio značajan. Ipak, kada su farmakokinetički parametri podešeni prema dozi izraženoj po kg telesne mase, dobijen je bolji, zadovoljavajući model. Ovakvi rezultati mogu da ukažu na to da telesna masa ima uticaja na varijabilnost LTG, ali statistička značajnost nije dostignuta u dobijenom modelu. Pri tumačenju značajnosti uticaja telesne mase na varijabilnost farmakokinetičkih karakteristika LTG, treba uzeti u obzir i da deca uobičajeno primaju niže doze od odraslih. Raspon doza po kg telesne mase je bio manji u populaciji u odnosu na raspon doza, izražavanih na ukupnu telesnu masu, što znači da se može očekivati i manja varijabilnost u konačnom modelu. Međutim, prema dobijenom modelu, kada se doze leka održavaju konstantnim, pacijenti sa prekomernom telesnom masom će očekivano biti manje podložni interakcijama LTG sa drugim lekovima od pacijenata normalne telesne mase.

**Pol** može imati uticaja na farmakokinetiku LTG zbog razlika u ekspresiji aktivnosti enzima UGT. Nije u potpunosti razjašnjeno koji izoenzimi UGT igraju najznačajniju ulogu u metabolizmu lekova. Rowland i saradnici su u svojim istraživanjima *in vitro* ukazali na uticaj izoformi 1A4 (UGT1A4) i 2B7 (UGT2B7) (Rowland i sar., 2006), dok su rezultati *in vivo* studija govorili u prilog izoenzima 1A3 (UGT1A3) (Argikar i Remmel, 2009). Na životinjskim modelima je pokazan hormonski uticaj na gene odgovorne za ekspresiju familije UGT1 (Chen i sar., 2005). Pol i hormonski status verovatno nemaju uticaj na ekspresiju UGT1A4 i UGT2B7 izoenzima kod ljudi (Jeong i sar., 2009; Miyagi i Collier, 2007). Međutim, povećani CL LTG zbog ubrzane glukuronidacije evidentiran je kod trudnica (Ohman i sar., 2008), ukazujući na

mogućnost da hormonski status može imati značajnu ulogu u promenama u glukuronidaciji.

U ovom istraživanju, nije dobijen statistički značajan uticaj pola na interakciju LTG sa CBZ i/ili VPA, i ti rezultati su u saglasnosti sa objavljenim studijama (Chan i sar., 2001; Reimers i sar., 2007).

U zaključku, može se reći da je ispitivanje faktora varijabilnosti LTG pokazalo da stepen interakcije između LTG i VPA i/ili CBZ zavisi od uzrasta/starosti pacijenta i primenjene doze induktora i inhibitora metaboličkih enzima, kao i da terapijsko praćenje i prilagođavanje doze LTG može biti potrebno u ovim kliničkim situacijama da bi se optimizovala terapija.

## **5.2. Populacioni farmakokinetički model lamotrigina**

U ovom delu istraživanja ispitivan je uticaj različitih faktora na farmakokinetiku LTG na osnovu standardnog praćenja antiepileptika u terapiji, primenom populacionog farmakokinetičkog pristupa analizi podataka.

U klasičnim farmakokinetičkim studijama, protokol studije se uobičajeno pravi tako da podrazumeva dobijanje velikog broja uzoraka biološkog materijala u maloj homogenoj grupi ispitanika (6-12 zdravih dobrovoljaca ili odabranih pacijenata). Uzorci krvi ili ređe drugog biološkog materijala se dobijaju u tačno određenim vremenskim intervalima kod svih ispitanika, a broj uzoraka je relativno veliki, i do 20 kod jednog ispitanika. Na ovaj način se dobijaju tzv. *bogati podaci* (*rich, dense data*), koji daju informacije o individualnom farmakokinetičkom profilu leka (Sheiner, 1984). Ovakav protokol koji podrazumeva strogo definisane kriterijume za uključivanje i isključivanje ispitanika iz studije omogućava da se u ispitivanju proceni uticaj samo jednog faktora na farmakokinetiku leka, dok se uticaj ostalih faktora kontroliše i svodi na najmanju moguću meru. Ova istraživanja ne uzimaju u obzir interindividualnu varijabilnost u vrednostima farmakokinetičkih parametara, koja je u kliničkoj praksi uvek prisutna, a izvori inter- i intraindividualne varijabilnosti se analiziraju zajedno (Sheiner i Beal, 1983).

U populacionoj farmakokinetičkoj analizi, koja se često označava i kao nelinearna analiza kombinovanih efekata, grupa pacijenata na terapiji ispitivanim lekom je glavni objekt ispitivanja, a ne pojedinac. Ova grupa je heterogena i velika, a broj uzoraka koji se dobija po pacijentu mali (1-6 uzoraka) i često neujednačen (*poor, sparse, fragmentary data*) (Sun i sar., 1999; Bellisant i sar., 1998). Podaci svih pacijenata se istovremeno udružuju i simultano se populacionom analizom procenjuju populacione vrednosti, koje se zapravo odnose na medijanu, i dva nivoa varijabilnosti leka: interindividualna i intraindividualna varijabilnost. Ovakvi podaci omogućavaju procenu varijabilnosti koja je često proizvod složene interakcije više faktora istovremeno. Dodatno se procenjuju individualne vrednosti parametara (Vučićević, 2010).

Počeci populacionog pristupa imaju osnovu u korišćenju podataka tokom standardnog praćenja lekova u terapiji, dobijenih od pacijenata različitih demografskih i patofizioloških osobina. Interindividualna varijabilnost u farmakokinetici i farmakodinamičkom odgovoru je uobičajena situacija u terapiji, što samo po sebi govori o značaju koji karakterizacija i kvantifikacija te varijabilnosti imaju u savremenoj racionalnoj terapiji, koja ima za cilj individualni pristup pacijentu (Vučićević, 2010; Yukawa, 1999). Upravo se rezultatima populacionog istraživanja (Brzakovic i sar., 2014) potvrđuje mogućnost korišćenja podataka dobijenih tokom TDM LTG u proceni prosečnih farmakokinetičkih karakteristika i izvora farmakokinetičke varijabilnosti.

Farmakokinetika LTG je praćena u grupi od 53 pacijenta sa epilepsijom, dece, adolescenata i mladih odraslih, prosečne starosti 13,4 godina (raspon 3-35 godina), koji su bili na terapiji LTG kao dodatnom terapijom drugom AEL: VPA i/ili CBZ. Za ove pacijente je bilo dostupno ukupno 70 podataka o izmerenim koncentracijama LTG.

Budući da se LTG primenjuje isključivo *per os*, i prati kinetiku jednodimenzionalnog farmakokinetičkog modela sa linearnim procesima resorpcije i eliminacije, u spovedenom istraživanju bilo je moguće sa prihvatljivom tačnošću i preciznošću proceniti jedino CL leka i ispitati uzroke varijabilnosti ovog parametra eliminacije. Kako je usled nepostojanja formulacije LTG za intravensku primenu, moguće samo pretpostaviti apsolutnu biološku raspoloživost, modelovan je CL/F. Vrednosti  $k_{res}$  i Vd/F su bile fiksirane tokom modelovanja. Analogne aspekte prilikom modelovanja su



primenili i drugi istraživači (Chen, 2000; Rivas i sar., 2008; Mallaysamy i sar., 2013; Grasela i sar., 1999). Istraživanja *Wade*-a i saradnika pokazala su da fiksiranje  $k_{res}$  na određenu vrednost nema uticaja na krajnji rezultat analize, ukoliko nisu dostupni podaci o koncentracijama leka tokom faze resorpcije i ukoliko je i vrednost  $Vd/F$  fiksirana, što je bio slučaj u ovom ispitivanju (Wade i sar., 1993; Vučićević, 2010).

Uzorci biološkog materijala dobijeni u ovom ispitivanju su predstavljali minimalne koncentracije u stanju ravnoteže. Prilikom dolaska na kontrolu u Institut za mentalno zdravlje u Beogradu, pacijentima su uzimani 1 do 2 uzorka krvi, tako da je prosečan broj uzoraka po pacijentu bio 1.3.

Odabir metode aproksimacije za procenu parametara zavisi od prirode podataka. U našem istraživanju je korišćen FOCEI metod (Brzaković i sar., 2014). Prilikom tumačenja uspešnosti primenjenog populacionog modela, neophodno je uzeti u obzir vrednosti interindividualne varijabilnosti, kao i procenu parametara finalnog modela. Interindividualna varijabilnost farmakokinetičkog parametra  $CL/F$  LTG je smanjena na 42,2% (tabela 4.44), čime je potvrđeno da su kovarijate finalnog modela na odgovarajući način opisale deo uočene varijabilnosti u farmakokinetici LTG (Brzaković i sar., 2014).

Varijabilnost od 42,2% u  $CL/F$  LTG (tabela 4.44) dobijenog finalnog modela bi se mogla opisati faktorima koji nisu bili obuhvaćeni ovim istraživanjem.

Finalni model je validiran grafičkom metodom. Razmatrani su standardni grafici zavisnosti između izmerene i populacione predviđene (DV vs PRED) koncentracije, kao i između izmerene i individualne (DV vs IPRED) predviđene koncentracije. Uočena je bolja korelacija izmerenih i populacionih predviđenih koncentracija leka sa finalnim modelom, gde je  $r^2 = 0,6174$  (slika 4.10a) u odnosu na osnovni model, gde je  $r^2 = 0,4941$  (slika 4.8a). U idealnom slučaju izmerena koncentracija bi trebalo da odgovara predviđenoj, a vrednosti su uniformno raspoređene oko prave  $y = x$ . Kada je reč o korelaciji izmerenih i individualnih predviđenih koncentracija leka, vidi se da je ona visoka i sa osnovnim (slika 4.8b) i sa finalnim modelom (slika 4.10b), koeficijent korelacije je oko 0,97, a uniformna raspodela se uočava oko prave  $y = x$ . S druge strane, grafici zavisnosti razlika između merene i predviđene koncentracije i populacione predviđene koncentracije LTG (PRED) bi trebalo da pokazuju ravnomernu raspodelu

oko prave  $y = 0$  u što manjem opsegu vrednosti. Za CWRES vs DV je dobijena ravnomerna raspodela izmerenih koncentracija oko prave  $y=0$  kod finalnog modela (slika 4.10c).

Validacija dobijenog finalnog modela je izvršena i pomoću metode ponovljenog uzorkovanja sa ponavljanjem (*bootstrap*) i metode numeričke prediktivne provere (*NPC*). Parametri procene, dobijeni *bootstrap* metodom, bili su slični parametrima finalnog modela, čime je potvrđena preciznost procene parametara finalnog modela. *NPC* metoda je potvrdila da je prediktivna sposobnost finalnog modela zadovoljavajuća (slika 4.11).

Na osnovu jednačine finalnog modela (16), može se potvrditi da primenjena koterapija sa CBZ i/ili VPA, zajedno sa telesnom masom pacijenta, ima značajan uticaj na vrednost CL/F LTG. Ove kovarijate su kao kategoričke kovarijate uvrštene u finalni model, koji se koristi za predviđanje koncentracija LTG u ispitivanoj populaciji. Tako, u slučaju pacijenta koji je na koterapiji CBZ i VPA, možemo očekivati smanjen CL/F LTG u proseku za 69,5% u poređenju sa pacijentom koji je na koterapiji CBZ. CL/F LTG pacijenta koji je na koterapiji sa VPA biće u proseku smanjen za 87,6% u poređenju sa pacijentom koji je na koterapiji CBZ (Tabela 4.44). U nedavno sprovedenom populacionom istraživanju u grupi pacijenata iz Kine (He i saradnici, 2012) istovremena primena VPA redukovala je CL LTG za faktor 0,47, dok su induktori enzima povećavali CL LTG 1,9-2,4 puta u poređenju sa grupom na monoterapiji LTG.

U sprovedenom istraživanju nije bilo dostupnih podatke za pacijente koju su lečeni samo LTG, iako se LTG u terapiji epilepsije primenjuje i kao monoterapija (Patsalos, 2010). Takođe, treba istaći da broj pacijenta koji su imali drugi induktor UGT osim CBZ (fenitoin, fenobarbital) nije bio dovoljan u sprovedenom ispitivanju da bi se procenio uticaj ovih lekova, što bi bilo važno za koterapiju sa LTG, posebno imajući u vidu nalaze da fenitoin jače indukuje metaboličke enzime od CBZ (Yamamoto i sar., 2012).

Telesna masa je u sprovedenom populacionom istraživanju identifikovana kao važna kovarijata u opisivanju CL/F LTG, što je u skladu sa nalazima drugih autora (Chen, 2000; Rivas i sar., 2008; Mallaysamy i sar., 2013; Grasela i sar., 1999; Milovanović i

Janković, 2009). U nekim studijama je starost pacijenta uključena u finalni populacioni model, posebno u onim ispitivanjima, gde su i deca i adolescenti bili uključeni (Reimers i sar., 2007). Kod dece, telesna masa u velikoj meri zavisi od uzrasta (Centers for Disease Control and Prevention, 2009), a, osim toga, uzrast ne određuje samo telesnu masu, već i težinu eliminacionih organa, enzimsku funkciju i protok krvi (Stewart i Hampton, 1987).

U ovom istraživanju dobijeni finalni model definiše 3 uzrasne grupe prema telesnoj masi pacijenta:

- a)  $\leq 25$  kg, gde je prosečna telesna masa bila  $21,54 \pm 3,18$  kg, a starost  $5,61 \pm 1,85$  godina;
- b)  $>25$  kg  $<60$  kg, prosečne telesne mase  $43,24 \pm 9,97$  kg i starosti  $12,62 \pm 6,61$  godina;
- c)  $\geq 60$  kg, prosečne telesne mase  $86,91 \pm 13,84$  kg i starosti  $24,82 \pm 5,19$  godina.

Centri za kontrolu u prevenciju bolesti (*Centers for Disease Control and Prevention – CDC*) u saradnji sa Svetskom zdravstvenom organizacijom (*World Health Organization – WHO*) su oformili grafike koji se sastoje od krivi sa percentilnom raspodelom koje pokazuju raspodelu telesne mase po godinama u pedijatrijskoj populaciji (Centers for Disease Control and Prevention, 2009). Na osnovu ovih grafika za devojčice i dečake, može se predvideti srednja vrednost (medijana) uzrasta za određenu telesnu masu. Za telesnu masu od 25 kg, dobija se prosečna vrednost uzrasta od 7,75 godina, a za telesnu masu od 60 kg prosečna starost od 15,75 godina za muški pol i 25 godina za ženski pol. Ovi podaci, zajedno sa rezultatima sprovedenog istraživanja, ukazuju na to da telesna masa može biti osetljiv parametar za opisivanje farmakokinetičke varijabilnosti LTG u grupama pacijenata različite starosti. Osim toga, telesna masa ne uključuje samo starost pacijenta, već i pol, kao što je i naznačeno za telesnu masu 60 kg.

Na osnovu svega iznetog, dobijeni finalni model deli ispitivanu populaciju u tri kategorije prema telesnoj masi. Kako je kod pacijenata u studiji dobijena visoka korelacija između telesne mase i godina života ( $R^2 = 0,7738$ , Slika 4.6), ove tri kategorije mogu po uzrastu odgovarati:

- a) predškolskoj deci (3-8 godina);
- b) starijoj deci i adolescentima (do 16 godina); i

c) mladim odraslim pacijentima (do 35 godina),

uz mogućnost da se mlade odrasle ženske osobe lakše od 60 kg mogu svrstavati u drugu kategoriju.

Pored toga, na graficima Centra za kontrolu i prevenciju bolesti, može se videti da je prosečan uzrast za telesnu masu 20 kg i 40 kg 6 godina i 12 godina, redom, što odgovara karakteristikama pacijenata u našem istraživanju u ove dve uzrastne grupe.

Na osnovu finalnog modela, može se zaključiti da je CL/F LTG normalizovan na telesnu masu viši u grupi mlađe dece, u odnosu na stariju decu i odrasle, što su potvrdili i drugi istraživači (Chen i sar., 1999; Chen, 2000; Armijo i sar., 1990). Ovo se može objasniti jedinstvenim profilom sazrevanja, koji imaju izoforme UGT, enzima odgovornog za metabolizam LTG. Njegovi izoenzimi dostižu vrednosti koje su iste kao kod odraslih osoba oko 6. meseca života, ali u uzrastu od godinu dana pa do desete godine života, aktivnost individualnih izoenzima 1A4 i 2B7, identifikovanih u ispitivanju metabolizma LTG (Gulcebi i sar., 2011; Blanca Sanchez i sar., 2010) imaju veću aktivnost nego kod odraslih (Kearns i sar., 2003; Miyagi i Collier, 2007).

Finalni model pokazuje da je CL/F LTG nezavisan od primenjene dnevne doze LTG. Uključivanje ove kovarijate u model bi bilo opravdano, ali bi moglo smanjiti verodostojnost modela, zato što se više doze LTG i primenjuju pacijentima koji ispoljavaju niže koncentracije u plazmi. I pored toga što postoje izveštaji o uticaju doze LTG na CL/F ovog leka (Hussein i Posner, 1997), ova korelacija može poticati i od efekta terapijskog praćenja lekova (*TDM effect*) (Vučićević i sar., 2009; Ahn i sar., 2005; Vučićević i sar., 2007).

Analizom podataka dobijenih rutinskim praćenjem CBZ, Ahn i saradnici ukazuju na to da se dnevna doza CBZ može uvrstiti u model koji opisuje CL leka, i da njegovim uključivanjem u model dolazi do smanjenja interindividualne varijabilnosti u vrednostima CL, smanjenja vrednosti *OFV* i vizuelno procenjenog boljeg fitovanja podataka prema modelu (Ahn i sar., 2005). Ovi istraživači su došli do pretpostavke da se ovi nalazi mogu primeniti i na druge lekove, odnosno druga populaciona istraživanja zasnovana na TDM, u kojima je dobijen značajan uticaj doze leka na CL/F leka. Ovaj uticaj bi se mogao pripisati tzv. TDM efektu. TDM efekat se objašnjava činjenicom da

se kod pacijenata sa većim vrednostima CL/F uočavaju niže vrednosti koncentracija leka, što posledično vodi ka propisivanju viših doza leka ovim pacijentima, da bi se dobili terapijski nivoi u plazmi (Vučićević i sar., 2007). Kao rezultat, dobija se korelacija CL/F i ukupne dnevne doze (Ahn i sar., 2005), koja navodi na zaključak da je dobijena zavisnost tokom populacione analize, između dnevne doze i CL/F očekivana i prirodna, s obzirom na prirodu podataka (Vučićević, 2010).

LTG se pretežno eliminiše iz sistemske cirkulacije metabolizmom do 2N-glukuronida, koji je neaktivni metabolit. Za ovu reakciju je odgovoran enzim UGT (Rowland i sar., 2006; Matsuo i Riaz, 2009; Vučićević i sar., 2012). Ovo objašnjava rezultate dobijene u ranijim istraživanjima sa pacijentima koji su istovremeno primali CBZ: porast CL LTG može se objasniti indukcijom njegovog metabolizma, dok se smanjenje CL/F LTG kod pacijenata na koterapiji sa VPA, povezuje sa inhibicijom UGT (Johannessen Landmark i Patsalos, 2010; Arif i sar., 2011). Dobijeni rezultati pokazuju da se prosečna vrednost CL LTG pacijenata koji su na istovremenoj terapiji sa CBZ razlikuje u različitim uzrasnim grupama (formiranim prema telesnoj masi). Prosečna vrednost CL/F LTG bila je 3,28 l/h, 4,23 l/h i 7,15 l/h u grupama pacijenata prema telesnoj masi  $\leq 25$  kg,  $>25$  kg  $<60$  kg, i  $\geq 60$  kg, redom.

Kod pacijenata koji su na kombinovanoj terapiji sa VPA, prosečna vrednost oralnog klirensa LTG bila je 0,41 l/h, 0,52 l/h i 0,89 l/h u grupama pacijenata prema telesnoj masi  $\leq 25$  kg,  $>25$  kg  $<60$  kg, i  $\geq 60$  kg, redom.

Ovi rezultati odgovaraju prethodnim ispitivanjima gde je CL/F LTG određivan u grupama pacijenata definisanim prema telesnoj masi ili starosti pacijenta (Arif i sar., 2011; Chen, 2000; Rivas i sar., 2008; Grasela i sar., 1999). U istraživanju Arif-a i saradnika, CL LTG kod starijih pacijenata na monoterapiji je bio 20% niži nego kod mlađih pacijenata, ali su se ove razlike između starosnih grupa smanjivale u grupama gde je LTG kombinovan sa induktorom ili inhibitorom enzima (Arif i sar., 2011). U populacionom farmakokinetičkom istraživanju u grupi dece i adolescenata starosti 3-15 godina CL/F LTG je zavisio od primenjene komedikacije i telesne mase pacijenta. Za postizanje iste koncentracije u plazmi deca koja nisu primala VPA zahtevala su više doze u odnosu na decu na terapiji VPA, a težoj deci su bile potrebne više doze (Chen, 2000).

Kombinovana terapija LTG, CBZ i VPA predstavlja izazov u kliničkoj praksi. Rezultati istraživanja pokazuju da CL/F kod odraslih pacijenata ima vrednosti u rasponu 0,27 ml/min/kg do 1,04 ml/min/kg (Arif i sar., 2011), dok se u pedijatrijskoj populaciji ovaj parametar nalazi u rasponu 0,5 ml/min/kg do 0,62 ml/min/kg (Chen, 2000) pri istovremenoj primeni LTG sa induktorom i inhibitorom metaboličkih enzima. Finalni model u sprovedenom ispitivanju ukazuje u ovoj kliničkoj situaciji na vrednosti CL/F 1,00 l/h, 1,29 l/h i 2,18 l/h u zavisnosti od kategorije telesne mase (masi  $\leq 25$  kg,  $>25$  kg  $<60$  kg, i  $\geq 60$  kg, redom). Podaci iz literature vezani za istovremenu primenu LTG sa induktorom i inhibitorom enzima su nekoherentni. Neka od prethodnih istraživanja sugerišu poništavanje indukcionih i inhibitornih efekata CBZ i VPA, kada se primenjuju istovremeno, pa nisu dobijene razlike u vrednostima CL LTG u odnosu na monoterapiju (Armijo i sar., 1999; Hirsch i sar., 2004). U drugim studijama CL LTG u grupi na kombinovanoj terapiji induktorom i inhibitorom enzima je bio značajno niži nego u grupi na monoterapiji (May i sar., 1996) ili niži, ali bez statističke značajnosti (Arif i sar., 2011), ukazujući na preovlađujući uticaj inhibicije glukuronidacije pod uticajem VPA. Kako se u sprovedenom ispitivanju nije mogla formirati grupa na monoterapiji LTG, nije postojala mogućnost poređenja rezultata istraživanja sa rezultatima dobijenim kod pacijenata na monoterapiji ili na kombinovanoj terapiji samo induktorom i inhibitorom metaboličkih enzima. Ipak, u ovoj studiji istovremeni efekat CBZ i VPA na LTG se manifestovao kao smanjeni CL/F u odnosu na terapiju LTG i CBZ i kao povećani CL/F u poređenju sa kombinacijom LTG i VPA. Finalni populacioni model LTG pokazuje da vrednosti CL/F ovog leka kod pacijenata na istovremenoj terapiji CBZ i VPA ne dostižu prosečne vrednosti parametra kod pacijenata koji dobijaju LTG i CBZ, i LTG i VPA, sugerišući suprotstavljena usmerenja indukcije i inhibicije UGT. U skladu sa tim, ovi rezultati pokazuju da inhibicija UGT pod dejstvom VPA ima jači uticaj od indukujućeg potencijala CBZ na metabolizam LTG, kada se primenjuje istovremeno sa LTG.

U zaključku, može se istaći da je finalnim modelom LTG opisan deo varijabilnosti u eliminaciji leka i da se primenjenom populacionom analizom kvantifikovao uticaj faktora koji dovode do ove varijabilnosti. Relativno mali broj pacijenata, nedostatak

podataka o pacijentima na monoterapiji i širok raspon primenjenih doza CBZ i VPA bili su ograničavajući faktori u našem ispitivanju.

### **5.3. Terapijsko praćenje lamotrigina i značaj populacione analize u ovom procesu**

Kao što je već istaknuto, terapijski nivo LTG (1 - 4 mg/l) je predložen u prvim kliničkim studijama (Jawad i sar., 1989; Cohen i sar., 1985), ali jasna korelacija između koncentracija LTG u serumu i njegovog kliničkog odgovora nije ustanovljena (Bartoli i sar., 1997; Mahmood i sar., 1998). Ovaj raspon je bio isuviše nizak u situacijama kada su pacijenti (deca i odrasli) imali refraktornu epilepsiju i zahtevali znatno više nivoe u plazmi za kontrolu napada (Mims i sar., 1997; Motte i sar., 1997). Predloženi su i drugi terapijski opsezi: 1-13 mg/l (Froscher i sar., 2002), 1-14 mg/l (Fitton i Goa, 1995; Raymond i sar., 1998), 3-14 mg/l (Morris i sar., 2004) i 2,5-15 mg/l (Patsalos i sar., 2008). Ipak, LTG se i dalje uglavnom dozira u skladu sa strategijom pažljivih pokušaja i greške (Werz, 2008).

Izmerene koncentracije LTG u sprovedenoj studiji su se nalazile u rasponu 0,25 – 13,44 mg/l. Kako je prikazano u tabeli 4.33. i na slici 4.7, oko 27% koncentracija se nalazilo unutar ovog opsega, a čak 47% iznad predloženog raspona. Za 26% pacijenta bilo je prostora da se, u slučaju potrebe, doze LTG povećaju i time eventualno obezbedi bolja kontrola epilepsije, jer su nivoi u plazmi bili ispod 1 mg/l. U ovom istraživanju samo pacijenti koji su istovremeno dobijali sva tri leka (LTG, CBZ i VPA) imali su vrednosti ravnotežnih koncentracija unutar prvobitno predloženog raspona. Pacijenti na terapiji LTG i VPA imali su više koncentracije od ovih, za koje postoje izveštaji i o evidentiranim neželjenim reakcijama (Hirsch i sar., 2004). Ova veza nije se mogla potvrditi u sprovedenom ispitivanju, jer nisu bili dostupni podaci o eventualnim neželjenim reakcijama, koje su se ispoljile tokom terapije. U grupi pacijenata koja je bila na terapiji LTG+CBZ mogu se očekivati supterapijske koncentracije usled ubrzanja metabolizma, naročito ukoliko se primenjuju više doze CBZ, što može zahtevati korekciju režima doziranja. Ova pojava je izraženija u grupi dece.

Rezultati predstavljenih istraživanja, koji se oslanjaju na podatke iz standardnog praćenja leka, ukazuju na značaj primenjene koterapije, što se slaže i sa nalazima drugih autora (Morris i sar., 1998; Yamamoto i sar., 2012). Takođe, rezultati populacionih predviđenih vrednosti CL LTG u našem istraživanju su u saglasnosti sa vrednostima dobijenim u drugim klasičnim i populacionim farmakokinetičkim studijama. Na osnovu ovoga, TDM LTG je od posebnog značaja kada se induktori i/ili inhibitori metaboličkih enzima uvode u terapiju ili iz nje isključuju.

Rezultati validacije finalnog populacionog modela LTG ukazuju da se ovaj model može upotrebiti za procenu individualnog CL/F leka na osnovu demografskih i karakteristika terapije, koje su uvrštene u finalni model. Osim toga, ovaj model bi se mogao inkorporirati u proces standardnog praćenja LTG, sa ciljem predviđanja individualnih vrednosti parametara, korišćenjem *Bayesian*-ovog pristupa (Brzaković i sar., 2014; Jelliffe i sar., 1993; Vučićević i sar., 2011). CL/F je parametar brzine primene leka, čime se stvara osnova za individualni pristup lečenju epilepsije.



## 6. Zaključci

Na osnovu postavljenih ciljeva i izloženih rezultata istraživanja u okviru ove doktorske disertacije mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. Primenom višestruke regresione analize identifikovani su i kvantifikovani faktori koji utiču na farmakokinetiku LTG.

2. Primenom višestruke regresione analize procenjen je uticaj uzrasta pacijenta, telesne mase, pola i koterapije na vrednosti farmakokinetičkih parametara  $C_{ss}/D$ ,  $PIK_{ss}/D$  i  $CL_{ss}/D$  LTG kod pacijenata na kombinovanoj terapiji sa CBZ i/ili VPA:

a) uzrast pacijenta i primenjene doze CBZ i VPA imali su značajan uticaj na  $PIK_{ss}/D$  i  $CL_{ss}/D$  LTG;

b) efekat CBZ na povećanje brzine eliminacije LTG bio je izraženiji od inhibitornog efekta VPA;

c) iako su slične vrednosti koncentracija LTG dobijene kod dece i odraslih, porast godina starosti pacijenta je imao uticaja i na  $CL_{ss}$  (smanjenje vrednosti) i na  $PIK_{ss}$  (povećanje), te se očekuje da će deca metabolizovati LTG brže nego odrasli.

d) iako nije postignuta statistička značajnost u uticaju telesne mase na interakcije LTG, gojazni pacijenti su bili manje izloženi uticaju interakcija LTG sa VPA i/ili CBZ u poređenju sa pacijentima normalne telesne mase;

e) pol nije imao uticaja na farmakokinetiku LTG.

3. Metod nelinearnog modelovanja kombinovanih efekata primenjen je u analizi malog broja podataka (1-2 merenja po pacijentu) iz grupe pacijenata sa postavljenom dijagnozom epilepsije koji su na kombinovanoj terapiji, za procenu  $CL/F$  LTG korišćenjem softvera *NONMEM*®.

4. Pomoću populacionog pristupa opisana je interindividualna varijabilnost u  $CL/F$  LTG: koterapija sa CBZ i/ili VPA, kao i telesna masa pacijenta imaju signifikantan uticaj na ovaj parametar u ispitivanoj populaciji. Pacijent koji je na koterapiji CBZ + VPA, imaće smanjen  $CL/F$  LTG u proseku za 69,5% u poređenju sa pacijentom koji je na koterapiji CBZ.  $CL/F$  LTG pacijenta koji je na koterapiji VPA biće u proseku

smanjen za 87,6% u poređenju sa pacijentom koji je na koterapiji CBZ. Telesna masa kao kategorička varijabla sa dve kategorije: 25 kg i 60 kg, utiče na CL pacijenta u ispitivanoj populaciji.

5. Validacija finalnog modela LTG pokazala je da se njime može opisati značajan deo varijabilnosti u eliminaciji leka i da se primenjenom populacionom analizom kvantifikovao uticaj faktora koji dovode do ove varijabilnosti.

6. Primena dobijenog populacionog modela za LTG omogućava izračunavanje individualnih vrednosti CL/F, što predstavlja podršku individualizaciji terapije ovim lekom. Populacioni pristup zajedno sa standardnim praćenjem LTG u terapiji doprinosi postizanju efikasne i bezbedne primene leka u pacijenata sa epilepsijom.

## Literatura

Ahn JE, Birnbaum AK, Brundage RC. Inherent correlation between dose and clearance in therapeutic drug monitoring settings: possible missinterpretation in population pharmacokinetic analysis. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2005, 32: 703-718.

Andersson GD, Yau MK, Gidal BE, Harris SJ, Levy RH, Lai AA, Wolf KB, Wargin WA, Dren AT. Bidirectional interaction of valproate and lamotrigine in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60(2): 145-156.

Argikar UA, Rimmel RP. Variation in glucuronidation of lamotrigine in human liver microsomes. *Xenobiotica* 2009, 39: 355-363.

Arif H, Svoronos A, Resor SR Jr, Buchsbaum R, Hirsch LJ. The effect of age and comedication on lamotrigine clearance, tolerability, and efficacy. *Epilepsia* 2011, 52:1905-1913.

Armijo JA, Bravo J, Cuadrado A, Herranz JL. Lamotrigine serum concentrations-to-dose ratio: influence of age and concomitant antiepileptic drugs and dosage implications. *Ther Drug Monit* 1999, 21: 182-190.

Aurich-Barrera B, Wilton L, Brown D, Shakir S. Paediatric postmarketing pharmacovigilance using prescription-event monitoring: Comparison of the adverse event profiles of lamotrigine prescribed in children and adults in England. *Drug Saf* 2010, 33:751-763.

Bar-Oz B, Nulman I, Koren G, Ito S. Anticonvulsants and breast feeding: a critical review. *Paediatr Drugs* 2000; 2: 113-126.

Bartoli A, Guerrini R, Belmonte A, Alessandri MG, Gatti G, Perucca E. The influence of dosage, age and comedication on steady-state plasma lamotrigine concentrations in epileptic children: a prospective study with preliminary assessment of correlations with clinical response. *The Drug Monit* 1997, 19: 252-260.

Battino D, Croci D, Granata T, Estienne M, Pisani F, Avanzini G. Lamotrigine plasma concentrations in children and adults: influence of age and associated therapy. *Ther Drug Monitor* 1997; 19: 620-627.

Battino D, Croci D, Granata T, Mamoli D, Messina S, Perucca E. Single-dose pharmacokinetics of lamotrigine in children: influence of age and antiepileptic comedication. *Ther Drug Monit* 2001; 23:217-222.

Beal SL, Sheiner LB, Boeckman AJ. NONMEM users guides, Icon Development Solutions 1989-2011, Ellicott City.

Bellisant E, Sebillé V, Paintaud G. Methodological issues in pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35(2): 151-166.

Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsy: Reports of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51: 676-685.

Besag FM, Berry DJ, Pool F, Newberry JE, Subel B. Carbamazepine toxicity with lamotrigine: pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction? *Epilepsia* 1998; 39: 183-187.

Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Perucca E, Tomson T. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Eighth Eilat Conference (EILAT VIII). *Epilepsy Res* 2007; 73:1-52.

Binnie CD, van Emde Boas W, Kasteleijn-Nolste-Trenite DG, Meijer JW, Meinardi H, Miller AA, Overweg J, Peck AW, van Wieringen A. Acute effects of lamotrigine (BW430C) in persons with epilepsy. *Epilepsia* 1986, 27: 248-254.

Binnie CD, Debets RMC, Engelsman M, Meijer JW, Meinardi H, Overweg J, Peck AW, Van Wieringen A, Yuen WC. Double-blind crossover trial of lamotrigine (Lamictal) as add-on therapy in intractable epilepsy. *Epilepsy Res* 1989, 4: 222-229.

Blanca Sanchez M, Herranz JL, Leno C, Arteaga R, Otterino A, Valdizán EM, Nicolas JM, Adín J, Shushtarian M, Armijo JA. UGT2B7\_-161C>T polymorphism is associated with lamotrigine concentration-to-dose ratio in a multivariate study. *Ther Drug Monit* 2010, 31: 177-184.

Boas J, Dam M, Friis ML, Kristensen O, Pedersen B, Gallagher J. Controlled trial of lamotrigine (Lamictal) for treatment-resistant partial seizures. *Acta Neurol Scand* 1996, 94: 247-252.

British National Formulary, 65th edn, 2013, British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London.

Brodie MJ. Lamotrigine. *Lancet* 1992, 339: 1397-1400.

Brodie MJ, Yuen AW. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? 105 Study Group. *Epilepsy Res* 1997, 26: 423-432.

Browne TR, Holmes GL. Epilepsy. Primary care. *N Engl J Med* 2001; 344 (15): 1144-1151.

Brzaković BB, Vezmar Kovačević SD, Vučićević KM, Miljković BR, Martinović ŽJ, Pokrajac MV, Prostran MŠ. Impact of age, weight and concomitant treatment on lamotrigine pharmacokinetics. *J Clin Pharm Ther* 2012, 37: 693-697.

Brzaković B, Vučićević K, Vezmar Kovačević S, Miljković B, Prostran M, Martinović Ž, Pokrajac M. Pharmacokinetics of lamotrigine in paediatric and young adult epileptic patients – nonlinear mixed effects modelling approach. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70(2): 179-185.

Byon W, Smith MK, Chan P, Tortorici MA, Riley S, Dai H, Dong J, Ruiz-Garcia A, Sweeney K, Cronenberger C. Establishing best practices and guidance in population modeling: an experience with an internal population pharmacokinetic analysis guidance. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2013, 2:e51.

Böttiger Y, Svensson JO, Ståhle L. Lamotrigine drug interactions in a TDM material. *Ther Drug Monit* 1999, 21:171-174.

Celebi A, Yalnmzoğlu Turanlı G, Topaloğlu H, Aysun S, Topçu M. Lamotrigine in children with refractory epilepsy. *Turk J Paediatr* 2008, 50:426-431.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Clinical Growth Charts 2009. Dostupno na <http://www.cdc.gov>, pristup u februaru 2016.

Chan V, Morris RG, Ilett KF, Tett SE. Population pharmacokinetics of lamotrigine. *Ther Drug Monit* 2001, 23: 630-635.

Chapman A, Keane PE, Meldrum BS, Simiand J, Vernieres JC. Mechanism of anticonvulsant action of valproate. *Prog Neurobiol* 1982, 19: 315-359.

Chen C, Casale EJ, Duncan B, Culverhouse EH, Gilman J. Pharmacokinetics of lamotrigine in children in the absence of other antiepileptic drugs. *Pharmacotherapy* 1999, 19: 437-441.

Chen C. Validation of a population pharmacokinetic model for adjunctive lamotrigine therapy in children. *Br J Clin Pharmacol* 2000, 50: 135-145.

Chen S, Beaton D, Nguyen N, Senkeo-Effenberger K, Brace-Sinnokrak E, Argikar U, Rimmel RP, Trottier J, Barbier O, Ritter JK, Tukey RH. Tissue-specific, inducible, and hormonal control of the human UDP-glucuronosyltransferase-1 (UGT1) locus. *J Biol Chem* 2005, 280: 37547-37557.

Cheun H, Kamp D, Harris E. An *in vitro* investigation of the action of lamotrigine on neuronal voltage-activated sodium channels. *Epilepsy Res* 1992, 13: 107-112.

Chong E, Dupuis LL. Therapeutic drug monitoring of lamotrigine. *Ann Pharmacother* 2002, 36: 917-920.

Cohen AF, Ashby L, Crowley D, Land G, Peck AW, Miller AA. Lamotrigine (BW430C), a potential anticonvulsant: effects on the central nervous system in comparison with phenytoin and diazepam. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20: 619-629.

Cohen AF, Land GS, Breimer DD, Yuen WC, Winton C, Peck AW. Lamotrigine, a new anticonvulsant: pharmacokinetics in normal humans. *Clin Pharmacol Ther* 1987, 42:535-541.

Commission on Classification and Terminology of the ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989, 30; 389-399.

Coppola G, Pascotto A. Lamotrigine as add-on drug in children and adolescents with refractory epilepsy and mental delay: an open trial. *Brain Dev* 1997, 19: 398-402.

Cross, H. Epilepsy: behavioral, psychological, and ketogenic diet treatments. *BMJ Clin Evid* 2015 Jul 10; 2015, pii:1214.

Cunnington M, Tennis P. International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy. *Neurology* 2005; 64: 955-960.

De Haan GJ, Edelbroek P, Segers J, Engelsman M, Lindhout D, Dévilé-Notschaele M, Augustijn P. Gestation-induced changes in lamotrigine pharmacokinetics: a monotherapy study. *Neurology* 2004; 63: 571-573.

Dulac O, Kaminski A. Use of lamotrigine in Lennox-Gastaut and related epilepsy syndromes. *J Child Neurol* 1997, 12 (suppl 1): S23-S28.

Ebert U, Thong NQ, Oertel R, Kirch W. Effects of rifampicine and cimetidine on pharmacokinetics and pharmacodynamics of lamotrigine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2000, 56:299-304.

Elwes RDC, Binnie CD. Clinical pharmacokinetics of newer antiepileptic drugs: lamotrigine, vigabatrin, gabapentin and oxcarbamazepine. *Clin Pharmacokinet* 1996, 30(6): 403-415.

Engel J, Jr. Seizures and Epilepsy. Philadelphia: F.A.Davis Co, 1989.

Eriksson A-S, Hoppu K, Nergardh A, Boreus L. Pharmacokinetic interactions between lamotrigine and other antiepileptic drugs in children with intractable epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37: 769-773.

European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Reporting the Results of Population Pharmacokinetic Analysis, June 2007. (<http://www.ema.europa.eu>), pristupljeno u februaru 2016.

Fitton A, Goa K. Lamotrigine: an update of its pharmacology and therapeutic use in epilepsy. *Drugs* 1995; 50:691-713.

Food and Drug Administration. Guidance for Industry on Population Pharmacokinetics. US Food and Drug Administration. Washington, DC, 1999. ([http://www.fda.gov/regulatory information/guidances/default.html](http://www.fda.gov/regulatory_information/guidances/default.html)), pristupljeno januar 2016.

Food and Drug Administration. Guidance for industry: bioanalytical method validation. Silver Spring: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, 2001.

Froscher W, Keller F, Vogt H, Krämer G. Prospective study on concentration-efficacy and concentration-toxicity: correlations with lamotrigine serum levels. *Epileptic Disord* 2002; 4: 49-56.

Gibaldi M, Perrier D. Pharmacokinetics, Volume 15, 2nd, revised and expanded edition, New York, Informa Healthcare, 2007.

Gidal BE, Anderson GD, Rutecki PR, Shaw R, Lanning A. Lack of an effect of valproate concentration on lamotrigine pharmacokinetics in developmentally disabled patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2000, 42:23-31.



Gidal BE, Garnett WR: Epilepsy. In: Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. Edited by DiPiro J, Talbert R, Yee G, al.e. New York: McGraw-Hill; 2005: 1023-1048.

Gilman J. Lamotrigine: an antiepileptic agent for the treatment for partial seizures. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 144-151.

Goa KL, Ross SR, Chrisp P. Lamotrigine. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 1993; 46(1): 152-176.

Grasela TH, Fiedler-Kelly J, Cox E, Womble GP, Risner ME, Chen C. Population pharmacokinetics of lamotrigine adjunctive therapy in adults with epilepsy. *J Clin Pharmacol* 1999, 39: 373-384.

Gulcebi MI, Ozkaynakci A, Goren MZ, Aker RG, Ozkara C, Onat FY. The relationship between UGT1A4 polymorphism and serum concentration of lamotrigine in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2011, 95: 1-8.

Hamilton MJ, Cohen AF, Yuen AWC, Harkin N, Land G, Weatherley BC, Peck AW. Carbamazepine and lamotrigine in healthy volunteers: relevance to early tolerance and clinical trial dosage. *Epilepsia* 1993; 34: 166-173.j

He DK, Wang L, Qin J, Zhang S, Lu W, Li L, Zhang JM, Bao WQ, Song XQ, Liu HT. Population pharmacokinetics of lamotrigine in Chinese children with epilepsy. *Acta Pharmacol Sin* 2012, 33(11): 1417-1423.

Hirsch LJ, Weintraub D, Du Y, Buchsbaum R, Spencer HT, Hager M, Straka T, Bazil CW, Adams DJ, Resor SR Jr, Morrell NJ. Correlating lamotrigine serum concentrations with tolerability in patients with epilepsy. *Neurology* 2004, 63: 1022-1026.

Holmes LB, Hernandez-Diaz S. Newer anticonvulsants: lamotrigine, topiramate and gabapentin. *Birth Defects Research (Part A): Clin Mol Teratol* 2012; 94(8): 599-606.

Hooker AC, Staatz CE, Karlsson MO. Conditional weighted residuals (CWRES): a model diagnostic for the FOCE method. *Pharm Res* 2007, 24: 2187-2197.

Hussein Z, Posner J. Population pharmacokinetics of lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy: retrospective analysis of routine monitoring data. *Br J Clin Pharmacol* 1997, 43: 457-465.

Jawad S, Yuen WC, Peck AW, Hamilton MJ, Oxley JR, Richens A. Lamotrigine single-dose pharmacokinetics and initial 1 week experience in refractory epilepsy. *Epilepsy Res* 1987, 1:194-201.

Jawad S, Richens A, Goodwin G, Yuen WC. Controlled trial of lamotrigine (Lamictal) for refractory partial seizures. *Epilepsia* 1989; 30:356-363.

Jelliffe RW, Schumitzky A, Van Guilder M, Liu M, Hu L, Maire P, Gomis P, Barbaut X, Tahani B. Individualizing drug dosage regimens: roles of population pharmacokinetic and dynamic models. Bayesian fitting, and adaptive control. *Ther Drug Monit* 1993, 15: 380-393.

Jeong H, Choi S, Song JW, Chen H, Fischer JH. Regulation of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 by progesterone and its impact on labetalol elimination. *Xenobiotica* 2009, 39: 355-363.

Johannessen SI. Can pharmacokinetic variability be controlled for the patient's benefit: the place of TDM for new AEDs. *Ther Drug Monit* 2005; 27: 710-713.

Johannessen SI, Battino D, Berry DJ, Bialer M, Kramer G, Tomson T, Patsalos PN. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit* 2003, 25: 347-363.

Johannessen SI, Tomson T. General principles. Laboratory monitoring of antiepileptic drugs. In: Levy RM, Mattson RH, Meldrum BS, et al, editors. *Antiepileptic drugs*, 5th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams&Wilkins, 2002:103-111.

Johannessen SI, Tomson T. Pharmacokinetic variability of newer antiepileptic drugs: when is monitoring needed? *Clin Pharmacokinet* 2006, 45: 1061-1075.

Johannessen Landmark C. Relations between mechanisms of action and clinical efficacy of antiepileptic drugs in non-epilepsy conditions. *CNS Drugs* 2008; 22: 27-47.

Johannessen Landmark C, Larsson PG, Rytter E, Johannessen SI. Antiepileptic drugs in epilepsy and other disorders: A population-based study of prescriptions. *Epilepsy Res* 2009; 87:31-39.

Johannessen Landmark C, Patsalos PN. Drug interactions involving the new second- and third-generation antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother* 2010, 10: 119-140.

Jonsson EN, Karlsson MO. Automated covariate model building within NONMEM. *Pharm Res* 1998, 15: 1463-1468.

Karlsson MO; Savic RM. Diagnosing model diagnostics. *Clin Pharmacol Ther* 2007, 82: 17-20.

Kasteleijn-Nolst Trenité DGA, Edelbroek PM. Antiepileptic drug treatment in the nineties in the Netherlands. *Pharm World Sci* 1997; 19(2): 60-69.

Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology-drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Eng J Med* 2003, 349: 1157-1167.

Keizer RJ, Karlsson MO, Hooker A. Modeling and simulation workbench for NONMEM: tutorial on Pirana, PsN, and Xpose. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2013, 2:50.

Kilpatrick ES, Forrest G, Brodie MJ. Concentration-effect and concentration-toxicity relations with lamotrigine: a prospective study. *Epilepsia* 1996, 37: 534-538.

Lalić M, Cvejić J, Popović J, Božić K, Goločorbin-Kon S, Al-Salami H, Mikov M. Lamotrigine and valproate pharmacokinetics interactions in epileptic patients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2009, 34: 93-99.

Leach MJ, Marden CM, Miller AA. Pharmacological studies on lamotrigine, a novel potential antiepileptic drug: II neurochemical studies on the mechanism of action. *Epilepsia* 1986, 27: 490-497.

Leppik IE, Hovinga CA. Extended-release antiepileptic drugs: A comparison of pharmacokinetic parameters relative to original immediate-release formulations. *Epilepsia* 2013, 54(1): 28-35.

Liporace J, Kao A, D'Abreu A. Concerns regarding lamotrigine and breast-feeding. *Epilepsy Behav* 2004; 5: 102-105.

Loiseau P, Yuen AWC, Duché B, Ménager T, Arné-Bès MC. A randomised double-blind placebo-controlled cross-over add-on trial of lamotrigine in patients with treatment-resistant partial seizures. *Epilepsy Res* 1990, 7: 136-145.

Löscher W, Schmidt D. Strategies in antiepileptic drug development: is rational drug design superior to random screening and structural variations? *Epilepsy Res* 1994; 17:95-134.

MacDonald RL, Meldrum BS. General principles: Principles of antiepileptic drug action. In: *Antiepileptic Drugs*, 4th ed. New York: Raven Press, 1995:61-77.

Mahmood I, Tammara VK, Baweja RK. Does percent reduction in seizure frequency correlate with plasma concentration of anticonvulsant drugs? *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 547-552.

Mallaysamy S, Johnson MG; Rao PG; Rajakannan T, Bathala L et al. Population pharmacokinetics of lamotrigine in Indian epileptic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2013, 69: 43-52.

May TW, Rambeck B, Jürgens U. Serum concentrations of lamotrigine in epileptic patients: the influence of dose and comedication. *Ther Drug Monit* 1996, 18:523-531.

Martinović Ž. Dijagnostika i klasifikacija psihijatrijskih poremećaja u bolesnika sa epilepsijom. *Psihijatrija danas* 2000, 32(2-3): 115-128.

Martinović Ž. Savremena klasifikacija epilepsija i epileptičnih sindroma – šta je novo 2001. godine. U Zbornik radova XVI Jugoslovenskog simpozijuma o epilepsiji, 2001: 32-42.

Martinović Ž. Lečenje epilepsija. Beograd, Velarta, 2005.

Martinović Ž. Klinička elektroencefalografija. Beograd, Naučna KMD; 2009.

Martinović Ž, Buder N, Milovanović M, Veličković R. Antiepileptic, behavioral, and antidepressant effects of adjuvant lamotrigine therapy in drug-resistant epilepsy. *Vojnosanit Pregl* 2004, 61(5):485-490.

Martinović Ž, Krstić N, Martinović J. Poremećaji ponašanja emocija u dece sa epilepsijom. *Psihijatrija danas* 2001, 33(3-4): 189-208.

Mataranga MI, May TW, Rambeck B. Does lamotrigine influence valproate concentrations? *Ther Drug Monit* 2002; 24(5): 631-636.

Matsuo F. Lamotrigine. *Epilepsia* 1999, 40(Suppl 5): S30-S36.

Matsuo F, Riaz A. Lamotrigine. In: *The Treatment of Epilepsy*, 3rd ed. Edited by S.Shorvon, E.Perucca and J.Engel. Oxford, Blackwell Publishing 2009, 535-558.

McNamara JO. Emerging insights into the genesis of epilepsy. *Nature* 1999, 399: A15-A22.

Meyer FP, Banditt P, Schubert A, Schöche J. Lamotrigine concentrations in human seru, brain tissue, and tumor tissue. *Epilepsia* 1999; 40(1): 68-73.

Mikati MA, Schachter SC, Schomer DL, Keally M, Osborne-Shafer P, Seaman CA, Sheridan PH, Ashworth M, Kupferberg H, Valakas. Long-term tolerability,

pharmacokinetics and preliminary efficacy study of lamotrigine in patients with resistant partial seizures. *Clin Neuropharmacol* 1989; 12:312-321.

Milovanović JR, Janković SM. Population pharmacokinetics of lamotrigine in patients with epilepsy. *Internat J Clin Pharm Ther* 2009, 47: 752-760.

Mims J, Panovich P, Ritter F, Frost MD. Treatment with high doses of lamotrigine in children and adolescents with refractory seizures. *J Child Neurol* 1997; 12: 64-67.

Miyagi SJ, Collier AC. Paediatric development of glucuronidation: the ontogeny of hepatic UGT1A4. *Drug Metab Dispos* 2007, 35: 1587-1592.

Morris RG, Black AB, Harris AL, Batty AB, Sallustio BC. Lamotrigine and therapeutic drug monitoring: retrospective survey following the introduction of a routine service. *Br J Clin Pharmacol* 1998, 46: 547-551.

Morris RG, Black AB, Lam E, Westley IS. Clinical study of lamotrigine and valproic acid in patients with epilepsy: using a drug interaction to advantage? *Ther Drug Monit* 2000, 22: 656-660.

Morris RG, Lee MY, Cleanthous X, Black AB. Long-term follow up using a higher target range for lamotrigine monitoring. *Ther Drug Monit* 2004; 26: 626-632.

Motte J, Trevathan E, Arvidsson JFV, Barrera MN, Mullens EL, Manasco P. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. *N Eng J Med* 1997; 337: 1807-1812 (erratum: *N Eng J Med* 1998; 339: 851-852).

Mould DR, Upton RN. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2012, 1:ed.

Murphy JE. *Clinical Pharmacokinetics Pocket Reference*. 3rd edition. Bethesda, Maryland: American Society of Health-System Pharmacists; 2005.

Nawaratne S, Brien JE, Seeman E, Fabiny R, Zalberg J, Cosolo W, Angus P, Morgan DJ. Relationships among liver and kidney volumes, lean body mass and clearance. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 447-452.

Ohman I, Beck O, Vitols S, Tomson T. Plasma concentrations of lamotrigine and its 2-N-glucuronide metabolite during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia* 2008, 49: 1075-1080.

Parke J, Holford NH, Charles BG. A procedure for generating bootstrap samples for the validation of nonlinear mixed-effects population models. *Comput Methods Prog Biomed* 1999, 59: 19-29.

Parmeggiani L, Belmonte A, Ferrari A, Perucca E, Guerrini R. Add-on lamotrigine treatment in children and young adults with severe partial epilepsy: an open, prospective, long-term study. *J Child Neurol* 2000; 15:671-674.

Patsalos PN, Bourgeois BFD. *The epilepsy prescriber's guide to antiepileptic drugs*. Cambridge: Cambridge University Press, 2010.

Patsalos PN, Fröscher W, Pisani F, van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002, 43: 365-385.

Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2003a, 2:347-356.

Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol* 2003b, 2:473-481.

Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, Leppik IE, Tomson T, Perucca E. Antiepileptic drugs – best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring. ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008, 49: 1239-1276.

Patsalos PN. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs) – Part 1: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs. *Clin Pharmacokinet* 2013, 52(11):927-966.

Peck AW. Clinical pharmacology of lamotrigine. *Epilepsia* 1991; 32(Suppl 2): S9-S12.

Pennell PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology* 2003; 61(6 Suppl2):S35-S42.

Perucca E. Is there a role for therapeutic drug monitoring of new anticonvulsants? *Clin Pharmacokinet* 2000, 38:191-204.

Perucca E. Clinical pharmacology and therapeutic use of the new antiepileptic drugs. *Fundam Clin Pharmacol* 2001, 15:405-417.

Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2006a, 61: 246-255.

Perucca E. Clinical pharmacokinetics of new-generation antiepileptic drugs at the extremes of age. *Clin Pharmacokinet* 2006b; 45: 351-363.

Perucca E, Hedges A, Makki KA, Ruprah M, Wilson JF, Richens A. A comparative study of the enzyme inducing properties of anticonvulsant drugs in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18:401-410.

Pisani F, Oteri G, Russo MF, Trio R, Di Perri R, Perucca E, Richens A. The efficacy of valproate-lamotrigine comedication in refractory complex partial seizures: evidence for a pharmacodynamic interaction. *Epilepsia* 1999; 40: 1141-1146.

Pisani F, Russo M, Trio R, Artesi C, Fazio A, Oteri G, Di Perri R. Lamotrigine in patients with refractory epilepsy. A long-term open study. *New Antiepileptic Drugs* 1991, Suppl. 3:187-191.

Pokrajac, M. Farmakokinetika, IV izd. Beograd: Biograf; 2012.



Pokrajac M. Praćenje lekova u terapiji – terapijski monitoring. In *Primena medicinske biohemije u laboratorijskoj medicini*. Edited by Majkić Singh N. Beograd: Društvo medicinskih biohemičara Jugoslavije; 2000: 373-382.

Pokrajac M, Brzaković B, Miljković B. A high-performance liquid chromatographic (HPLC) assay of lamotrigine for pharmacokinetic investigations and therapeutic drug monitoring. *Br J Clin Pharmacol* 1999, 24.

Pons G, Rey E, Vauzelle F. Pharmacokinetics of lamotrigine in young epileptic children. *Epilepsia* 1993, 34 (suppl 2): 168.

Posner J, Cohen AF, Land G, Winton C, Peck AW. The pharmacokinetics of lamotrigine (BW430C) in healthy subjects with unconjugated hyperbilirubinaemia (Gilbert's syndrome). *Br J Clin Pharmacol* 1989, 28: 117-120.

Posner J, Holdich T, Crome P. Comparison of lamotrigine pharmacokinetics in young and elderly healthy volunteers. *J Pharm Med*, 1991: 121-128.

Posner J, Webster H, Yuen WC. Investigation of the ability of lamotrigine, a novel antiepileptic drug, to induce mixed function oxygenase enzymes. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28: 117-120.

Prescribing information on Lamictal 2011 Dostupno na <http://us.gsk.com>, pristupljeno u januaru 2016.

Rambeck B, Wolf P. Lamotrigine clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1993; 25: 433-443.

Ramsay RE, Pellock JM, Garnett WR, Sanchez RM, Valakas AM, Wargin WA, Lai AA, Hubbell J, Chern WH, Allsup T. Pharmacokinetics and safety of lamotrigine (Lamictal) in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 1991; 10: 191-200.

Raymond GM, Andrew BB, Anne LH, Bennedetta CS. Lamotrigine and therapeutic drug monitoring: retrospective survey following the introduction of a routine service. *Br J Clin Pharmacol* 1998, 46:547-551.

Reimers A, Skogvoll E, Sund JK, Spigset O. Lamotrigine in children and adolescents: the impact of age on its serum concentrations and on the extent of drug interactions. *Eur J Clin Pharmacol* 2007, 63: 687-692.

Rivas N, Buelga DS, Elger CE, Santos-Borbujo J, Otero MJ, Domínguez-Gil A, García MJ. Population pharmacokinetics of lamotrigine with data from therapeutic drug monitoring in German and Spanish patients with epilepsy. *Ther Drug Monit* 2008, 30:483-489.

Rogawski MA, Porter RJ. Antiepileptic drugs: Pharmacological mechanisms and clinical efficacy with consideration of promising developmental stage compounds. *Pharmacol Rev* 1990; 42(3): 223-286.

Rowan AJ, Binnie CD, Warfield CA, Meinardi H, Meijer JWA. The delayed effect of sodium valproate on the photoconvulsive response in man. *Epilepsia* 1979; 20:61-68.

Rowland A, Elliot DJ, Williams JA, Mackenzie PI, Dickinson RG, Minners JO. In vitro characterization of lamotrigine N2-glucuronidation and the lamotrigine – valproic acid interaction. *Drug Metab Dispos* 2006, 34: 1055-1062.

Rowland M, Tozer T. *Clinical pharmacokinetics. Concepts and applications.* 4th edition. Philadelphia (PE): Lippincott Williams&Wilkins, 2010.

Sadler M. Lamotrigine associated with insomnia. *Epilepsia* 1999; 40: 322-325.

Sander JW, Patsalos PN, Oxley JR, Hamilton MJ, Yuen WC. A randomised double-blind placebo-controlled add-on trial of lamotrigine in patients with severe epilepsy. *Epilepsy Res* 1990, 6:221-226.

Sander J, Trevisol-Bittencourt P, Hart Y, Patsalos P, Shorvon S. The efficacy and long-term tolerability of lamotrigine in the treatment of severe epilepsy. *Epilepsy Research* 1990, 7:226-229.

Savic J. Validacija populacionog farmakokinetičkog modela topiramata-numerički i simulacioni pristup. Završni rad. Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2014.

Schachter SC. Antiepileptic drug therapy: general treatment principles and application for special patients populations. *Epilepsia* 1999; 40(Suppl 9):S20-S25.

Schapel G, Beran R, Vajda F, Danta G, Black AB, Mackenzie R. Double-blind, placebo controlled, crossover study of lamotrigine in treatment resistant partial seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 448-453.

Schapel G, Black A, Lam E, Robinson M, Dollman W. Combination vigabatrin and lamotrigine therapy for intractable epilepsy. *Seizure* 1996, 5:51-56.

Sheiner LB. The population approach to pharmacokinetic data analysis: rationale and standard data analysis methods. *Drug Metab Rev* 1984; 15(1-2): 153-171.

Sheiner LB, Beal SL. Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetic parameters.III. Monoexponential model: routine clinical pharmacokinetic data. *J Pharmacokinet Biopharm* 1983; 11(3): 303-319.

Sheiner LB, Ludden TM. Population pharmacokinetics/dynamics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1992; 32:185-209.

Shneker BF, Fountain NB. Epilepsy. *Dis Mon* 2003; 49:426-478.

Sidhu J, Job S, Singh S, Philipson R. The pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of the co-administration of lamotrigine and a combined oral contraceptive in healthy female subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61: 191-199.

Sonnen AEH, De Puit M, Peek MEM. Alternative geneeswijzen en epilepsie. Publication of Dutch Epilepsy Society 1991; 30: 389-399.

Stefan H, Feuerstein TJ. Novel anticonvulsant drugs. *Pharmacol Ther* 2007, 113: 165-183.

Stewart CF, Hampton EM. Effect of maturation on drug disposition in pediatric patients. *Clin Pharm* 1987; 6:548-564.

Stolarek I, Blacklaw J, Forrest G, Brodie MJ. Vigabatrin and lamotrigine in refractory epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 921-924.

Sun H, Fadiran EO, Jones CD, Lesko L, Huang SM, Higgins K, Hu C, Machado S, Maldonado S, Williams R, Hossain M, Ette EI. Population pharmacokinetics. A regulatory perspective. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37(1):41-58.

Theis JG, Sidhu J, Palmer J. Lack of pharmacokinetic interaction between oxcarbamazepine and lamotrigine. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 2269-2274.

Tran TA, Leppik IE, Blesi K, Sathanandan ST, Rummel R. Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology* 2002; 59: 251-255.

Tsiropoulos I, Gichangi A, Andersen M, Bjerrum L, Gaist D, Hallas J. Trends in utilization of antiepileptic drugs in Denmark. *Acta Neurol Scand* 2006; 113:405-411. Erratum in: *Acta Neurolo Scand* 2006; 114:70.

Van de Vrie-Hoekstra NW, de Vries TW, van den Berg PB, Brouwer OF, de Jong-van den Berg LT. Antiepileptic drug utilization in children from 1997-2005 – a study from the Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 1013-1020.

Vaurzelle-Kervroëdan F, Rey E, Cieuta C, Pariente-Khayat A, Pons G, d'Athis P, Bidault R, Dulac O, Olive G. Influence of concurrent antiepileptic medication on the pharmacokinetics of lamotrigine as add-on therapy in epileptic children. *Br J Clin Pharmacol* 1996, 41:325-330.

Vučičević K, Miljković B, Pokrajac M, Petronijević M. Karakteristike populacionog farmakokinetičkog pristupa analizi podataka i njegov značaj u razvoju i primeni lekova. *Arhiv za farmaciju* 2005; 55: 483-496.

Vučičević K, Miljković B, Veličković R, Pokrajac M, Mrhar A, Grabnar I. Population pharmacokinetic model of carbamazepine derived from routine therapeutic drug monitoring data. *Ther Drug Monit* 2007, 29: 781-788.

Vučičević K, Miljković B, Pokrajac M, Prostran M, Martinović Ž, Grabnar I. The influence of drug-drug interaction and patients' characteristics on valproic acid's clearance in adults with epilepsy using nonlinear mixed effects modeling. *Eur J Pharm Sci* 2009, 38: 512-518.

Vučičević KM. Populacioni pristup ispitivanju faktora farmakokinetičke varijabilnosti karbamazepina i valproinske kiseline u terapiji bolesnika sa epilepsijom. Doktorska disertacija. Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2010.

Vučičević K, Miljković B, Vezmar Kovačević S, Todorović Z, Prostran M, Grabnar I. Population pharmacokinetic analysis therapeutic drug monitoring data in optimizing pharmacotherapy of antiepileptic drugs. U: Foyaca-Sibat H (ed). *Novel treatment of epilepsy*. InTech, Rijeka, 2011, 95-110.

Vučičević K, Miljković B, Vezmar Kovačević S, Todorović Z, Prostran M. Clinical pharmacokinetic characteristics of novel antiepileptic drugs. U: Hosten W, Burtsev A (eds). *Seizures and antiepileptic drugs*. Nova Science Publishers 2012, New York, 83-98.

Wade JR, Kelman AW, Howie CA, Whiting B. Effect of misspecification of the absorption process on subsequent parameter estimation in population analysis. *J Pharmacokinet Bipharm* 1993; 21(2): 209-222.

Werz MA. Pharmacotherapeutics of epilepsy: use of lamotrigine and expectations for lamotrigine extended release. *Ther Clin Risk Manag* 2008, 4: 1035-1046.

Whiting B, Kelman AW, Grevel J. Population pharmacokinetics, theory and clinical application. *Clin Pharmacokinet* 1986, 11: 387-401.

Wootton R, Soul-Lawton J, Rolan PE, Fook Sheung CTC, Cooper JDH, Posner JJ. Comparison of the pharmacokinetics of lamotrigine in patients with chronic renal failure and healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*, *Br J Clin Pharmacol* 1997; 43(1):23-27.

Yamamoto Y, Inoue Y, Matsuda K, Takahashi Y, Kagawa Y. Influence of concomitant antiepileptic drugs on plasma lamotrigine concentration in adult Japanese epilepsy patients. *Biol Pharm Bull* 2012, 35: 487-493.

Yau MK, Garner WR, Wargin WA, Pellock JM. A single dose, dose proportionality, and bioequivalence study of lamotrigine in normal volunteers. *Epilepsia* 1991; 32(Suppl 3):8.

Yuen AW, Land G, Weatherley BC, Peck AW. Sodium valproate acutely inhibits lamotrigine metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1992, 33:511-513.

Yuen AWC, Rafter JEW. Lamotrigine (Lamictal) as add-on therapy in pediatric patients with treatment-resistant epilepsy. An overview. *Epilepsia* 1992, 33 (suppl 3): 82-83.

Yukawa E. Population-based investigations of drug relative clearance using nonlinear mixed-effect modelling from information generated during the routine clinical care of patients. *J Clin Pharm Ther* 1999; 24(2): 103-113.

## **PRILOZI**

## **Prilog 1: SKRAĆENICE I AKRONIMI**

**AEL** - antiepileptički lekovi

**B** - nestandardizovani regresioni koeficijent

**BMI** – indeks telesne mase (*body mass index*)

**C<sub>max</sub>** - maksimalne koncentracije u plazmi

**C<sub>ss</sub>** - koncentracija u stanju ravnoteže

**C<sub>trough</sub>** - minimalna koncentracija u plazmi

**CBZ** - karbamazepin

**CI** – interval pouzdanosti

**CL** – klirens

**CL/F** – relativni (oralni) klirens

**CL<sub>ss</sub>/F** - oralni klirens u stanju ravnoteže

**CV** – koeficijent varijacije

**CYP P450** – citohroma P450

**D** – doza leka

**D<sub>CBZ</sub>** – dnevna doza CBZ

**D<sub>LTG</sub>** – dnevna doza LTG

**D<sub>VPA</sub>** – dnevna doza VPA

**DV** – izmerena koncentracija leka (*dependent variable*)

**EMA** - Evropska agencija za lekove (European Medicines Agency)

**ETA<sub>1</sub>** - interindividualna varijabilnost

**F** - stepen biološke raspoloživosti leka (frakcija resorbovanog leka)

**FDA** – Američka uprava za hranu i lekove (*Food and Drug Administration*)

**FOCEI** - kondicioni metod procene prvog reda sa interakcijom (*first-order conditional estimation method with interaction*)

**GABA** - gama-aminobuterna kiselina

**GCP** - dobra klinička praksa (*Good Clinical Practice*)

**HPLC** - visoko efikasna tečna hromatografija (*High Performance Liquid Chromatography*)

**IPRED** – individualna predviđena koncentracija

**k<sub>el</sub>** - konstanta brzine eliminacije



$k_{res}$  - konstanta brzine resorpcije  
*LLOQ* - osetljivost metode (*lower limit of quantification*)  
**LTG** – lamotrigin  
*NONMEM* – softver za populacionu analizu (*nonlinear mixed effect modeling*)  
*NPC* - numerička prediktivna procena (*numerical predictive check*)  
**OFV** – objektivna vrednost funkcije  
**PIKss** - površina ispod krive u stanju ravnoteže  
**PRED** - populaciona predviđena koncentracija  
 $R^2$  - koeficijent determinacije  
**RSE** – relativna standardna greška  
**Sd** - standardna devijacija  
**SE** – standardna greška  
**SS** – stanje ravnoteže (*steady state*)  
 $t_{1/2}$  - poluvremenu eliminacije  
 $t_{max}$  – vreme postizanja maksimalne koncentracije leka  
**TM** – telesna masa  
*TDM* - terapijski monitoring (*Therapeutic Drug Monitoring*)  
**TV** - tipična vrednost parametra  
**UGT** - uridin-difosfo-glukuronozil-transferaza  
**Vd** - volumen raspodele  
**Vd/F** – prividni volumen raspodele  
**VPA** - valproinska kiselina  
*ΔOFV* - smanjenje vrednosti *OFV*  
 $\beta$  - standardizovani regresioni koeficijent  
 $\epsilon$  – rezidualna varijabilnost  
 $\eta$  – interindividualna varijabilnost  
 $\theta$  – parametri korelacije faktora uticaja i farmakokinetičkog parametra  
 $\chi^2$  - hi-kvadrat  
 $\omega^2_{CL/F}$  -varijansa svih  $\eta$

## Prilog 2: SPISAK TABELA

Tabela 1.1. Klasifikacija epileptičkih napada i sindroma	4
Tabela 1.2. Farmakokinetičke karakteristike LTG kod odraslih pacijenata	11
Tabela 1.3. Farmakokinetičke karakteristike LTG kod dece i adolescenata	12
<i>Tabela 4.1. Demografske i karakteristike terapije pacijenata u ispitivanju farmakokinetičke varijabilnosti LTG</i>	37
<i>Tabela 4.2. Demografske i karakteristike terapije pacijenata u grupama prema primenjenoj koterapiji</i>	38
<i>Tabela 4.3. Koncentracije LTG u stanju ravnoteže i farmakokinetički parametri u grupi pacijenata na terapiji LTG + CBZ</i>	39
<i>Tabela 4.4. Koncentracije LTG u stanju ravnoteže i farmakokinetički parametri u grupi pacijenata na terapiji LTG + VPA</i>	40
<i>Tabela 4.5. Koncentracije LTG u stanju ravnoteže i farmakokinetički parametri u grupi pacijenata na terapiji LTG + VPA +CBZ</i>	41
<i>Tabela 4.6. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: pol, godine starosti, telesna masa, doza LTG, doza CBZ, doza VPA na farmakokinetički parametar <math>\ln\text{PIKss/D}</math></i>	42
<i>Tabela 4.7. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: pol, godine starosti, doza LTG, doza CBZ, doza VPA na farmakokinetički parametar <math>\ln\text{PIKss/D}</math></i>	43
<i>Tabela 4.8. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: godine starosti, doza LTG, doza CBZ, doza VPA na farmakokinetički parametar <math>\ln\text{PIKss/D}</math></i>	43
<i>Tabela 4.9. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: godine starosti, doza CBZ, doza VPA na farmakokinetički parametar <math>\ln\text{PIKss/D}</math>-konačni model</i>	44
<i>Tabela 4.10. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: pol, godine starosti, telesna masa, doza LTG, doza CBZ, doza VPA na farmakokinetički parametar <math>\ln\text{CLss/F}</math></i>	45
<i>Tabela 4.11. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: pol, godine starosti, doza LTG, doza CBZ, doza VPA na farmakokinetički parametar <math>\ln\text{CLss/F}</math></i>	45
<i>Tabela 4.12. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: godine starosti, doza LTG, doza CBZ, doza VPA na farmakokinetički parametar <math>\ln\text{CLss/F}</math></i>	46
<i>Tabela 4.13. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: godine starosti, doza CBZ, doza VPA na farmakokinetički parametar <math>\ln\text{CLss/F}</math>-konačni model</i>	46
<i>Tabela 4.14. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: pol, godine starosti, telesna masa, doza LTG, doza CBZ, doza VPA na farmakokinetički parametar <math>\ln\text{C}_{\text{ss}}/\text{D}</math></i>	47
<i>Tabela 4.15. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: pol, godine starosti, telesna masa, doza CBZ, doza VPA na farmakokinetički parametar <math>\ln\text{C}_{\text{ss}}/\text{D}</math></i>	48

<i>Tabela 4.16. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: pol, godine starosti, doza CBZ, doza VPA na farmakokinetički parametar lnCss/D</i>	48
<i>Tabela 4.17. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: godine starosti, doza CBZ, doza VPA na farmakokinetički parametar lnCss/D</i>	49
<i>Tabela 4.18. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: doza CBZ, doza VPA na farmakokinetički parametar lnCss/D-konačni model</i>	49
<i>Tabela 4.19. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: pol, telesna masa, doza LTG, doza CBZ, doza VPA na farmakokinetički parametar lnPIKss/D</i>	50
<i>Tabela 4.20. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: telesna masa, doza LTG, doza CBZ, doza VPA na farmakokinetički parametar lnPIKss/D</i>	51
<i>Tabela 4.21. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: doza LTG, doza CBZ, doza VPA na farmakokinetički parametar lnPIKss/D</i>	51
<i>Tabela 4.22. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: pol, godine starosti, telesna masa, doza LTG/kg, doza CBZ/kg, doza VPA/kg na farmakokinetički parametar lnPIKss/D</i>	52
<i>Tabela 4.23. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: pol, godine starosti, doza LTG/kg, doza CBZ/kg, doza VPA/kg na farmakokinetički parametar lnPIKss/D</i>	53
<i>Tabela 4.24. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: godine starosti, doza LTG/kg, doza CBZ/kg, doza VPA/kg na farmakokinetički parametar lnPIKss/D</i>	53
<i>Tabela 4.25. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: godine starosti, doza CBZ/kg, doza VPA/kg na farmakokinetički parametar lnPIKss/D-konačni model</i>	54
<i>Tabela 4.26. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: pol, godine starosti, telesna masa, doza LTG/kg, doza CBZ/kg, doza VPA/kg na farmakokinetički parametar lnCLss/F</i>	54
<i>Tabela 4.27. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: pol, godine starosti, doza LTG/kg, doza CBZ/kg, doza VPA/kg na farmakokinetički parametar lnCLss/F</i>	55
<i>Tabela 4.28. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: godine starosti, doza LTG/kg, doza CBZ/kg, doza VPA/kg na farmakokinetički parametar lnCLss/F</i>	55
<i>Tabela 4.29. Rezultati ispitivanja uticaja varijabli: godine starosti, doza CBZ/kg, doza VPA/kg na farmakokinetički parametar lnCLss/F-konačni model</i>	56
<i>Tabela 4.30. Rezultati ispitivanja uticaja doze CBZ/kg i doze VPA/kg na farmakokinetički parametar lnCss/D- konačni model</i>	57
<i>Tabela 4.31. Procena parametara modela, koji utiču na Css, PIKss i CLss/F</i>	58
<i>Tabela 4.32. Demografske i karakteristike terapije pacijenata u studiji LTG</i>	62
<i>Tabela 4.33. Raspodela izmerenih koncentracija LTG prema predloženom terapijskom rasponu</i>	65
<i>Tabela 4.34. Parametri osnovnog modela lamotrigina</i>	68

<i>Tabela 4.35. Prikaz testiranja uticaja <math>D_{LTG}</math> kao kontinuirane varijable – stepenovani model</i>	72
<i>Tabela 4.36. Prikaz testiranja uticaja <math>D_{LTG}</math> kao kontinuirane varijable – linearni model</i>	72
<i>Tabela 4.37. Prikaz testiranja uticaja starosti kao kategoričke varijable</i>	73
<i>Tabela 4.38. Prikaz testiranja uticaja starosti kao kontinuirane varijable – stepenovani model</i>	73
<i>Tabela 4.39. Prikaz testiranja uticaja starosti kao kontinuirane varijable preko linearnog modela</i>	74
<i>Tabela 4.40. Prikaz testiranja uticaja telesne mase kao kontinuirane varijable – stepenovani model</i>	75
<i>Tabela 4.41. Prikaz testiranja uticaja telesne mase kao kontinuirane varijable – linearni model</i>	75
<i>Tabela 4.42. Prikaz testiranja uticaja telesne mase kao kategoričke varijable</i>	76
<i>Tabela 4.43. Sumarni prikaz kovarijata u procesu građenja modela</i>	77
<i>Tabela 4.44. Parametri finalnog modela LTG</i>	79
<i>Tabela 4.45. Prosečne vrednosti CL/F LTG u grupama prema koterapiji i telesnoj masi</i>	80
<i>Tabela 4.46. Parametri procene finalnog modela i rezultati analize metodom bootstrap</i>	82

### Prilog 3: SPISAK SLIKA

<i>Slika 1.1. Hemijska struktura lamotrigina</i>	7
<i>Slika 4.1. Koncentracija LTG u stanju ravnoteže, prilagođena na dozu</i>	59
<i>Slika 4.2. Površina ispod krive u stanju ravnoteže, prilagođena na dozu</i>	60
<i>Slika 4.3. Odnos CL/F LTG i primenjene koterapije</i>	60
<i>Slika 4.4. Karakteristike ispitivanih pacijenata po godinama – a) i po telesnoj masi –b)</i>	63
<i>Slika 4.5. Odnos telesne mase i godina života</i>	64
<i>Slika 4.6. Odnos primenjene <math>D_{LTG}</math> i telesne mase pacijenta</i>	64
<i>Slika 4.7. Izmerene koncentracije LTG u plazmi ispitivanih pacijenata</i>	65
<i>Slika 4.8. Zavisnost izmerenih (DV – dependent variable) i a) populacionih koncentracija (PRED); b) individualnih predviđenih koncentracija (IPRE); c) kondicionalnih ponderisanih (CWRES) za osnovni model LTG</i>	69
<i>Slika 4.9. Zavisnost interindividualne varijabilnosti u vrednostima CL/F od telesne mase pacijenata: kontinuirana – a) ili dvostepena – b)</i>	70
<i>Slika 4.10. Odnos izmerenih (DV) i a) populacionih (PRED); b) individualnih predviđenih koncentracija (IPRE); c) kondicionalnih ponderisanih koncentracija (CWRES) finalnog modela lamotrigina</i>	81
<i>Slika 4.11. Numerička predikativna provera (NPC) osnovnog – A i finalnog modela LTG – B. Kružićima su predstavljani donji i gornji limit predikcionih intervala (%) za dobijene podatke. Linije predstavljaju 95% CI donjeg i gornjeg limita predikcionih intervala (%).</i>	83

#### **Prilog 4: BIOGRAFIJA KANDIDATA**

Branka Brzaković je diplomirala na Farmaceutskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 1988. godine sa prosečnom ocenom 9.46. Pripravnički staž je obavila u Apotekarskoj ustanovi „Beograd“ i položila stručni ispit za farmaceute.

U periodu 1989-2001. godine radila je na Farmaceutskom fakultetu u Beogradu, na Katedri (za farmakokinetiku i kliničku farmaciju (tadašnjem Institutu za farmakokinetiku), prvo u zvanju asistenta-pripravnika, a potom od 1996. godine u zvanju asistenta. Učestvovala je u pripremi i izvođenju praktične nastave iz predmeta Farmakokinetika, kao i u istraživačkim projektima u oblasti kliničke farmakokinetike i metabolizma, koje je finansiralo Ministarstvo nauke i tehnologije.

Poslediplomske magistarske studije je završila na Farmaceutskom fakultetu u Beogradu i u novembru 1995. godine odbranila magistarski rad pod nazivom “Farmakokinetika fenobarbitona u bolesnika u epileptičnom status”. Na istom fakultetu je 2011. godine završila zdravstvenu specijalizaciju Klinička farmacija.

Od 2001. do 2008. godine živela je van Srbije, u Švedskoj, gde je stekla licencu Ministarstva zdravlja za rad u zdravstvenim ustanovama i potom se zaposlila kao klinički farmaceut na Odeljenju interne medicine Opšte bolnice u Oskášamnu. Zbog obuke i usavršavanja u oblasti kliničke farmacije boravila je u toku 2004. i 2005. godine u više navrata u Univerzitetskoj bolnici Rihov u Jenčepingu, a kontinuirano se u okviru kompanije Apoteket AB u Stokholmu edukovala u oblasti farmakoterapije kardiovaskularnih, respiratornih, gastrointestinalnih i prihijatrijskih poremećaja.

Po povratku u Srbiju se zaposlila u Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije, prvo u Nacionalnom centru za farmakovigilancu, a zatim, od 2010. godine, u Sektoru za evaluaciju dokumentacije o leku, kao ekspert procene farmakokinetičkih i studija biološke raspoloživosti i biološke ekvivalentnosti.

Objavila je više radova u domaćim i međunarodnim časopisima, i imala više saopštenja na skupovima nacionalnog i međunarodnog karaktera.



Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије  
докторског рада

Име и презиме аутора Бранка Р. Брзаковић

Број индекса \_\_\_\_\_

Студијски програм \_\_\_\_\_

Наслов рада „Фармакокинетичка варијабилност ламстригина код деце и адолесцената  
на комбинованој терапији за лечење спилепсије“

Ментор prof. dr sc. Бранислава Миљковић

Потписани/а Бранка Р. Брзаковић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији  
коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума**  
**Универзитета у Београду.**

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања  
доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у  
електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 21. 4. 2016.

  
\_\_\_\_\_



Прилог 3.

### Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

**„Фармакокинетичка варијабилност ламотригина код деце и адолесцената на комбинованој терапији за лечење епилепсије“**

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

У Београду, 21. 4. 2016.

Потпис докторанда

Браница Ђурановић

1. Ауторство - Дозвољавање умножавања, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.
2. Ауторство – некомерцијално. Дозвољавање умножавања, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.
3. Ауторство - некомерцијално – без прераде. Дозвољавање умножавања, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.
4. Ауторство - некомерцијално – делити под истим условима. Дозвољавање умножавања, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.
5. Ауторство – без прераде. Дозвољавање умножавања, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.
6. Ауторство - делити под истим условима. Дозвољавање умножавања, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.